

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Sparsentan (Filspari™)

Vifor Pharma Deutschland GmbH

Modul 4 A

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

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	11
Abkürzungsverzeichnis	12
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	17
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	18
4.2 Methodik.....	31
4.2.1 Fragestellung.....	31
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	34
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	36
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	36
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	36
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	37
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	39
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien.....	40
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	41
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	44
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	44
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	44
4.2.5.2.1 Patientencharakteristika.....	45
4.2.5.2.2 Patientenrelevante Endpunkte.....	48
4.2.5.2.2.1 Mortalität.....	51
4.2.5.2.2.2 Morbidität.....	51
4.2.5.2.2.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität.....	61
4.2.5.2.2.4 Verträglichkeit.....	63
4.2.5.2.3 Statistische Methodik.....	70
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	73
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	75
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	75
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	78
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	80
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	80
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	80
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	80
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	82
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	85
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....	86
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	87

4.3.1.2	Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	88
4.3.1.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen.....	88
4.3.1.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	102
4.3.1.3	Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	105
4.3.1.3.1	Endpunkte – RCT.....	107
4.3.1.3.1.1	Mortalität – RCT	110
4.3.1.3.1.2	Morbidität – RCT	111
4.3.1.3.1.3	Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT	149
4.3.1.3.1.4	Verträglichkeit – RCT	157
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	180
4.3.1.3.2.1	Statistisch signifikante Subgruppenanalysen zu der Nutzendimension Morbidität.....	211
4.3.1.3.2.2	Statistisch signifikante Subgruppenanalysen zu der Nutzendimension Gesundheitsbezogene Lebensqualität.....	268
4.3.1.3.2.3	Statistisch signifikante Subgruppenanalysen zu der Nutzendimension Verträglichkeit.....	278
4.3.1.3.2.4	Subgruppenanalysen Zusammenfassung.....	282
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – RCT.....	283
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	284
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien.....	284
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	284
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	284
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	285
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	285
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	287
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT...	287
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	287
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	288
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	288
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	289
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	289
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	290
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	290
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	291
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	291
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	291
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen.....	292
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	292
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen.....	293
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	293

4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	294
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	294
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	296
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	306
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	307
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	307
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	307
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	307
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	307
4.6	Referenzliste.....	309
	Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche	314
	Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	318
	Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....	321
	Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....	322
	Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT	327
	Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten	348
	Anhang 4-G : Weitere Analysen und Kaplan-Meier-Plots zu den in Abschnitt 4.3.1.3 dargestellten Ergebnissen der Studie PROTECT.....	372

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des medizinischen Zusatznutzens auf Endpunktebene der Studie PROTECT	21
Tabelle 4-2: Einschluss- und Ausschlusskriterien für die Studienbewertung.....	34
Tabelle 4-3: Anforderungen an die Aussage zur Beleglage.....	43
Tabelle 4-4: Patientencharakteristika der Studie PROTECT	45
Tabelle 4-5: Präspezifizierte Subgruppen der Studie PROTECT	77
Tabelle 4-6: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	81
Tabelle 4-7: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	82
Tabelle 4-8: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	86
Tabelle 4-9: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	87
Tabelle 4-10: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	88
Tabelle 4-11: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	90
Tabelle 4-12: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	92
Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen (FAS-Population) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sparsentan) - Baseline Charakteristika der Patienten.....	92
Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulationen (FAS-Population) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sparsentan) – Klinische Charakteristika der Patienten....	94
Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulationen (FAS-Population) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sparsentan) – Studiencharakteristika der Patienten.....	96
Tabelle 4-16: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	102
Tabelle 4-17: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	105
Tabelle 4-18: Operationalisierung der Veränderung der Nierenfunktion, gemessen anhand der Proteinurie	111
Tabelle 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Veränderung der Nierenfunktion, gemessen anhand der Proteinurie in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	112
Tabelle 4-20: Ergebnisse für den Endpunkt prozentuale Veränderung der UP/C-Ratio von Baseline bis Woche 110 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	114

Tabelle 4-21: Ergebnisse für den Endpunkt mittlere Veränderung der Urin-Proteinausscheidung von Baseline bis Woche 110 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	116
Tabelle 4-22: Ergebnisse für den Endpunkt Anteil an Patienten mit Erreichen einer Remission zu Woche 110 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	118
Tabelle 4-23: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zum Erreichen einer Remission während der Behandlungsphase aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	119
Tabelle 4-24: Operationalisierung der Veränderung der Nierenfunktion, gemessen anhand der eGFR	120
Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Veränderung der Nierenfunktion, gemessen anhand der eGFR in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	121
Tabelle 4-26: Ergebnisse für den Endpunkt Änderungsrate der eGFR nach Beginn der randomisierten Therapie (Gesamtveränderung) während der Behandlungsphase aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	123
Tabelle 4-27: Ergebnisse für den Endpunkt Änderungsrate der eGFR nach akuter Wirkung der randomisierten Therapie (chronische Veränderung) während der Behandlungsphase aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	124
Tabelle 4-28: Ergebnisse für den Endpunkt mittlere Veränderung der eGFR von Baseline bis Woche 110 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	125
Tabelle 4-29: Operationalisierung der Progression der Nierenerkrankung	127
Tabelle 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Progression der Nierenerkrankung in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	129
Tabelle 4-31: Ergebnisse für den Endpunkt Anteil an Patienten, die eine bestätigte 40 %-ige Reduktion der eGFR, terminale Niereninsuffizienz (ESRD) oder Tod zu Woche 110 erreichen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	130
Tabelle 4-32: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zum Erreichen einer bestätigten 40 %-igen Reduktion der eGFR, terminale Niereninsuffizienz (ESRD) oder Tod während der Behandlungsphase aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	131
Tabelle 4-33: Ergebnisse für den Endpunkt Anteil an Patienten, die das CKD-Stadium 4 oder 5 zu Woche 110 erreichen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	132
Tabelle 4-34: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zum Erreichen eines CKD-Stadiums 4 oder 5 während der Behandlungsphase aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	133
Tabelle 4-35: Operationalisierung der systemischen immunsuppressiven Therapie	134
Tabelle 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt systemische immunsuppressive Therapie in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	135
Tabelle 4-37: Ergebnisse für den Endpunkt Anteil an Patienten, die eine systemische immunsuppressive Therapie während der Behandlungsphase benötigen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	136
Tabelle 4-38: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zum Beginn einer systemischen immunsuppressiven Therapie während der Behandlungsphase aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	137
Tabelle 4-39: Operationalisierung von Hospitalisierungen	138

Tabelle 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Hospitalisierungen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	139
Tabelle 4-41: Ergebnisse für den Endpunkt Anteil an Patienten mit Hospitalisierungen während der Behandlungsphase aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	140
Tabelle 4-42: Ergebnisse für den Endpunkt Anzahl an Hospitalisierungen während der Behandlungsphase aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	141
Tabelle 4-43: Ergebnisse für den Endpunkt Dauer der Hospitalisierungen während der Behandlungsphase aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	142
Tabelle 4-44: Operationalisierung der Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes, gemessen anhand der EQ-5D VAS.....	143
Tabelle 4-45: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes, gemessen anhand der EQ-5D VAS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	144
Tabelle 4-46: Rücklaufquoten der EQ-5D VAS	146
Tabelle 4-47: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur klinisch relevanten Verbesserung der EQ-5D VAS während der Behandlungsphase aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	147
Tabelle 4-48: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der EQ-5D VAS während der Behandlungsphase aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	147
Tabelle 4-49: Operationalisierung der Veränderung der krankheitsspezifischen Lebensqualität, gemessen anhand des KDQOL-36 Fragebogens	149
Tabelle 4-50: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Veränderung der krankheitsspezifischen Lebensqualität, gemessen anhand des KDQOL-36 Fragebogens in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	150
Tabelle 4-51: Rücklaufquoten für die Subskalen Krankheitslast durch die Nierenerkrankung, Symptome/Probleme mit der Nierenerkrankung sowie Auswirkungen der Nierenerkrankungen des KDQOL-36 Fragebogens.....	152
Tabelle 4-52: Rücklaufquoten für die Subskalen PCS und MCS des KDQOL-36 Fragebogens	153
Tabelle 4-53: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur klinisch relevanten Verbesserung des KDQOL-36 Fragebogens während der Behandlungsphase aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	154
Tabelle 4-54: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung des KDQOL-36 Fragebogens während der Behandlungsphase aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	155
Tabelle 4-55: Operationalisierung der UE	157
Tabelle 4-56: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die UE in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	158
Tabelle 4-57: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtraten der UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel bis Woche 114	160

Tabelle 4-58: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtraten ohne krankheitsbezogene UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel bis Woche 114	161
Tabelle 4-59: Ergebnisse für Jegliche UE nach SOC und PT mit einer Inzidenz $\geq 10\%$ in mindestens einem Studienarm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel bis Woche 114.....	162
Tabelle 4-60: Ergebnisse für SUE nach SOC und PT mit einer Inzidenz $\geq 5\%$ in mindestens einem Studienarm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel bis Woche 114.....	165
Tabelle 4-61: Ergebnisse für UE die zum Abbruch der Studienmedikation führten nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel bis Woche 114.....	166
Tabelle 4-62: Ergebnisse für den Endpunkt UE von besonderem Interesse – abnormale Leberfunktionstestergebnisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel bis Woche 114.....	168
Tabelle 4-63: Ergebnisse für den Endpunkt UE von besonderem Interesse – COVID-19 UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel bis Woche 114.....	169
Tabelle 4-64: Ergebnisse für den Endpunkt UE von besonderem Interesse – UE in Zusammenhang mit dem kardiovaskulären System aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel bis Woche 114.....	170
Tabelle 4-65: Ergebnisse für den Endpunkt UE von besonderem Interesse – Hypotonie-assoziierte UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel bis Woche 114.....	171
Tabelle 4-66: Ergebnisse für den Endpunkt UE von besonderem Interesse – Leber-assoziierte UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel bis Woche 114.....	172
Tabelle 4-67: Ergebnisse für den Endpunkt UE von besonderem Interesse – UE im Zusammenhang mit der Bauchspeicheldrüse mit dem zu bewertenden Arzneimittel bis Woche 114.....	173
Tabelle 4-68: Ergebnisse für den Endpunkt UE von besonderem Interesse – Flüssigkeitsretention-assoziierte UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel bis Woche 114.....	174
Tabelle 4-69: Ergebnisse für den Endpunkt UE von besonderem Interesse – Anämie-assoziierte UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel bis Woche 114.....	175
Tabelle 4-70: Ergebnisse für den Endpunkt UE von besonderem Interesse – Hyperkaliämie-assoziierte UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel bis Woche 114.....	176
Tabelle 4-71: Ergebnisse für den Endpunkt UE von besonderem Interesse – kardiale Arrhythmien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel bis Woche 114	177
Tabelle 4-72: Ergebnisse für den Endpunkt weitere UE von Interesse – akute Nierenschädigung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel bis Woche 114.....	178
Tabelle 4-73: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen zu patientenrelevanten Endpunkten der Studie PROTECT	182
Tabelle 4-74: Ergebnis der Interaktionsterme der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Studie PROTECT	194

Tabelle 4-75: Ergebnisse für die prozentuale Veränderung der UP/C-Ratio von Baseline bis Woche 110 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	211
Tabelle 4-76: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit $p < 0,05$; Endpunkt mittlere Veränderung der Urin-Proteinausscheidung von Baseline bis Woche 110 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	217
Tabelle 4-77: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit $p < 0,05$; Endpunkt Zeit bis zum Erreichen einer kompletten Remission (Urin-Proteinausscheidung $< 0,3$ g/Tag) während der Behandlungsphase aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	232
Tabelle 4-78: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit $p < 0,05$; Endpunkt Änderungsrate der eGFR nach Beginn der randomisierten Therapie (Gesamtveränderung) während der Behandlungsphase aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	234
Tabelle 4-79: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit $p < 0,05$; Endpunkt Änderungsrate der eGFR nach akuter Wirkung der randomisierten Therapie (chronische Veränderung) während der Behandlungsphase aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	244
Tabelle 4-80: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit $p < 0,05$; Endpunkt Veränderung der eGFR von Baseline bis Woche 110 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	254
Tabelle 4-81: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit $p < 0,05$; Endpunkt Anteil an Patienten, die das CKD-Stadium 4 oder 5 zu Woche 110 erreichen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	258
Tabelle 4-82: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit $p < 0,05$; Endpunkt Anteil an Patienten, die eine systemische immunsuppressive Therapie während der Behandlungsphase benötigen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	259
Tabelle 4-83: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit $p < 0,05$; Endpunkt Zeit bis zum Beginn einer systemischen immunsuppressiven Therapie während der Behandlungsphase aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	260
Tabelle 4-84: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit $p < 0,05$; Endpunkt Anteil an Patienten mit Hospitalisierungen während der Behandlungsphase aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	261
Tabelle 4-85: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit $p < 0,05$; Endpunkt Anzahl an Hospitalisierungen während der Behandlungsphase aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	262
Tabelle 4-86: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit $p < 0,05$; Endpunkt Dauer der Hospitalisierungen während der Behandlungsphase aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	263
Tabelle 4-87: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit $p < 0,05$; Endpunkt Zeit bis zur klinisch relevanten Verbesserung der EQ-5D VAS während der Behandlungsphase aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	265
Tabelle 4-88: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit $p < 0,05$; Endpunkt Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der EQ-5D VAS während der Behandlungsphase aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	266

Tabelle 4-89: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit $p < 0,05$; Endpunkt Zeit bis zur klinisch relevanten Verbesserung des KDQOL-36 Fragebogens während der Behandlungsphase aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	268
Tabelle 4-90: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit $p < 0,05$; Endpunkt Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung des KDQOL-36 Fragebogens während der Behandlungsphase aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	273
Tabelle 4-91: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit $p < 0,05$; Endpunkt Gesamtraten der UE bis Woche 114 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	278
Tabelle 4-92: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit $p < 0,05$; Endpunkt Gesamtraten ohne krankheitsbezogene UE bis Woche 114 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	280
Tabelle 4-93: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit $p < 0,05$; Endpunkt UE von besonderem Interesse – UE in Zusammenhang mit dem kardiovaskulären System bis Woche 114 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	281
Tabelle 4-94: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit $p < 0,05$; Endpunkt weitere UE von Interesse – akute Nierenschädigung bis Woche 114 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	282
Tabelle 4-95: Liste der eingeschlossenen Studien inkl. Quellen - PROTECT	283
Tabelle 4-96: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	285
Tabelle 4-97: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden	285
Tabelle 4-98: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>	286
Tabelle 4-99: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	286
Tabelle 4-100: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche	286
Tabelle 4-101: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	288
Tabelle 4-102: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	289
Tabelle 4-103: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>	289
Tabelle 4-104: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	290
Tabelle 4-105: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen ..	292
Tabelle 4-106: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	292
Tabelle 4-107: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des medizinischen Zusatznutzens auf Endpunktebene der Studie PROTECT	297
Tabelle 4-108: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens	306
Tabelle 4-109 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie PROTECT	327

Tabelle 4-110 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten
für Studie PROTECT 349

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	83
Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche - Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	84
Abbildung 4-3: Prozentuale Veränderung der UP/C-Ratio (95 %-KI) im Studienverlauf	115
Abbildung 4-4: Mittlere Veränderung der Urin-Proteinausscheidung (95 %-KI) im Studienverlauf	117
Abbildung 4-5: Mittlere Veränderung der eGFR (95 %-KI) im Studienverlauf.....	126
Abbildung 4-6: Flow-Chart gemäß CONSORT für die Studie PROTECT	347

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
µmol	Mikromol
Abs.	Absatz
ACE	Angiotensin-Converting-Enzym
ALT	Alanin-Aminotransferase
AMIce	Arzneimittelinformationssystem
AMNOG	Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ARB	Angiotensin-Rezeptor-Blocker
ARR	Absolute Risikoreduktion
AST	Aspartat-Aminotransferase
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BMI	Body Mass Index
bzw.	Beziehungsweise
ca.	Zirka
CCTR	Cochrane Central Register of Controlled Trials
CKD	Chronische Niereninsuffizienz (Chronic Kidney Disease)
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
COMP	Ausschuss für seltene Leiden (Committee for Orphan Medicinal Products)
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
COVID-19	Coronavirus-Erkrankung 2019 (Coronavirus Disease 2019)
CSP	Klinisches Studienprotokoll (Clinical Study Protocol)
CSR	Klinischer Studienreport (Clinical Study Report)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
d. h.	Das heißt
DEARA	Endothelin-Angiotensin-Rezeptor-Antagonist
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
dl	Deziliter
DMC	Data Monitoring Committee
eCRF	Elektronischer Prüfbogen (elektronic Case Report Form)
EG	Europäische Gemeinschaft

Abkürzung	Bedeutung
eGFR	Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated Glomerular Filtration Rate)
EMA	Europäische Arzneimittelagentur (European Medicines Agency)
EQ-5D VAS	EuroQol 5 Dimensions Visuelle Analogskala
EQ-5D-5L	EuroQol 5 Dimensions 5 Level Version
ESRD	Terminale Niereninsuffizienz (End-Stage Renal Disease)
ET _A R	Endothelin-Typ A-Rezeptor
EU-CTR	European Union Clinical Trials Register
FAS	Population der Hauptauswertung (Full Analysis Set)
FDA	US-Behörde für Lebens- und Arzneimittel (U.S. Food and Drug Administration)
g	Gramm
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
ggf.	Gegebenenfalls
h	Stunde
Halbs.	Halbsatz
HbA _{1c}	Hämoglobin A _{1c}
HDL	High Density Lipoprotein
HR	Hazard Ratio
ICTRP	Internationales Metaregister klinischer Studien (International Clinical Trials Registry Platform)
IgAN	Immunglobulin A Nephropathie
IQR	Interquartilsbereich
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRT	Interactive Response Technology
ITT	Intention-To-Treat
IUP	Intrauterinpeessar
KDQOL	Kidney Disease Quality of Life
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
KM	Kaplan-Meier
l	Liter
LDL	Low Density Lipoprotein

Abkürzung	Bedeutung
LS	Kleinstes Quadrat (Least Square)
m ²	Quadratmeter
MAR	Missing At Random
max.	Maximal
Max	Maximum
MCS	Mentale Komponente des SF-12 v2 (Mental Component Summary)
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (Medical Dictionary for Regulatory Activities)
mEq	Milliäquivalente
mg	Milligramm
MID	Kleinster relevanter Unterschied (Minimal Important Difference)
Min.	Minimum
min.	Minute
mIU	Milli-International-Units
ml	Milliliter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
mmol	Millimol
MMRM	Mixed effect Model Repeat Measurement
MRCM	Multilevel Random Coefficient Modeling
MTC	Mixed Treatment Comparison
MW	Mittelwert
MWD	Mittelwertdifferenz
n	Anzahl der Studienteilnehmer mit einem Ereignis (kategoriale Analysen)/ mit vorhandenen Werten (stetige Analysen)
N	Anzahl der Studienteilnehmer in der Analysepopulation
NA	Nicht verfügbar (Not Available)
NCT	Nationales Zentrum für Tumorerkrankungen
NE	Nicht auswertbar (Not Evaluable)
Nr.	Nummer
NYHA	New York Heart Association
OLE	Open-Label-Extension
OR	Odds Ratio

Abkürzung	Bedeutung
PAS	Primäres Analyseset ^a
PCS	Physische Komponente des SF-12 v2 (Physical Component Summary)
PK	Pharmakokinetik
PP	Per-Protokoll
PT	Bevorzugter Begriff (Preferred Term) nach MedDRA
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
RaDaR	National Registry of Rare Kidney Diseases
RCP	Randomisierte, kontrollierte Phase
RCT	Randomisiert kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
RD	Risikodifferenz
RR	Relatives Risiko
SAP	Statistischer Analyseplan
SD	Standardabweichung (Standard Deviation)
SE	Standardfehler (Standard Error)
SEM	Standardfehler des Mittelwerts (Standard Error of the Mean)
SF	Kurze Version (Short Form)
SGB	Sozialgesetzbuch
SGLT	Natrium-Glucose-Cotransporter (Sodium-Glucose Linked Transporter)
SMDs	Standardisierte Mittelwertdifferenzen
SMQs	Standardisierte MedDRA Abfrage (Standardised MedDRA Queries)
SOC	Systemorganklasse (System Organ Class) nach MedDRA
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes UE
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
TTE	Ereigniszeit (Time-To-Event)
UA/C	Urin-Albumin/Kreatinin (Urine Albumine/Creatinine)
UE	Unerwünschtes Ereignis
ULN	Oberer Grenzwert des Normalbereichs (Upper Limit of Normal)

Abkürzung	Bedeutung
UP	Urin-Proteinausscheidung
UP/C	Urin-Protein/Kreatinin (Urine Proteine/Creatinine)
US	Vereinigte Staaten (United States)
VAS	Visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung
vs.	Versus
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
z. B.	Zum Beispiel
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie
a: relevant für den ersten Datenschnitt	

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

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

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 Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

Stellen Sie eine strukturierte Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 zur Verfügung.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Dossiers ist die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Sparsentan. Gemäß der Fachinformation lautet das Anwendungsgebiet von Sparsentan wie folgt (1):

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).

Die Europäische Kommission erteilte 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 durch das COMP bestätigt (3). Gemäß § 35a Absatz (Abs.) 1 Satz 11 Halbsatz (Halbs.) 1 Sozialgesetzbuch (SGB) V gilt für Arzneimittel, die zur Behandlung eines seltenen Leides 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 (4). Nachweise zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) müssen nicht vorgelegt werden (4). Die Beleglage und Quantifizierung des medizinischen Zusatznutzens von Sparsentan basiert daher auf Grundlage der Zulassungsstudie PROTECT bei der Erwachsene mit primärer IgAN mit Sparsentan oder der aktiven Kontrolle Irbesartan behandelt wurden.

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

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

Die Prüfarzte, das Studienpersonal und die Sponsoren waren hinsichtlich der Zugehörigkeit der Studienteilnehmer zu den Behandlungsgruppen Sparsentan oder der aktiven Kontrolle Irbesartan während der gesamten 114 Wochen verblindet, bevor die Verblindung für die OLE-Phase aufgehoben wurde. Die in diesem Abschnitt dargestellten Ergebnisse beziehen sich ausschließlich auf die doppelt-verblindete, aktiv-kontrollierte Behandlungsphase bis Woche 110.

Für die Ableitung des medizinischen Zusatznutzens von Sparsentan im vorliegenden Anwendungsgebiet werden gemäß § 35a Abs. 1 SGB V patientenrelevante Endpunkte aus den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit herangezogen (Abschnitt 4.3.1.3).

Datenquellen

Gemäß Kapitel 5 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) ist für die Erstellung eines Nutzendossiers im Orphan-Drug-Bereich keine Recherche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel erforderlich. Im Rahmen der Dossiererstellung wurde dennoch sowohl eine systematische bibliografische Literaturrecherche als auch eine Studienregistersuche gemäß Anforderungen des G-BA durchgeführt. Dies soll sicherstellen, dass die gesamte verfügbare Evidenz zur Quantifizierung des medizinischen Zusatznutzens von Sparsentan herangezogen wird.

Zur Identifizierung relevanter klinischer Studien wurde eine systematische bibliografische Literaturrecherche in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und in der Datenbank Cochrane Central Register of Controlled Trials über die Suchoberfläche von Ovid[®] durchgeführt (Suchzeitpunkt: 06.05.2024). Die Recherche erfolgte für die in Abschnitt 4.2.1 formulierte Fragestellung. Die Suchstrategie wurde auf die jeweilige Datenbank angepasst und war auf englisch- und deutschsprachige Literatur beschränkt. Die Suchstrategien sind in Anhang 4-A und die Ergebnisse in Abbildung 4-2 dokumentiert.

Für die Identifizierung relevanter Studien für die Ergebnisdarstellung in Abschnitt 4.3.1 wurde gemäß Dossievorlage in den Datenbanken ClinicalTrials.gov (<https://www.clinicaltrials.gov/>), dem Studienregister der europäischen Union (European Union Clinical Trials Register, EU-CTR; <https://www.clinicaltrialsregister.eu/>), dem Suchportal der Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization, WHO; internationales Metaregister klinischer Studien, International Clinical Trials Registry Platform, ICTRP; <https://www.who.int/clinical-trials-registry-platform>), dem Suchportal für klinische Daten der Europäischen Arzneimittelagentur (Europäische Arzneimittelagentur, EMA) (<https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/home>) sowie dem Arzneimittelinformationssystem (AMIce; <https://portal.dimdi.de/amguifree/am/search.xhtml>) eine systematische Suche nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien durchgeführt (Suchzeitpunkt: 07.05.2024 bzw.13.05.2024). Die Suche wurde in jedem Studienregister einzeln durchgeführt und an das jeweilige Studienregister angepasst. Die detaillierte Suchstrategie und deren Ergebnisse sind in Anhang 4-B dokumentiert.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Für die Auswahl relevanter und in die Bewertung einzubeziehender Studien wurden Ein- und Ausschlusskriterien bezüglich der Studienpopulation, der Intervention, der Vergleichstherapie, der Endpunkte, des Studientyps, der Studiendauer sowie des Publikationstyps definiert. Die mittels bibliografischer Literaturrecherche und Studienregistersuche identifizierten Studien wurden anhand der in Tabelle 4-2 genannten Kriterien für die Bewertung des medizinischen Nutzens ein- bzw. ausgeschlossen.

Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen

Das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Sparsentan wird auf Basis der doppelt-verblindeten Studienphase der Studie PROTECT für den Datenschnitt vom 07.09.2023 abgeleitet.

Die Aussagekraft der zugrunde gelegten Studie PROTECT wurde gemäß den vorgegebenen Kriterien zur Einschätzung des Verzerrungspotenzials der VerFO des G-BAs bewertet (4). Die Methodik und Auswahl der dargelegten Analysen sowie deren Ergebnisse basieren auf einem Abgleich des Studienprotokolls (Clinical Study Protocol, CSP) mit den Studienberichten (Clinical Study Report, CSR), dem statistischen Analyseplan (SAP), den statistischen Nachberechnungen, der Einträge in Datenbanken zu klinischen Studien und den Veröffentlichungen zur Studie PROTECT (5-11). Details zum Verzerrungspotenzial sind dem Bewertungsbogen in Anhang 4-F zu entnehmen.

Die Methodik und das Design der eingeschlossenen Studie PROTECT wurden in den Abschnitten 4.2 und 4.3.1 beschrieben und entsprechend dem Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)-Statement (Items 2b bis 14) einschließlich des Flow-Charts zum Patientenfluss in Anhang 4-E dargestellt.

Die Studie PROTECT entspricht gemäß des 5. Kapitels der VerFO § 5 Abs. 6 der Evidenzstufe Ib „randomisierte Studien“ (4).

Ergebnisse zum medizinischen Zusatznutzen

Da es sich bei Sparsentan um ein Arzneimittel für eine seltene Erkrankung handelt, gilt der medizinische Zusatznutzen von Sparsentan für die 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) durch die Zulassung als belegt. Die Quantifizierung des medizinischen Zusatznutzens von Sparsentan basiert auf der Zulassungsstudie PROTECT.

Die Studienpopulation der Studie PROTECT entspricht der Population gemäß Zulassung (Zielpopulation). Die nachfolgend dargestellten Endpunktergebnisse der Studie PROTECT zur Wirksamkeit und Sicherheit von Sparsentan sind somit geeignet für die Ableitung von Zusatznutzenaussagen (Tabelle 4-1). Die Wahrscheinlichkeit des medizinischen Zusatznutzens wird aufgrund der hohen qualitativen Ergebnissicherheit der Studie PROTECT als Hinweis eingestuft.

Tabelle 4-1: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des medizinischen Zusatznutzens auf Endpunktebene der Studie PROTECT

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

Endpunkt	Sparsentan	Irbesartan	Sparsentan vs. Irbesartan Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert	Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens
Veränderung der Nierenfunktion, gemessen anhand der eGFR				
Änderungsrate der eGFR nach akuter Wirkung der randomisierten Therapie (chronische Veränderung) während der Behandlungsphase	LS-Mean (SE) = -2,90 (0,43) [-3,74; -2,06]	LS-Mean (SE) = -4,22 (0,44) [-5,08; -3,36]	Δ LS-Mean (SE) = 1,32 (0,61) [0,11; 2,52] p = 0,032	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
Progression der Nierenerkrankung				
Während der doppelt-verblindeten, aktiv-kontrollierten Behandlungsphase der Studie PROTECT sind keine statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschiede bezüglich des Anteils an Patienten, die eine bestätigte 40 %-ige Reduktion der eGFR, ESRD oder Tod erreichen (gesamt und Einzelkomponenten), zwischen den Behandlungsarmen aufgetreten.				
Zeit bis zum Erreichen eines CKD-Stadiums 4 oder 5 während der Behandlungsphase	n/N (%) = 47/202 (23,3)	n/N (%) = 65/202 (32,2)	HR = 0,666 [0,458; 0,971] 0,034	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
Systemisch immunsuppressive Therapie				
Anteil an Patienten, die eine systemische immunsuppressive Therapie (renale Indikation) während der Behandlungsphase benötigen	n/N (%) = 6/202 (3,0)	n/N (%) = 16/202 (7,9)	RR = 0,375 [0,150; 0,939] p = 0,046	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
Hospitalisierungen				
Während der doppelt-verblindeten, aktiv-kontrollierten Behandlungsphase der Studie PROTECT sind keine statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschiede bezüglich des Anteils an Patienten mit Hospitalisierungen (jegliche sowie nierenbedingt) zwischen den Behandlungsarmen aufgetreten.				
Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes, gemessen anhand der EQ-5D VAS				
Während der doppelt-verblindeten, aktiv-kontrollierten Behandlungsphase der Studie PROTECT sind keine statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschiede bezüglich der klinisch relevanten Verbesserung sowie Verschlechterung der Skalenspannweite der EQ-5D VAS (≥ 15 Punkte) zwischen den Behandlungsarmen aufgetreten.				
Gesamtfazit zur Morbidität				Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen

Endpunkt	Sparsentan	Irbesartan	Sparsentan vs. Irbesartan Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert	Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
Veränderung der krankheitsspezifischen Lebensqualität, gemessen anhand des KDQOL-36 Fragebogens^a					
Klinisch relevante Verbesserung des KDQOL-36 Fragebogens ^b					
Mentale Subskala des SF-12 (MCS) (≥ 9 Punkte) während der Behandlungsphase	n/N (%) = 51/202 (25,2)	n/N (%) = 25/202 (12,4)	HR = 1,898 [1,170; 3,078] p = 0,009	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen ^c	
Klinisch relevante Verschlechterung des KDQOL-36 Fragebogens ^b					
Krankheitslast durch die Nierenerkrankung (≥ 15 Punkte) während der Behandlungsphase	n/N (%) = 49/202 (24,3)	n/N (%) = 65/202 (32,2)	HR = 0,661 [0,453; 0,963] p = 0,031	Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen ^c	
Gesamtfazit zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität				Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen^c	
Verträglichkeit^d					
UE (Gesamtraten)					
Während der doppelt-verblindeten Studienphase der Studie PROTECT sind keine statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschiede bezüglich der UE (Gesamtraten) zwischen den Behandlungsarmen aufgetreten.					
UE (Gesamtraten ohne krankheitsbezogene UE)					
Während der doppelt-verblindeten Studienphase der Studie PROTECT sind keine statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschiede bezüglich der UE (Gesamtraten ohne krankheitsbezogene UE) zwischen den Behandlungsarmen aufgetreten.					
Jegliche UE auf Ebene der SOC und PT mit einer Inzidenz ≥ 10 %^e					
SOC: Erkrankungen des Nervensystems					
PT: Schwindelgefühl	n/N (%) = 30/202 (14,9)	n/N (%) = 13/202 (6,4)	RR = 2,308 [1,240; 4,294] p = 0,009	Zusatznutzen nicht belegt	
SOC: Gefäßerkrankungen					
PT: Hypotonie	n/N (%) = 26/202 (12,9)	n/N (%) = 8/202 (4,0)	RR = 3,250 [1,508; 7,006] p = 0,002		
Schwere UE auf Ebene der SOC und PT mit einer Inzidenz ≥ 5 %					
Für schwere UE nach SOC und PT mit einer Inzidenz ≥ 5 % in mindestens einem Studienarm wurden keine SOC-/PT-Kombinationen mit ausreichend hoher Inzidenz gefunden.					

Endpunkt	Sparsentan	Irbesartan	Sparsentan vs. Irbesartan Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert	Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens
SUE auf Ebene der SOC und PT mit einer Inzidenz ≥ 5 %				
Während der doppelt-verblindeten Studienphase der Studie PROTECT sind keine statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschiede bezüglich SUE nach SOC und PT zwischen den Behandlungsarmen aufgetreten.				
UE von besonderem Interesse^f				
Hypotonie-assoziierte UE				
Jegliche UE	n/N (%) = 58/202 (28,7)	n/N (%) = 25/202 (12,4)	RR = 2,320 [1,515; 3,554] p < 0,001	
Nicht schwere UE	n/N (%) = 57/202 (28,2)	n/N (%) = 25/202 (12,4)	RR = 2,280 [1,486; 3,497] p < 0,001	
Weitere UE von Interesse				
Während der doppelt-verblindeten Studienphase der Studie PROTECT sind keine statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschiede bezüglich der weiteren UE von Interesse zwischen den Behandlungsarmen aufgetreten.				
<p>Behandlungsphase: Umfasst den Zeitraum von Baseline bis zum Ende der doppelt-verblindeten, aktiv-kontrollierten Phase in Woche 110.</p> <p>a: Anzahl der auswertbaren Werte.</p> <p>b: Für die Ableitung des medizinischen Zusatznutzens werden für die Zeit bis zur Verbesserung sowie Verschlechterung der Skalenspannweite des KDQOL 36 um ≥ 15 % nur die Subskalen herangezogen, bei denen ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen beobachtet wurde.</p> <p>c: Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials des Endpunktes Veränderung der krankheitsspezifischen Lebensqualität, gemessen anhand des KDQOL-36 Fragebogens kann lediglich ein Anhaltspunkt abgeleitet werden.</p> <p>d: Die UE wurden kontinuierlich ab dem Zeitpunkt der unterschriebenen Einverständniserklärung bis zum Ende der doppelt-verblindeten Studienphase in Woche 114 dokumentiert.</p> <p>e: Für die Ableitung des medizinischen Zusatznutzens werden UE nach SOC und PT herangezogen, bei denen ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen beobachtet wurde.</p> <p>f: Für die Ableitung des medizinischen Zusatznutzens werden die UE von besonderem Interesse nach Schweregrad herangezogen, bei denen ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen beobachtet wurde.</p> <p>Quelle: (6)</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>				

Mortalität

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

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

Die prozentuale Veränderung der Urin-Protein/Kreatinin (UP/C)-Ratio zeigte eine Veränderung von -41,98 % im Sparsentan-Arm und von -7,70 % im Irbesartan-Arm zu Woche 110. Unter Sparsentan kam es im Vergleich zu Irbesartan zu einer statistisch signifikant stärkeren Abnahme der UP/C-Ratio (Δ Kleinstes Quadrat (Least Square, LS) Mean-Ratio = 0,629 [0,541; 0,730]; $p < 0,001$).

Die mittlere Veränderung der Urin-Proteinausscheidung zeigte eine Veränderung von -0,70 g/Tag ($\pm 0,10$ g/Tag) im Sparsentan-Arm und von 0,07 g/Tag ($\pm 0,11$ g/Tag) im Irbesartan-Arm zu Woche 110. Unter Sparsentan konnte die Urin-Proteinausscheidung im Vergleich zu Irbesartan statistisch signifikant reduziert werden (Δ LS-Mean = 0,77 g/Tag [-1,07; -0,47]; $p < 0,001$; Hedges' $g = -0,48$ [-0,70; -0,25]).

Eine komplette Remission (Urin-Proteinausscheidung $< 0,3$ g/Tag) erzielten zu Woche 110 15,4 % im Sparsentan-Arm und lediglich 3,3 % der Patienten im Irbesartan-Arm. Beim Vergleich der Studienarme ergab sich für das relative Risiko (RR) ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Sparsentan (RR = 4,615 [1,818; 11,715]; $p < 0,001$).

Veränderung der Nierenfunktion, gemessen anhand der eGFR

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

Erreichen eines CKD-Stadiums 4 oder 5

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

Systemische immunsuppressive Therapie

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

Fazit Morbidität

Die IgAN ist eine progrediente Erkrankung, die in Regel in eine terminale Niereninsuffizienz mündet. Aufgrund des Verlustes der Nierenfunktion besteht im fortgeschrittenen Stadium die Notwendigkeit für eine Nierenersatztherapie in Form von Dialysepflicht oder Nierentransplantation (12). Das zentrale Therapieziel bei der Behandlung von Patienten mit IgAN ist die Verlangsamung der Krankheitsprogression durch die Verringerung der Proteinurie und den Erhalt der Nierenfunktion (13).

Die Proteinurie ist neben der eGFR einer der beiden wichtigsten Parameter zur Untersuchung der Nierenfunktion bei glomerulären Erkrankungen, da es den am meisten anerkannten und untersuchten Risikofaktor für das Fortschreiten zu einer terminalen Niereninsuffizienz bei IgAN-Patienten darstellt (13, 14). Eine anhaltende Proteinurie von > 1 g/Tag wurde auf Basis von Registerdaten als stärkster Prädiktor für das Fortschreiten der Nierenerkrankung und die Entwicklung einer terminalen Niereninsuffizienz identifiziert (15). Je niedriger die Urin-Proteinausscheidung ist, desto geringer ist die Progressionsrate. Unter Sparsentan erreichten mehr Patienten eine partielle Remission (Urin-Proteinausscheidung < 1 g/Tag) zu Woche 110 im Vergleich zu Irbesartan (49,7 % vs. 23,3 %). Auch der Anteil an Patienten mit einer kompletten Remission (Urin-Proteinausscheidung $< 0,3$ g/Tag) zu Woche 110 war unter Sparsentan höher (15,4 % vs. 3,3 %). Zudem war auch die Zeit bis zum erstmaligen Erreichen einer Remission unter Sparsentan kürzer. Unterstützt wird der Vorteil der Wirksamkeit von Sparsentan auf die Proteinurie durch die höhere prozentuale Abnahme der UP/C-Ratio sowie die geringere Urin-Proteinausscheidung zu Woche 110.

Neben der Proteinurie ist die eGFR ein klinisch anerkannter und etablierter Parameter zur Bestimmung der Nierenfunktion. Die Abnahme der eGFR ist direkt mit einem Verlust der Nierenfunktion assoziiert (16). Der unter Sparsentan erreichte langsamere Verlust der eGFR zeigt das nephroprotektive Potenzial von Sparsentan. Gestützt wird der positive Einfluss von Sparsentan auf die Nierenfunktion auch durch die statistisch signifikant geringere Abnahme der mittleren Veränderung der eGFR. Unter Sparsentan wird die Verlangsamung der Krankheitsprogression als zentrales Therapieziel bei der Behandlung von Patienten mit IgAN erreicht. Ausgehend von der mittleren eGFR im Sparsentan-Arm von $56,78$ ml/min/1,73 m² ($\pm 24,33$ ml/min/1,73 m²) lässt sich das Erreichen des patientenrelevanten CKD-Stadium 4 (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) nach Behandlungsstart bei einer linearen annualisierten Änderungsrate von $-2,90$ ml/min/1,73 m² ($\pm 0,43$ ml/min/1,73 m²) unter Sparsentan auf neun Jahre projizieren, während dieser Status unter Irbesartan (annualisierte Änderungsrate: $-4,22 \pm 0,44$ ml/min/1,73 m²) bereits nach sechs Jahren erreicht wird.

Auch das CKD-Stadium 5 ($eGFR < 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) wird unter Sparsentan später erreicht als unter Irbesartan (ca. 14,5 Jahre vs. 10 Jahre). Die im vorliegenden Dossier dargestellten Analysen zur Zeit bis zum Erreichen eines CKD-Stadiums 4 oder 5 unterstützen diesen Behandlungsvorteil durch Sparsentan. Patienten unter Sparsentan erreichen im Vergleich zu Patienten unter Irbesartan später das CKD-Stadium 4 oder 5.

Insgesamt kann gezeigt werden, dass Sparsentan durch den positiven Einfluss auf die Proteinurie und Nierenfunktion eine deutlichere Verbesserung des therapielevanten Nutzens gegenüber Irbesartan besitzt.

Unter Sparsentan benötigten zudem weniger Patienten eine renal bedingte, systemische immunsuppressive Therapie und auch die Zeit bis zum Beginn dieser Therapie war unter Sparsentan länger als unter Irbesartan. Immunsuppressiva gelten als die zuletzt in Betracht zu ziehende Behandlungsoption für IgAN-Patienten und sind nur für Patienten indiziert, die trotz maximaler supportiver Behandlung ein hohes Risiko einer Progression aufweisen (13). Die geringere Verwendung von Immunsuppressiva bei Sparsentan behandelten Patienten deuten zusätzlich auf den positiven Einfluss auf die Nierenfunktion hin, da das Risiko für eine Progression der Erkrankung deutlich verringert wird. Für viele Patientengruppen ist laut Fachgesellschaft von einer Immunsuppression gänzlich abzuraten und nur unter starken Vorsichtsmaßnahmen anzuwenden (13).

Für die Nutzendimension Morbidität ergibt sich in der Gesamtschau ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Sparsentan gegenüber Irbesartan.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Veränderung der krankheitsspezifischen Lebensqualität, gemessen anhand des KDQOL-36 Fragebogens

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

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

Für die restlichen Subskalen des KDQOL-36 wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen während der Behandlungsphase festgestellt. Insgesamt zeigen die Mittelwerte für Sparsentan im Studienverlauf eine annähernd konstante gesundheitsbezogene Lebensqualität bzw. teilweise eine Verbesserung (Anhang 4-G).

Fazit gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die primäre IgAN ist eine progrediente Erkrankung, die eine signifikante Ursache für die CKD darstellt und in der Regel in eine terminale Niereninsuffizienz mündet. Ein wesentliches Therapieziel ist aus diesem Grund der Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität durch eine langsamere Progression der Erkrankung.

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

Insgesamt kann für die gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen anhand des KDQOL-36 Fragebogens, ein **Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Sparsentan gegenüber Irbesartan abgeleitet werden.

Verträglichkeit

Für die Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse (UE) ergaben sich keine statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Unter Sparsentan trat kein Todesfall auf. Im Irbesartan-Arm ist in diesem Zeitraum hingegen ein Patient verstorben.

Auch bei der Betrachtung der Gesamtraten ohne krankheitsbezogene UE (Definition Abschnitt 4.2.5.2.2.4) ergaben sich keine statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Auf Ebene der Systemorganklasse (System Organ Class, SOC) und bevorzugtem Begriff (Preferred Term, PT) zeigten sich bei den jeglichen UE des PT Schwindelgefühl statistisch signifikant häufiger Ereignisse unter Sparsentan (14,9 %) als unter Irbesartan (6,4 %) (RR = 2,308 [1,240; 4,294], p = 0,009). Auch bei den jeglichen UE des PT Hypotonie traten

statistisch signifikant mehr Fälle unter Sparsentan (12,9 %) als unter Irbesartan (4,0 %) (RR = 3,250 [1,508; 7,006], p = 0,002) auf. Bei den schweren UE und SUE auf Ebene der SOC und PT traten zwischen den Behandlungsarmen keine statistisch signifikanten Unterschiede auf.

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

Fazit Verträglichkeit

In der Gesamtschau zeigt die Studie PROTECT für die Vielzahl der Verträglichkeitsendpunkte keinen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen während der doppelt-verblindeten 114-wöchigen Studienphase. Die in der Studie PROTECT ermittelten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen fokussieren sich auf Hypotonie und Schwindelgefühl der Kategorie jegliche UE, von denen die meisten der Kategorie nicht schwere UE zuzuordnen sind. Bei keinem der Patienten führte das Schwindelgefühl zu einem Behandlungsabbruch. Aufgrund der Hypotonie haben zwei Patienten die Behandlung abgebrochen. Das Auftreten von Hypotonie unter Behandlung mit Sparsentan ist eine bekannte Nebenwirkung, die unter anderem in der Inhibition des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) begründet ist und in der Fachinformation aufgeführt wird (1). Grundsätzlich schließt das Auftreten der Hypotonie die Behandlung mit Sparsentan jedoch nicht aus. Das Weglassen oder die Anpassung der Antihypertensiva bzw. eine Dosisreduktion oder -unterbrechung von Sparsentan ist abzuwägen (1).

Insgesamt zeichnet sich Sparsentan durch ein gutes Verträglichkeitsprofil aus. Die bekannten Nebenwirkungen traten mit überwiegend geringem Schweregrad auf. Die beobachteten Nachteile von Sparsentan in Bezug auf das Schwindelgefühl und Hypotonie können gut behandelt werden. Zudem zeigen die Auswertungen zur Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustands (gemessen anhand der EQ-5D VAS) und der Veränderung der krankheitsspezifischen Lebensqualität (gemessen anhand des KDQOL-36 Fragebogens), dass die unter Sparsentan aufgetretenen Nebenwirkungen nicht zu einer Beeinträchtigung der Lebensqualität führen. Für die Nutzendimension Verträglichkeit ist der **Zusatznutzen** von Sparsentan gegenüber Irbesartan **nicht belegt**.

Schlussfolgerung zum medizinischen Zusatznutzen

Die IgAN ist eine Immunkomplex-vermittelte Entzündung der kleinsten Filtrationseinheit der Niere, die eine bedeutende Ursache für die CKD ist. Bei einem großen Teil der Patienten führt die Erkrankung letzten Endes zu einer terminalen Niereninsuffizienz, bei der ein Ersatz der Nierentätigkeit in Form der Dialyse oder sogar eine Nierentransplantation die letzte Behandlungsmöglichkeit darstellt (12, 13, 17).

Die Therapieoptionen für Patienten mit IgAN sind sehr eingeschränkt. Als nahezu einzige Therapieoption steht die immunsuppressive Therapie mit Glucocorticoiden bereit, die jedoch als die zuletzt in Betracht zu ziehende Behandlungsoption für IgAN-Patienten gilt und ausschließlich für Patienten indiziert ist, die trotz maximaler supportiver Behandlung ein hohes Progressionsrisiko aufweisen (13). Bisher gibt es keine zugelassenen nicht-immunsuppressiven Medikamente, welche die Proteinurie bei IgAN-Patienten wirksam senken und somit antientzündlich und antiproliferativ auf die Zellen des Glomerulus wirken und dadurch das Fortschreiten der Erkrankung verlangsamen oder gar verhindern. Supportiv werden ACE-Hemmer oder ARB, wie Irbesartan, zur RAAS-Blockade in der maximal tolerierbaren Dosis bei IgAN-Patienten mit einer Proteinurie von $> 0,5$ g/Tag empfohlen (13, 18). Die letzte Möglichkeit für die Patienten ist laut KDIGO das Angebot der Teilnahme an klinischen Studien (13, 19). Dies verdeutlicht den hohen therapeutischen Bedarf bei Patienten mit IgAN.

Im Gegensatz zu den derzeitigen Therapieansätzen kombiniert Sparsentan als neuartiger dualer Endothelin-Angiotensin-Rezeptor-Antagonist (DEARA) die klinisch etablierte RAAS-Blockade mit der Endothelin-Typ-A-Rezeptor (ET_AR)-Blockade.

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

Die positiven Aspekte der Behandlung mit Sparsentan spiegeln sich auch in der hohen Teilnahme an der optionalen OLE-Phase wider. Von den 327 Studienteilnehmern, die für die OLE-Phase geeignet waren, haben sich insgesamt 86,5 % der Studienteilnehmer für eine Fortsetzung der Behandlung mit Sparsentan entschieden. Hierbei sind auch die Studienteilnehmer eingeschlossen, die in der doppelt-verblindeten, aktiv-kontrollierten Behandlungsphase, Irbesartan erhielten.

Die Einführung von Sparsentan ist eine relevante Verbesserung der Therapie von Erwachsenen mit primärer IgAN mit einer Ausscheidung von Eiweiß im Urin von $\geq 1,0$ g/Tag (oder einem Protein/Kreatinin-Quotienten im Urin von $\geq 0,75$ g/g).

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

4.2 Methodik

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (d. h. nicht nur solche, die ggf. in den relevanten Studien untersucht wurden).

Die Benennung der Vergleichstherapie in Modul 4 muss zur Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie im zugehörigen Modul 3 konsistent sein.

Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Gemäß der Fachinformation lautet das Anwendungsgebiet von Sparsentan (Filspari™) wie folgt (1):

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).

Die Europäische Kommission erteilte 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 durch den Ausschuss für seltene Leiden (Committee for Orphan Medicinal Products, COMP) bestätigt (3). Gemäß § 35a Absatz (Abs.) 1 Satz 11 Halbsatz (Halbs.) 1 Sozialgesetzbuch (SGB) V gilt für Arzneimittel, die zur Behandlung eines seltenen Leides 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 (20). Die Feststellung und Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Sparsentan erfolgt anhand der Zulassungsstudie PROTECT.

Patientenpopulation

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).

Im vorliegenden Dossier wurde die Population der Zulassungsstudie PROTECT herangezogen. Dabei handelt es sich um erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre) mit primärer IgAN, die trotz Behandlung mit einer stabilen, maximal tolerierbaren Dosis eines ACE-Hemmers und/oder ARB eine persistierende Proteinurie und ein hohes Risiko für die Progression der Erkrankung aufweisen. Die Dosis des ACE-Hemmers und/oder ARB entspricht dabei mindestens der Hälfte der angegebenen Tageshöchst-dosis. Der Nachweis der IgAN erfolgt anhand einer Biopsie. Die Urin-Proteinausscheidung soll zum Screeningzeitpunkt bei $\geq 1,0$ g/Tag liegen. Die Studienpopulation der Studie PROTECT spiegelt somit die Zielpopulation im vorliegenden Anwendungsgebiet wider.

Intervention

Die Studienmedikation Sparsentan wurde in der zur Nutzenbewertung herangezogenen Studie PROTECT wie in der Fachinformation beschrieben in Form von Tabletten in einer Wirkstoffkonzentration von 200 mg und 400 mg bereitgestellt.

Die randomisierte, multizentrische, doppelt-verblindete, parallele und aktiv-kontrollierte Phase III-Studie PROTECT gliedert sich in eine 114-wöchige doppelt-verblindete, aktiv-kontrollierte Phase (randomisierte, kontrollierte Phase, RCP), gefolgt von einer 156-wöchigen Open-Label-Extension (OLE)-Phase.

Während der doppelt-verblindeten, aktiv-kontrollierten Behandlungsphase wurde die Behandlung der Patienten, die auf den Behandlungsarm Sparsentan randomisiert wurden, mit einer Dosis von 200 mg einmal täglich über einen Zeitraum von 14 Tagen eingeleitet (Initiationsphase) und dann auf eine Erhaltungsdosis von 400 mg einmal täglich erhöht, je nach Verträglichkeit. Diese Dosis von Sparsentan wurde bei Verträglichkeit bis Woche 110 beibehalten. Anschließend folgte eine vierwöchige doppelt-verblindete Phase, in der die Studienteilnehmer keine Studienmedikation erhielten und zu ihrer ursprünglichen Behandlung vor der Studie zurückwechselten.

Die Erhaltungsdosis von 400 mg/Tag Sparsentan wurde auf Grundlage der Kenntnisse der pharmakokinetischen Eigenschaften von Sparsentan als geeignete Zieldosis für die Behandlung der primären IgAN gewählt. Die Sparsentan-Dosis von 400 mg/Tag führt dazu, dass Sparsentan im Vergleich zur aktiven Kontrolle Irbesartan zu einer signifikanten Verringerung der Urin-/Proteinausscheidung und der Änderungsrate des eGFR-Verlusts führt sowie ein gut kontrollierbares Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil aufweist.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 Halbs. 2 SGB V sind für Arzneimittel für die Behandlung eines seltenen Leidens keine Nachweise zum medizinischen Zusatznutzen im Vergleich zu einer zVT zu erbringen (20). Die Feststellung und Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Sparsentan basiert daher auf Grundlage der Zulassungsstudie PROTECT.

In der herangezogenen Studie PROTECT wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Sparsentan im Vergleich zur Tageshöchstdosis von Irbesartan (300 mg) untersucht. Bei Irbesartan handelt es sich um einen ARB, der 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 ist (21). ARB werden gemäß KDIGO-Leitlinien im Rahmen einer optimierten supportiven Therapie zur Kontrolle des Blutdrucks und der optimalen Senkung der Proteinurie auf < 1 g/Tag sowie einer RAAS-Blockade als Basis der Behandlungsstrategie empfohlen. Die KDIGO-Leitlinie empfiehlt die maximal tolerierbare Dosis von ARB, die für IgAN-Patienten mit einer Proteinurie von > 0,5 g/Tag gilt, das auch unabhängig davon ob ein Bluthochdruck vorliegt (13, 18).

In der Studie PROTECT erfolgte die Verabreichung von Irbesartan in der Tageshöchstdosis (300 mg). Zu Studienbeginn erhielten die Patienten, die in den Irbesartan-Arm randomisiert wurden, in der 14-tägigen Initiationsphase einmal täglich Irbesartan in einer Dosierung von 150 mg (Tablettenform). Bei Verträglichkeit wurde ab Woche 2 bis Woche 110 die Dosis auf 300 mg/Tag erhöht. Wie auch im Sparsentan-Arm, erfolgte im Irbesartan-Arm ab Woche 110 eine vierwöchige doppelt-verblindete Phase, in der die Studienteilnehmer keine Studienmedikation erhielten und zu ihrer ursprünglichen Behandlung vor der Studie zurückwechselten.

Die orale Tageshöchstdosis soll vorzugsweise vor der morgendlichen Mahlzeit eingenommen werden, mit Ausnahme an den Tagen an denen Studienvisiten stattfanden. Hier erfolgte die Einnahme von Irbesartan im Studienzentrum nach der Blutabnahme.

Bei einer Teilnahme an der sich anschließenden OLE-Phase erfolgte für die teilnehmenden Studienteilnehmer die Umstellung auf Sparsentan entsprechend der unter Intervention beschriebenen Verabreichung während der OLE-Phase.

Studientypen

Im vorliegenden Dossier werden im Abschnitt 4.3.1.2 die Ergebnisse der randomisierten, multizentrischen, doppelt-verblindeten, parallelen und aktiv-kontrollierten Phase III-Studie PROTECT, die die Wirksamkeit und Sicherheit von Sparsentan im Vergleich zur Tageshöchstdosis von Irbesartan (300 mg) zur Behandlung der primären IgAN bei erwachsenen Patienten untersucht, als bestverfügbare Evidenz für die Bewertung des medizinischen Nutzens von Sparsentan herangezogen.

Endpunkte

Die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Sparsentan erfolgt gemäß dem 5. Kapitel, § 5 Abs. 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) anhand der patientenrelevanten Nutzendimensionen Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit (4). Eine Auflistung der entsprechenden patientenrelevanten Endpunkte zu den einzelnen Nutzendimensionen findet sich in Abschnitt 4.2.5.2.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister/ einer Studienergebnisdatenbank erfolgen, während ein Kongressabstrakt allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar. Erstellen Sie dabei für unterschiedliche Themen der Recherche (z. B. unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.

Für die Auswahl in die Bewertung einzubeziehender randomisiert kontrollierter Studien (Randomized Controlled Trial, RCT) (Abschnitt 4.3.1) wurden Ein- und Ausschlusskriterien bezüglich Studienpopulation, Intervention, Vergleichstherapie, Endpunkte, Studientyp, Studiendauer sowie Publikationstyp definiert. Studien wurden anhand der in der nachfolgenden Tabelle 4-2 aufgeführten Kriterien für die Bewertung des medizinischen Nutzens ein- bzw. ausgeschlossen.

Tabelle 4-2: Einschluss- und Ausschlusskriterien für die Studienbewertung

Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
Studienpopulation	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).	Studienpopulationen, die nicht der zugelassenen Indikation von Sparsentan entsprechen	Studienpopulation gemäß Fachinformation (1)

Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
Intervention	Sparsentan wird in Kapseln à 200 mg und 400 mg bereitgestellt. Die Tagesdosis beträgt 400 mg (bzw. 200 mg) gemäß Fachinformation	Jegliche andere Darreichungsform bzw. Dosis- oder Therapieschema abweichend von der Fachinformation	Dosierung gemäß Fachinformation (1)
Vergleichs-therapie	nicht zutreffend	nicht zutreffend	Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 1 Halbs. 11 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen bei Orphan Drugs durch die Zulassung als belegt; daher erfolgt die Nutzenbewertung auf Basis der Zulassungsstudien
Endpunkte	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität oder Sicherheit	Keine patientenrelevanten Endpunkte aus einer der genannten Kategorien	Auswahl der Nutzen-dimensionen nach 5. Kapitel § 5 Abs. 2 der Verfo (4)
Studientyp	RCT	keine RCT (z. B. Tierstudien, PK-Studien, PD-Studien, Bioäquivalenz-Studien, nicht-interventionelle Studien, Phase I-Studien)	Gemäß dem 5. Kapitel § 5 Abs. 3 der Verfo (4)
Studiendauer	Keine Einschränkung	-	
Publikations-typ^a	Berichterstattung liefert ausreichende Informationen zur Beurteilung von Methodik/ Ergebnissen (z. B. Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister oder Studienbericht verfügbar)	Berichterstattung liefert keine ausreichenden Informationen zur Beurteilung von Methodik/ Ergebnissen (z. B. narrativer Review, Letter, Editorial, Errata, Note, Konferenz-Abstract oder Paper, Short Survey, unsystematische Übersichtsarbeit) In der bibliografischen Literaturrecherche identifizierte Studienregister-einträge, welche ebenfalls in der Studienregistersuche gefunden werden	Identifikation relevanter und aktueller Berichte bzw. Publikationen für ausreichende Daten-verfügbarkeit; Methodik muss hinreichend detailliert beschrieben sein
<p>a: Studien, deren Ergebnisse auf der Webseite offizieller Studienregister publiziert wurden, (z. B. clinicaltrials.gov) können ebenfalls berücksichtigt werden. Studien, die im Rahmen der Studienregistersuche bereits identifiziert wurden, wurden für die bibliografische Literaturrecherche nicht berücksichtigt.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>			

4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

Die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche ist erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt.

Eine bibliografische Literaturrecherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE (inklusive „in-process & other non-indexed citations“) und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Identifizierung von RCT mit Sparsentan

Zur Identifizierung von relevanten Primärpublikationen für die Ergebnisdarstellung in Abschnitt 4.3.1 wurde eine systematische bibliografische Literaturrecherche in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und in der Datenbank Cochrane Central Register of Controlled Trials über die Suchoberfläche von Ovid® durchgeführt (Suchzeitpunkt: 06.05.2024). Die Recherche erfolgte für die in Abschnitt 4.2.1 formulierte Fragestellung. Die Suchstrategie wurde auf die jeweilige Datenbank angepasst und war auf englisch- und deutschsprachige Literatur beschränkt. Die Suchstrategien sind in Anhang 4-A, die Ergebnisse in Abbildung 4-2 dokumentiert.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken vorliegende Informationen zu Studienmethodik und –ergebnissen in die Bewertung einfließen.

Eine Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in Studienregistern sowie Studienergebnisdatenbanken immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arzneimittel-informationssystem/index.html>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

Die Suche soll in jedem Studienregister/ Studienergebnisdatenbank einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister/ Studienergebnisdatenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

Für Clinical Data (Suchportal der European Medicines Agency) und das Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Suche in Studienregistern nach RCT mit Sparsentan

Für die Identifizierung relevanter Studien für die Ergebnisdarstellung in Abschnitt 4.3.1 wurde gemäß Dossiervorlage in den Datenbanken ClinicalTrials.gov (<https://www.clinicaltrials.gov/>), dem Studienregister der europäischen Union (EU-CTR; <https://www.clinicaltrialsregister.eu/>), dem Suchportal ICTRP der WHO (<https://www.who.int/clinical-trials-registry-platform>), dem Suchportal für klinische Daten der EMA (<https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/home>) sowie dem AMIce (<https://portal.dimdi.de/amguifree/am/search.xhtml>) eine systematische Suche nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien durchgeführt (Suchzeitpunkt: 07.05.2024 bzw. 13.05.2024). Die Suche wurde in jedem Studienregister einzeln durchgeführt und an das jeweilige Studienregister angepasst.

Die detaillierte Suchstrategie und deren Ergebnisse sind in Anhang 4-B dokumentiert.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

Die Internetseite des G-BA ist grundsätzlich zu durchsuchen, um sicherzustellen, dass alle vorliegenden Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen von relevanten Studien in die Bewertung einfließen.

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen¹. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche auf der G-BA Internetseite immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Beschreiben Sie nachfolgend das Vorgehen für die Suche. Benennen Sie die Wirkstoffe und die auf der Internetseite des G-BA genannten zugehörigen Vorgangsnummern, zu denen Sie eine Suche durchgeführt haben.

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

¹ Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staack K, Wieseler B. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports, journal publications, and registry reports. *BMJ* 2015;350:h796

Suche auf der Internetseite des G-BA nach RCT mit Sparsentan

Auf der Internetseite des G-BA erfolgte die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Sparsentan unter Verwendung des allgemeinen Suchfeldes (Suchzeitpunkt: 13.05.2024). Die Suchbegriffe Sparsentan OR RE-021, „RE 021“, RE021, ps-433540, ps 433540, ps433540, „4'-[(2-Butyl-4-oxo-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-3-yl)methyl]-N-(4,5-dimethyl-3-isoxazolyl)-2'-(ethoxy-methyl)-[1,1'-biphenyl]-2-sulfonamide“ wurden einzeln in das Suchfeld eingegeben und anschließend der Suchbereich auf „Nutzenbewertungsverfahren“ eingeschränkt. Das Ergebnis der Suche ist in Tabelle 4-9 dokumentiert. Die Ergebnisse sind in Anhang 4-B dokumentiert.

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2, 4.2.3.3 und 4.2.3.4 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Die Selektion relevanter Studien für den Abschnitt 4.3.1 erfolgte anhand der Ein- und Ausschlusskriterien aus Tabelle 4-2.

Bibliografische Literaturrecherche

Die in der bibliografischen Literaturrecherche identifizierten Publikationen wurden unter Berücksichtigung der Ein- und Ausschlusskriterien von zwei Personen unabhängig voneinander selektiert. In einem ersten Schritt wurden die Publikationen, deren Titel oder Abstract eindeutig eine Einstufung als nicht relevant zuließ, ausgeschlossen. In einem nachfolgenden Schritt wurde der Volltext gesichtet, um festzustellen, ob alle Einschlusskriterien erfüllt waren. Falls im Selektionsprozess voneinander abweichende Einstufungen der beiden unabhängigen Bewerter auftraten, wurden diese diskutiert und gegebenenfalls unter Einbeziehung eines dritten Bewerter behoben. Bei Erfüllung aller Einschlusskriterien wurde die betreffende Studie in den Studienpool der zu bewertenden Studien (Tabelle 4-10) eingeschlossen. Die Liste der im Volltext ausgeschlossenen Studien ist unter Angabe des Ausschlussgrundes in Anhang 4-D hinterlegt.

Suche in Studienregistern/Studienregisterdatenbanken

Die aus den Studienregistern bzw. Studienregisterdatenbanken zusammengestellten Einträge wurden unter Berücksichtigung der Ein- und Ausschlusskriterien von zwei Personen unabhängig voneinander selektiert. Falls im Selektionsprozess voneinander abweichende Einstufungen der beiden unabhängigen Bewerter auftraten, wurden diese diskutiert und ggf. unter Einbeziehung eines dritten Bewerter behoben. Bei Erfüllung aller Einschlusskriterien wurde die betreffende Studie in den Studienpool der zu bewertenden Studien (Tabelle 4-10) eingeschlossen. Die Liste der im Volltext ausgeschlossenen Studien ist unter Angabe des Ausschlussgrundes in Anhang 4-D hinterlegt.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (*bei randomisierten Studien*)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (*bei randomisierten Studien*)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen. Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

Beschreiben Sie die für die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Für die Beurteilung des Verzerrungspotenzials wurden die Erzeugung der Randomisierungssequenz, die Verdeckung der Gruppenzuteilung und die Verblindung von Patienten und dem Studienpersonal berücksichtigt. Zudem wurde untersucht, ob Verzerrungen bei der Berichterstattung der Ergebnisse vorlagen. Hierzu wurden die Angaben im CSP, SAP und CSR herangezogen und miteinander verglichen. Um weitere Verzerrungen zu erkennen, wurden die Transparenz und Plausibilität des Patientenflusses sowie die Vergleichbarkeit der Gruppen (Alter, Geschlecht, Konstitution, Begleiterkrankungen und -behandlungen) bewertet. Die Transparenz der Beschreibung und Durchführung der Methodik (auch von Interimsanalysen) und ggf. nachträgliche Änderungen hierzu wurden beurteilt.

Ausgehend von dieser Bewertung wurde das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Eine Einordnung als „niedrig“ wurde vorgenommen, wenn für eine RCT eine relevante Verzerrung der Ergebnisse unwahrscheinlich und keine Anhaltspunkte für verzerrende Aspekte vorhanden waren, die bei Behebung die Grundaussage der Ergebnisse verändert hätten.

Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene

Auf Endpunktebene wurden unter anderem Aspekte zur Verblindung der Endpunkterheber, zur Umsetzung des Intention-To-Treat (ITT)-Prinzips, zur Prüfung auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung und weitere potenziell verzerrende Punkte berücksichtigt. Die dargestellten Daten wurden hinsichtlich ihrer Konsistenz, der Plausibilität der getätigten Aussagen und der Angemessenheit der statistischen Verfahren geprüft. Das Verzerrungspotenzial wurde als „niedrig“ eingestuft, wenn sich keine Anhaltspunkte für Verzerrungen fanden, die die Aussage der Ergebnisse bei Behebung grundlegend verändert hätten.

In Anhang 4-F sind die Einstufungen zu Verzerrungsaspekten auf Studien- und Endpunktebene dargestellt.

Kategorisierung der Ergebnissicherheit

Nach der Beurteilung des Verzerrungspotenzials erfolgte auf Studien- und Endpunktebene eine Kategorisierung der Ergebnissicherheit in hoch, mäßig und gering. Randomisierte Studien mit niedrigem Verzerrungspotenzial verfügen über eine hohe qualitative Ergebnissicherheit. Bei randomisierten Studien mit hohem Verzerrungspotenzial wird von einer mäßigen qualitativen Ergebnissicherheit ausgegangen. Nicht randomisierte-vergleichende Studien werden eine geringe qualitative Ergebnissicherheit zugeordnet. Im Anschluss wurde die Evidenz, für jeden vordefinierten Endpunkt mit Beleg, Hinweis oder Anhaltspunkt bewertet, um abschließend die Beleglage für den Zusatznutzen in Anlehnung an das Methodenpapier des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) ableiten zu können (Tabelle 4-3) (22).

Tabelle 4-3: Anforderungen an die Aussage zur Beleglage

		Anzahl Studien				
		1 (mit statistisch signifikantem Effekt)	≥ 2			
			gemeinsame Effektschätzung sinnvoll	gemeinsame Effektschätzung nicht sinnvoll		
				Meta-Analyse statistisch signifikant	konkludente Effekte ^a	
			deutlich	mäßig	nein	
Qualitative Ergebnissicherheit	hoch	Hinweis	Beleg	Beleg	Hinweis	-
	mäßig	Anhaltspunkt	Hinweis	Hinweis	Anhaltspunkt	-
	gering	-	Anhaltspunkt	Anhaltspunkt	-	-

a: Zur Erläuterung des Begriffs siehe IQWiG-Methodenpapier Version 7.0 (Abschnitt 3.1.4 B).
 Quelle: (22)
 Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)². Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-³ bzw. STROBE-Statements⁴ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

Beschreiben Sie, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) Sie das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien in Modul 4 dargestellt haben. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Die Informationen zu der eingeschlossenen Studie PROTECT wurde anhand der Items 2b bis 14 des CONSORT-Statements 2010 (Anhang 4-E) beschrieben. Der Patientenfluss wurde mit Hilfe eines CONSORT-Flow-Charts dargestellt (Abbildung 4-6). Dazu wurden Angaben zu Studienziel, Methodik (Design, Probanden, Interventionen, Zielkriterien, Fallzahl, Erzeugung und Geheimhaltung der Randomisierungssequenz, Durchführung der Randomisierung, Verblindung, Statistische Methoden) und Resultaten (Patientenfluss, Anzahl Studienteilnehmer, Aufnahme/ Rekrutierung) gemacht. Informationen zu den Items wurden den Studienunterlagen (CSP, SAP, CSR), Publikationen und Registerberichten entnommen.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

² Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.

³ Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.

⁴ Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

Sofern zur Berechnung von Ergebnissen von Standardverfahren und –software abgewichen wird (insbesondere beim Einsatz spezieller Software oder individueller Programmierung), sind die Berechnungsschritte und ggf. verwendete Software explizit abzubilden. Insbesondere der Programmcode ist in lesbarer Form anzugeben.

Im vorliegenden Dossier wurden für die Beurteilung der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Sparsentan die Ergebnisse der randomisierten, multizentrischen, doppelt-verblindeten, parallelen und aktiv-kontrollierten Phase III-Studie PROTECT als bestverfügbare Evidenz herangezogen und zusammengefasst.

4.2.5.2.1 Patientencharakteristika

Für die Charakterisierung der Patienten der Studienpopulation aus der Studie PROTECT wurden die in Tabelle 4-4 dargestellten demografischen und krankheitsspezifischen Charakteristika erhoben.

Tabelle 4-4: Patientencharakteristika der Studie PROTECT

Parameter	Kategorie	Statistische Maße
Demografie		
Alter (Jahre)	-	n MW (SD) Median (Min; Max)
Geschlecht	männlich weiblich	n (%)
Ethnizität	weiß schwarz asiatisch andere	n (%)
Geografische Region	Nordamerika Europa Asiatisch-pazifischer Raum	n (%)

Parameter	Kategorie	Statistische Maße
Land	Australien Belgien Kroatien Tschechische Republik Estland Frankreich Deutschland Hong Kong Italien Litauen Neuseeland Polen Portugal Südkorea Spanien Taiwan USA Großbritannien	n (%)
Weitere Patientencharakteristika		
BMI (kg/m ²)	-	n MW (SD) Median (Min; Max)
HbA1c	-	n MW (SD) Median (Min; Max)
eGFR	-	n MW (SD) Median (Min; Max)
eGFR Kategorie I	< 60 ml/min/1,73 m ² ≥ 60 - < 90 ml/min/1,73 m ² ≥ 90 ml/min/1,73 m ²	n (%)
eGFR Kategorie II	< 45 ml/min/1,73 m ² 45 - < 60 ml/min/1,73 m ² 60 - < 90 ml/min/1,73 m ² ≥ 90 ml/min/1,73 m ²	n (%)
UP/C-Ratio	≤ 1,25 g/g > 1,25 g/g	n (%)
Urin-Proteinausscheidung (g/Tag)	≤ 1,75 g/Tag > 1,75 g/Tag	n (%)

Parameter	Kategorie	Statistische Maße
Krankheitsspezifische Charakteristika		
Alter bei Diagnose der primären IgAN	Jahre	n MW (SD) Median (Min; Max)
Alter bei Diagnose der primären IgAN	≤ 18 Jahre > 18 bis ≤ 40 Jahre > 40 Jahre	n (%)
Zeit seit der Nierenbiopsie	Jahre	n MW (SD) Median (Min; Max)
Zeit seit der Nierenbiopsie	≤ 5 Jahre > 5 Jahre	n (%)
Vor- und Begleittherapien		
Verwendung von Immunsuppressiva mit renaler Indikation in der Vergangenheit	ja nein	n (%)
Verwendung von RAAS-Hemmern beim Screening	ja nein	n (%)
ARB in Tageshöchstdosis beim Screening	ja nein	n (%)
ACE-Hemmer und ARB in Tageshöchstdosis beim Screening	ja nein	n (%)
Verwendung von antihypertensiven Medikamenten zu Baseline	ja nein	n (%)
Verwendung von lipidsenkenden Medikamenten zu Baseline	ja nein	n (%)
Studiencharakteristika		
Studienstatus der doppelt-verblindeten Studienphase	abgeschlossen vorzeitiger Abbruch	n (%)
Grund für den vorzeitigen Abbruch der Studie während der doppelt-verblindeten Studienphase	kein Abbruch Tod Lost to follow-up Entscheidung des Prüfarztes Rücknahme der Einwilligung	n (%)
Dauer der doppelt-verblindeten Studienphase	Wochen	n MW (SD) Median (Min; Max)
Behandlungsstatus der doppelt-verblindeten Studienphase	abgeschlossen Abbruch	n (%)

Parameter	Kategorie	Statistische Maße
Grund für den vorzeitigen Abbruch der Behandlung während der doppel-blindeten Studienphase	kein Abbruch UE/ UE von besonderem Interesse Entscheidung des Prüfarztes Schwangerschaft Protokollabweichung Erhalt einer Nierentransplantation oder Beginn einer langfristigen Dialyse fehlende Information	n (%)
Behandlungsdauer	Wochen	n MW (SD) Median (Min; Max)
Demografische Daten und Ausgangscharakteristika werden für die FAS-Population dargestellt. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

4.2.5.2.2 Patientenrelevante Endpunkte

Zur Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens werden Ergebnisse zu den patientenrelevanten Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit gemäß § 3 Abs. 1 und 2, 5. Kapitel Verfo des G-BA herangezogen. Nach § 35a SGB V wird der patientenrelevante Effekt in § 3 Abs. 1, 5. Kapitel der Verfo als Verbesserung des Gesundheitszustandes, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen oder Verbesserung der Lebensqualität definiert (4). Nachfolgend ist eine Übersicht zu den Endpunkten, die den vier Nutzendimensionen zugeordnet werden können, dargestellt:

Mortalität

- Todesfälle

Morbidität

- Veränderung der Nierenfunktion, gemessen anhand der Proteinurie
 - Prozentuale Veränderung der UP/C-Ratio von Baseline bis Woche 110
 - Mittlere Veränderung der Urin-Proteinausscheidung von Baseline bis Woche 110
 - Erreichen einer Remission
 - Anteil an Patienten mit Erreichen einer Remission (partiell sowie komplett) zu Woche 110
 - Zeit bis zum Erreichen einer Remission (partiell sowie komplett) während der Behandlungsphase

- Veränderung der Nierenfunktion, gemessen anhand der eGFR
 - Änderungsrate der eGFR nach Beginn der randomisierten Therapie (Gesamtveränderung) während der Behandlungsphase
 - Änderungsrate der eGFR nach akuter Wirkung der randomisierten Therapie (chronische Veränderung) während der Behandlungsphase
 - Mittlere Veränderung der eGFR von Baseline bis Woche 110
- Progression der Nierenerkrankung
 - Erreichen einer bestätigten 40 %-igen Reduktion der eGFR, ESRD oder Tod (jegliche sowie die Einzelkomponenten)
 - Anteil an Patienten, die eine bestätigte 40 %-ige Reduktion der eGFR, ESRD oder Tod zu Woche 110 erreichen (jegliche sowie die Einzelkomponenten)
 - Zeit bis zum Erreichen einer bestätigten 40 %-igen Reduktion der eGFR, ESRD oder Tod (jegliche sowie die Einzelkomponenten) während der Behandlungsphase
 - Erreichen des CKD-Stadiums 4 oder 5
 - Anteil an Patienten, die das CKD-Stadium 4 oder 5 zu Woche 110 erreichen
 - Zeit bis zum Erreichen des CKD-Stadiums 4 oder 5 während der Behandlungsphase
- Systemische immunsuppressive Therapie
 - Anteil an Patienten, die eine systemische immunsuppressive Therapie (jegliche sowie mit renaler Indikation) während der Behandlungsphase benötigen
 - Zeit bis zum Beginn einer systemischen immunsuppressiven Therapie (jegliche sowie mit renaler Indikation) während der Behandlungsphase
- Hospitalisierungen
 - Anteil an Patienten mit Hospitalisierungen (jegliche sowie nierenbedingt) während der Behandlungsphase
 - Anzahl an Hospitalisierungen (jegliche sowie nierenbedingt) während der Behandlungsphase

- Dauer der Hospitalisierungen (jegliche sowie nierenbedingt) während der Behandlungsphase
- Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes, gemessen anhand der EQ-5D VAS
 - Verbesserung/Verschlechterung der Skalenspannweite der EQ-5D VAS um $\geq 15\%$: MID ≥ 15 Punkte während der Behandlungsphase
 - Mittlere Veränderung der EQ-5D VAS von Baseline bis Woche 110

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- Veränderung der krankheitsspezifischen Lebensqualität, gemessen anhand des KDQOL-36 Fragebogens
 - Zeit bis zur Verbesserung/Verschlechterung der Skalenspannweite des KDQOL-36 um $\geq 15\%$ für jede Subskala während der Behandlungsphase
 - Mittlere Veränderung des KDQOL-36, für jede Subskala, von Baseline bis Woche 110

Verträglichkeit

- Jegliche UE (gesamt)
- UE differenziert nach Schweregrad (nicht schwer, schwer)
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)
- UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten
- UE, die zum Tod führten
- Gesamtraten ohne krankheitsbezogene UE
 - Jegliche UE (gesamt)
 - UE differenziert nach Schweregrad (nicht schwer, schwer)
 - SUE
- Detaildarstellung der UE, SUE und schweren UE auf SOC- und PT-Ebene
 - UE ($\geq 10\%$ der Patienten in einem Studienarm)
 - SUE ($\geq 5\%$ der Patienten in einem Studienarm)
 - Schwere UE ($\geq 5\%$ der Patienten in einem Studienarm)

- UE (\geq zehn Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm)
- UE, die zum Studienabbruch führten
- UE, die zum Tod führten
- UE von besonderem Interesse
 - Jegliche UE (gesamt)
 - UE differenziert nach Schweregrad (nicht schwer, schwer)
 - SUE
- Akute Nierenschädigung
 - Jegliche UE (gesamt)
 - UE differenziert nach Schweregrad (nicht schwer, schwer)
 - SUE

Die Darstellung der Ergebnisse im Dossier erfolgt für die finale Analyse nach 110 Wochen der doppelt-verblindeten, aktiv-kontrollierten Behandlungsphase im Abschnitt 4.3.1.3 sowie für die Interimsanalyse nach 36 Wochen in Anhang 4-G.

Die patientenrelevanten Endpunkte der verschiedenen Nutzendimensionen, die zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens herangezogen werden, sind im Folgenden detailliert dargestellt.

4.2.5.2.2.1 Mortalität

Gesamtüberleben

Das Gesamtüberleben als Endpunkt der Mortalität war in der Studie PROTECT nicht als separater Endpunkt vorgesehen und wurde daher nicht in der Nutzendimension Mortalität erfasst. Todesfälle wurden im Rahmen der UE, die zum Tod führten (siehe Abschnitt 4.2.5.2.2.4 zur Verträglichkeit) dokumentiert.

4.2.5.2.2.2 Morbidität

Im Folgenden werden die Endpunkte der Nutzendimension Morbidität, die zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens herangezogen werden, dargestellt.

Veränderung der Nierenfunktion, gemessen anhand der Proteinurie

Operationalisierung und Validität

Die Endpunkte, die unter der Veränderung der Nierenfunktion, gemessen anhand der Proteinurie, zusammengefasst wurden, sind in der Studie PROTECT basierend auf der Messung der Proteinausscheidung sowie des Kreatinins in einer 24-Stunden-Sammelurinprobe erhoben worden. Bei der ersten Visite erhielten alle Patienten das Material für die Probensammlung und reichten die Urinprobe innerhalb des Zeitfensters der Visite ein. Bei den folgenden Visiten erfolgte die Probensammlung 24 Stunden vor der Visite. Bei Versäumen wurde die Probe innerhalb des Zeitfensters der Visite nachgereicht. Erfolgte die Probennahme für das Screening innerhalb von 14 Tagen vor der zweiten Visite, war die Probe für die zweite Visite nicht erforderlich.

Aus der 24-Stunden-Sammelurinprobe wurde die Urin-Proteinausscheidung sowie das Verhältnis zur Kreatininausscheidung ermittelt. Die Erhebung und Auswertung des Endpunktes erfolgte objektiv anhand zuvor definierter Kriterien und kann entsprechend als valide angesehen werden.

Im vorliegenden Dossier werden für die Veränderung der Nierenfunktion, gemessen anhand der Proteinurie, die folgenden Analysen dargestellt:

- Prozentuale Veränderung der UP/C-Ratio von Baseline bis Woche 110
- Mittlere Veränderung der Urin-Proteinausscheidung von Baseline bis Woche 110
- Anteil an Patienten mit Erreichen einer Remission (partiell sowie komplett) zu Woche 110
- Zeit bis zum Erreichen einer Remission (partiell sowie komplett) während der Behandlungsphase

Das Erreichen einer Remission war wie folgt definiert:

- Partielle Remission: Urin-Proteinausscheidung < 1,0 g/Tag
- Komplette Remission: Urin-Proteinausscheidung < 0,3 g/Tag

Patientenrelevanz

Die IgAN ist eine progrediente Erkrankung, bei der sich die Nierenfunktion kontinuierlich verschlechtert. Aufgrund des Verlustes der Nierenfunktion besteht im fortgeschrittenen Stadium die Notwendigkeit für eine Nierenersatztherapie in Form von Dialysepflicht oder Nierentransplantation (12). Die Verlangsamung der Krankheitsprogression ist das zentrale Therapieziel bei der Behandlung von Patienten mit IgAN (13).

Die Proteinurie ist neben der eGFR einer der beiden wichtigsten Parameter zur Untersuchung der Nierenfunktion bei glomerulären Erkrankungen, da es den am meisten anerkannten und untersuchten Risikofaktor für das Fortschreiten zu einer terminalen Niereninsuffizienz bei IgAN-Patienten darstellt (13, 14). Eine anhaltende Proteinurie von > 1 g/Tag wurde auf Basis von Registerdaten als stärkster Prädiktor für das Fortschreiten der Nierenerkrankung und die Entwicklung einer terminalen Niereninsuffizienz identifiziert (15). Aktuelle Registerdaten der IgAN-Kohorte des National Registry of Rare Kidney Diseases (RaDaR) des Vereinigten Königreichs zeigen, dass jegliche Werte der Proteinurie mit einem Risiko der Krankheitsprogression assoziiert sind (23): "Je niedriger die Urin-Proteinausscheidung ist, desto geringer ist die Progressionsrate. Bei einer Urin-Proteinausscheidung $< 1,0$ g/Tag spricht man von einer partiellen Remission, ab einer Urin-Proteinausscheidung $< 0,3$ g/Tag wird eine komplette Remission erzielt." In einer Meta-Analyse von 1.037 Patienten konnte gezeigt werden, dass sich eine frühzeitige Senkung der Proteinurie positiv auf das Krankheitsgeschehen der IgAN auswirkt und die terminale Niereninsuffizienz hinauszögern kann (24). Auch aus Sicht der EMA sind hohe Proteinurie-Werte als Risikofaktor einer Krankheitsprogression zu berücksichtigen und sollten als Endpunkt in klinischen Studien chronischer Nierenerkrankungen herangezogen werden (25). Innerhalb des G-BA liegen unterschiedliche Auffassungen zur Patientenrelevanz des Endpunkts vor (26), es wird jedoch regelhaft in der Praxis zur Therapiesteuerung und Schweregradeinschätzung herangezogen.

Veränderung der Nierenfunktion, gemessen anhand der eGFR

Über die Bestimmung des klinisch anerkannten und etablierten Parameters der eGFR kann die Nierenfunktion bestimmt werden (16). Da im Laufe der IgAN die Nierenleistung meist kontinuierlich abnimmt, wurde in der Studie PROTECT die Änderungsrate der eGFR und die mittlere Veränderung der eGFR im Zeitverlauf untersucht.

Operationalisierung und Validität

In der Studie PROTECT wurde die eGFR für jede Baseline- und Post-Baseline-Visite aus einer 24-Stunden-Sammelurinprobe erhoben. Der Wert basiert auf der GFR, welche als pro Zeiteinheit (min) in den Nierenkörperchen filtrierte Menge an Primärharn (ml) definiert ist und als Kreatinin-Clearance berechnet werden kann (13). Unter Anwendung der Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI)-Formel für Erwachsene kann hieraus die eGFR, auf der Grundlage der Serumkreatininwerte der jeweiligen Visite unter Einbeziehung von Alter, Geschlecht und Hautfarbe, abgeleitet werden (27).

Im vorliegenden Dossier wird die mittlere Veränderung der eGFR zu Baseline sowie die Änderungsrate der eGFR unter Einbeziehung des initialen akuten Effektes der Therapie (Gesamtveränderung) sowie unter dessen Ausschluss (chronische Veränderung) erfasst. Die chronische Änderungsrate berücksichtigt dabei, dass zu Beginn der Behandlung die eGFR aufgrund des hämodynamischen Einflusses der Therapie sinkt. Um den langfristigen Effekt der Behandlung abzubilden, wurde der akute hämodynamische Behandlungseffekt ausgeschlossen und die chronische Änderungsrate ab Woche 6 betrachtet. Folglich wird die Änderungsrate der eGFR nach der akuten Wirkung (chronische Veränderung) für den finalen Datenschnitt für 104 Wochen dargestellt. Wird der gesamte Verlauf der eGFR betrachtet (Gesamtveränderung), verlängert sich dieser Zeitraum um sechs Wochen auf 110 Wochen. Die Veränderung der Nierenfunktion, gemessen anhand der eGFR wurde mithilfe anerkannter und objektiver Kriterien ausgewertet, sodass von einer hohen Validität ausgegangen werden kann.

Im vorliegenden Dossier werden für Veränderung der Nierenfunktion, gemessen anhand der eGFR, die folgenden Analysen dargestellt:

- Änderungsrate der eGFR nach Beginn der randomisierten Therapie (Gesamtveränderung) während der Behandlungsphase
- Änderungsrate der eGFR nach akuter Wirkung der randomisierten Therapie (chronische Veränderung) während der Behandlungsphase
- Mittlere Veränderung der eGFR von Baseline bis Woche 110

Patientenrelevanz

Die Abnahme der eGFR ist direkt assoziiert mit einem Verlust der Nierenfunktion und findet Anwendung bei der Einstufung renaler Funktionsstörungen (16). Die eGFR wird sowohl von den Fachgesellschaften als auch den Zulassungsbehörden anerkannt und findet dementsprechend breite Anwendung im klinischen Alltag wie auch in klinischen Studien als versorgungsrelevanter Parameter zur Einschätzung der Nierenfunktion und zur Verlaufsbeurteilung bei einer Niereninsuffizienz (16, 28). Auf Grundlage definierter Schwellenwerte können IgAN-Patienten in die verschiedenen Stadien der Niereninsuffizienz (G1 - G5) eingeteilt werden, woraus sich entsprechende therapeutische Maßnahmen ableiten lassen. Patienten mit einer normalen bis leicht eingeschränkten Nierenfunktion im Stadium G1 und G2 sind meist symptomlos. Eine CKD liegt vor, wenn die GFR während eines Zeitraums von mindestens drei Monaten unter $60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ (entspricht Stadium G3a) fällt (28, 29). Die Patienten erfahren in diesem Stadium eine leichte bis moderate Funktionseinschränkung, die sich mit Transition in das Stadium 3b (eGFR von $30 - 44 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) weiter verschlechtert. Eine schwerwiegend verminderte Nierenfunktion mit einer GFR von $15 - 29 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ist bei Patienten im CKD-Stadium G4 zu finden. Liegt die eGFR bei nur noch $< 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, ist das CKD-Stadium 5 erreicht und die Patienten befinden sich in der ESRD, die mit einer Dialysepflicht verbunden ist (16). Die Änderungsrate lässt sich projizieren auf den weiteren Verlauf der Nierenfunktion bis hin zum Erreichen des CKD-Stadium 4 oder 5.

Die eGFR nimmt mit steigendem Alter ab, sodass für Menschen ab 35 Jahren eine physiologische jährliche Abnahme der eGFR von ca. 1 ml festzustellen ist. Patienten mit progredienter IgAN (mit persistierender Proteinurie von $\geq 0,75$ g/Tag) erleben jedoch trotz Standardtherapie mit einer Blockade des RAAS einen drastischeren Verlust der eGFR zwischen 2 - 7 ml pro Jahr (19, 30-32). Patienten mit reduzierter eGFR haben ein erhöhtes Sterberisiko sowie erhöhte Risiken für kardiovaskuläre Erkrankungen und Hospitalisierungen (33). Im Verlauf der IgAN erleiden fast 50 % der Patienten innerhalb von 20 Jahren eine so starke Abnahme der eGFR, dass sie in die terminale Niereninsuffizienz entgleiten (12). Ziel einer wirksamen Therapie ist eine verlangsamte Verschlechterung oder eine Stabilisation des aktuellen Krankheitszustandes, die sich positiv auf die Morbidität und zusätzlich auch auf die Lebensqualität auswirkt und hat dementsprechend eine große klinische Relevanz für Ärzte und Patienten. Die Verlangsamung der eGFR-Abnahme ist aus Sicht der EMA der wichtigste primäre Endpunkt in Studien zur Untersuchung von Arzneimitteln gegen chronische Nierenerkrankungen und stellt entsprechend ein patientenrelevantes Therapieziel dar (25). Gemäß dem G-BA stellt die eGFR einen wichtigen Parameter zur Überwachung des klinischen Verlaufs sowie der Krankheitsprogression dar (26).

Progression der Nierenerkrankung (Erreichen einer bestätigten 40 %-igen Reduktion der eGFR, ESRD oder Tod (jegliche sowie die Einzelkomponenten))

Operationalisierung und Validität

Der kombinierte Endpunkt Erreichen einer bestätigten 40 %-igen Reduktion der eGFR, ESRD oder Tod wurde zu jeder Visite erhoben und basiert unter anderem auf der Bestimmung der eGFR. Auf der Erhebung der eGFR beruht die Klassifizierung der terminalen Niereninsuffizienz, die als Nierenersatztherapie oder einer anhaltenden eGFR < 15 ml/min/1,73 m² definiert ist. Die Probensammlung des Urins erfolgte wie unter Veränderung der Nierenfunktion, gemessen anhand der Proteinurie, aufgeführt. Die Erhebung und Auswertung des Endpunktes erfolgte objektiv anhand zuvor definierter Kriterien und kann entsprechend als valide angesehen werden.

Für Patienten mit einem Ereignis für die erste bestätigte 40 %-igen Reduktion der eGFR, ESRD oder den Endpunkt Tod wird das Minimum der folgenden Ereignisdaten verwendet:

- Bestätigte Reduktion der eGFR um 40 % zu Baseline: Datum der ersten Beurteilung, die die Kriterien erfüllt
- Die Reduktion der eGFR muss durch einen Wert bestätigt werden, der mindestens vier Wochen nach dem initialen Wert liegt, tritt bei einem Patienten mehr als eines dieser Ereignisse ein, so wird nur das zuerst eingetretene Ereignis in die Analyse einbezogen

- ESRD
 - Datum des Beginns der Nierenersatztherapie
 - Datum des ersten Auftretens einer eGFR $< 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ (bestätigt nach wiederholter Beurteilung von mindestens 14 Tagen nach der ersten Beurteilung)
- Tod: Datum des Todes

Um Aussagen zu der Wirksamkeit von Sparsentan hinsichtlich des Erreichens einer bestätigten 40 %-igen Reduktion der eGFR, ESRD oder Tod treffen zu können, werden die folgenden Analysen im Dossier dargestellt:

- Erreichen einer bestätigten 40 %-igen Reduktion der eGFR, ESRD oder Tod (jegliche sowie die Einzelkomponenten)
 - Anteil an Patienten, die eine bestätigte 40 %-ige Reduktion der eGFR, ESRD oder Tod (jegliche sowie die Einzelkomponenten) zu Woche 110 erreichen
 - Zeit bis zum Erreichen einer bestätigten 40 %-igen Reduktion der eGFR, ESRD oder Tod (jegliche sowie die Einzelkomponenten) während der Behandlungsphase

Patientenrelevanz

Der kombinierte Endpunkt Nierenerkrankung bzw. terminale Niereninsuffizienz (ESRD) wurde in vorherigen Nutzenbewertungsverfahren zu Dapagliflozin vom G-BA als patientenrelevant anerkannt und setzte sich wie folgt zusammen (34, 35):

- Kombiniertes Endpunkt Nierenerkrankung:
 - Bestätigte anhaltende ≥ 40 %-ige Reduktion der eGFR zu $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ (berechnet mittels CKD-EPI-Formel)
 - Terminale Niereninsuffizienz (ESRD) bestehend aus den Komponenten Dialyse ≥ 90 Tage, Nierentransplantation oder bestätigte anhaltende eGFR von $< 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, Nierentod
- Kombiniertes Endpunkt terminale Niereninsuffizienz (ESRD):
 - Chronische Dialyse-Behandlung
 - Erhalt eines Nierentransplantats
 - Anhaltende eGFR $< 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$

Die Endpunkte Zeit bis zum ersten Erreichen einer terminalen Niereninsuffizienz (ESRD) sowie Zeit bis zum Erreichen seiner Komponenten chronische Dialysebehandlung und anhaltende $eGFR < 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ wurden in dem Nutzenbewertungsverfahren zu Dapagliflozin im Anwendungsgebiet der chronischen Niereninsuffizienz als patientenrelevant angesehen (35). Die Patientenrelevanz von Endpunkten, die auf eine Nierenerkrankung im Endstadium hinweisen, hat der G-BA im Beratungsgespräch zu Sparsentan (Vorgangsnummer 2022-B-225) zudem bestätigt (26).

Progression der Nierenerkrankung (Erreichen des CKD-Stadiums 4 oder 5)

Operationalisierung und Validität

Daten für den Endpunkt Erreichen des CKD-Stadiums 4 oder 5 wurden analog zum Endpunkt Erreichen einer bestätigten 40 %-igen Reduktion der $eGFR$, ESRD oder Tod erfasst. Die Klassifizierung der CKD-Stadien erfolgte anhand der $eGFR/GFR$ mithilfe objektiver und international anerkannter Kriterien der KDIGO. Patienten im CKD-Stadium G4 besitzen eine schwerwiegend verminderte Nierenfunktion mit einer GFR von $15 - 29 \text{ ml/min/1,73 m}^2$. Das CKD-Stadium 5 wird mit einer $GFR < 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ definiert. Diese Patienten erleben eine terminale Niereninsuffizienz, die mit einer Dialysepflicht oder einer Nierentransplantation verbunden ist (16). Aufgrund der objektiven Erhebung und Beurteilbarkeit können die Analysen zum Erreichen eines CKD-Stadiums 4 oder 5 als valide angesehen werden.

Das Erreichen eines CKD-Stadiums 4 oder 5 wird anhand folgender Analysen dargestellt:

- Anteil an Patienten, die das CKD-Stadium 4 oder 5 zu Woche 110 erreichen
- Zeit bis zum Erreichen eines CKD-Stadiums 4 oder 5 während der Behandlungsphase

Patientenrelevanz

In vorangegangenen Nutzenbewertungsverfahren bestätigte der G-BA die Patientenrelevanz des Zustands bzw. des Erreichens des Zustands einer schweren Funktionseinschränkung der Niere (CKD-Stadium G4) und terminalen Niereninsuffizienz (CKD-Stadium G5) (34-36). Auch im Beratungsgespräch (Vorgangsnummer 2022-B-225) wurde seitens des G-BA darauf hingewiesen, dass eine Niereninsuffizienz im CKD-Stadium G4 bzw. G5 einen patientenrelevanten Endpunkt darstellt (26).

Systemische immunsuppressive Therapie

Operationalisierung und Validität

Die Verwendung von systemischen Immunsuppressiva für die Nierenerkrankung wurde in der Studie PROTECT anhand der kontinuierlichen Überprüfung der Begleitmedikation und der damit verbundenen Indikation, während der gesamten doppelt-verblindeten Studienzeit und rückwirkend bis zu drei Monate vor dem Screening dokumentiert. Dabei werden jeweils die Indikationen für den Beginn der systemischen immunsuppressiven Medikation betrachtet (jegliche sowie mit renaler Indikation). Zu den systemischen Immunsuppressiva zählen u. a. Glucocorticoide, Calcineurininhibitoren und Mycophenolat Mofetil. Der Endpunkt systemische immunsuppressive Therapie kann aufgrund der objektiven Interpretierbarkeit der Ergebnisse als valide betrachtet werden.

Im vorliegenden Dossier werden für die systemische immunsuppressive Therapie die folgenden Analysen dargestellt:

- Anteil an Patienten, die eine systemische immunsuppressive Therapie (jegliche sowie mit renaler Indikation) während der Behandlungsphase benötigen
- Zeit bis zum Beginn einer systemischen immunsuppressiven Therapie (jegliche sowie mit renaler Indikation) während der Behandlungsphase

Patientenrelevanz

Eine adäquate Behandlung der IgAN hat das Ziel die Krankheitsprogression aufzuhalten oder zumindest zu verlangsamen. Immunsuppressiva gelten als die zuletzt in Betracht gezogene Behandlungsoption für IgAN-Patienten und sind nur für Patienten indiziert, die trotz maximaler supportiver Behandlung ein hohes Risiko einer Progression aufweisen (13). Empfohlen wird hier eine sechsmonatige Glucocorticoid-Therapie unter der Risikoabwägung der therapiebedingten Toxizität, besonders für Patienten, die eine eGFR von $< 50 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ aufweisen (13). Für viele Patientengruppen ist laut Fachgesellschaft von einer Immunsuppression gänzlich abzuraten und nur unter starken Vorsichtsmaßnahmen anzuwenden (13).

Die Notwendigkeit einer systemischen immunsuppressiven Therapie während der Studie aufgrund eines weiterhin hohen Risikos einer Krankheitsprogression ist daher von hoher klinischer Relevanz und geeignet, um einen medizinischen Zusatznutzen abzuleiten.

Hospitalisierungen

Operationalisierung und Validität

In der Studie PROTECT wurden Hospitalisierungen als Wirksamkeitsendpunkt erhoben und sowohl die Häufigkeit als auch die Dauer des Aufenthalts betrachtet. Dabei wurde bei der Auswertung differenziert, ob die Hospitalisierung in Zusammenhang mit der Niere oder anderen Ursachen stand (7). Auch die Gesamtdauer der Krankenhausaufenthalte aus jeglichem Grund pro Patient wird analysiert und dargestellt (10). Die Validität des Endpunkts ist durch die objektive Erhebung und Interpretation der Ergebnisse gegeben.

Im vorliegenden Dossier werden für die Hospitalisierungen die folgenden Analysen dargestellt:

- Anteil an Patienten mit Hospitalisierungen (jegliche sowie nierenbedingt) während der Behandlungsphase
- Anzahl an Hospitalisierungen (jegliche sowie nierenbedingt) während der Behandlungsphase
- Dauer der Hospitalisierungen (jegliche sowie nierenbedingt) während der Behandlungsphase

Patientenrelevanz

Patienten, die eine terminale Niereninsuffizienz erleiden, weisen im Vergleich zu Patienten mit einer normalen oder leicht eingeschränkten Nierenfunktion (CKD-Stadium G1 oder G2) ein um 10-fach höheres Risiko für Hospitalisierungen auf. Die altersstandardisierte Hospitalisierungsrates für Patienten mit chronischen Nierenerkrankungen zeigt einen graduellen Anstieg von 13,54 (im CKD-Stadium G1 oder G2) über 86,75 (CKD-Stadium G4) bis auf 144,61 (terminale Niereninsuffizienz) (33).

Eine Hospitalisierung stellt für den Patienten eine erhebliche Einschränkung der alltäglichen Aktivitäten sowie der Lebensqualität dar. Das soziale und berufliche Umfeld kann, je nach Aufenthaltsdauer stark beeinträchtigt werden. Der Endpunkt Hospitalisierung wurde vom G-BA bereits in mehreren Nutzenbewertungsverfahren verschiedener Indikationen, und auch für die Indikation CKD als patientenrelevant anerkannt und zur Bewertung herangezogen (35, 37-39).

Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes, gemessen anhand der EQ-5D VAS

Operationalisierung und Validität

Der EuroQol 5 Dimensions 5 Level Version (EQ-5D-5L) ist ein standardisiertes, generisches, etabliertes Messinstrument zur Erfassung und Auswertung des patientenberichteten Gesundheitszustandes (40). Der Fragebogen des EQ-5D-5L wurde im Jahr 2009 eingeführt und ist bereits in über 150 Sprachen verfügbar (41). Das EQ-5D-5L besteht aus zwei Komponenten, wobei der erste, deskriptive Teil Fragen zu den fünf Dimensionen Mobilität, Selbstversorgung, alltägliche Tätigkeiten, Schmerzen/Unbehagen und Angst/Depression abdeckt. Jede Dimension wird durch den Patienten mittels einer vorkodierten 5-Punkte-Skala (1-5) bewertet, entweder in Bezug auf die Fähigkeit (von „keine Probleme“ bis „unfähig“, eine Aktivität auszuführen) oder Schweregrad (von „kein“ bis „extrem“). Fehlende Antworten werden mit der Zahl „9“ kodiert. Der Gesundheitszustand wird durch Verknüpfung der gegebenen Antworten dargestellt und mit Hilfe der Crosswalk-Link-Funktion auf Grundlage länderspezifischer Wertesätze zu einem Indexwert umgewandelt (42).

Die zweite Komponente des EQ-5D-5L, die visuelle Analogskala (VAS), ist ein krankheitsübergreifendes, etabliertes und häufig verwendetes Prüfinstrument zur standardisierten, indikationsunabhängigen Erhebung des selbstberichteten Gesundheitszustandes erwachsener Patienten (40). Die EQ-5D VAS ist für verschiedene Sprachen und auch für Deutschland validiert und wurde bereits in diversen klinischen Studien zur Erhebung des Gesundheitszustands und dessen Veränderung bei einer Vielzahl an Erkrankungen eingesetzt (43). Das Messinstrument nutzt eine Skala im Wertebereich von null (denkbar schlechtester Gesundheitszustand) bis 100 (denkbar bester Gesundheitszustand) (40, 44).

In der Studie PROTECT erfolgte die Erhebung des Gesundheitszustandes mittels EQ-5D-5L erstmalig bei der Randomisierung und im Verlauf ab Visite 7 bei jeder zweiten Visite jeweils vor Beginn der weiteren Untersuchungen. Wurden die Fragebögen bei Randomisierung nicht vollständig ausgefüllt, so wurden die Fragebögen auch für den Rest der doppelt-verblindeten, aktiv-kontrollierten Behandlungsphase nicht genutzt.

Im Rahmen einer post hoc durchgeführten Analyse wurde im vorliegenden Dossier bestimmt, ob es bei den Studienteilnehmern zu einer Verschlechterung oder Verbesserung der EQ-5D VAS kam. Gemäß IQWiG-Methodenpapier 7.0 wurde für die Beurteilung dieser klinischen Relevanz ein Responsekriterium von 15 % der Skalenspannweite gewählt werden. Dieses Kriterium bildet die für die Patienten spürbare Veränderung hinreichend sicher und somit valide ab (22).

Im vorliegenden Dossier werden für die Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes, gemessen anhand der EQ-5D VAS die folgenden Analysen dargestellt:

- Zeit bis zur Verbesserung/Verschlechterung der Skalenspannweite der EQ-5D VAS um $\geq 15\%$ während der Behandlungsphase: MID ≥ 15 Punkte
- Mittlere Veränderung der EQ-5D VAS von Baseline bis Woche 110 (ergänzende Darstellung in Anhang 4-G)

Patientenrelevanz

Die Reduzierung der Symptomatik und eine Verbesserung des Gesundheitszustandes wird gemäß § 2 Satz 3 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) als patientenrelevant erachtet, da der Gesundheitszustand von Patienten direkt wahrgenommen wird und sich unmittelbar auf sie auswirkt (20). Die Reduktion krankheitsassoziierter Symptome ist ein wichtiges Therapieziel bei der Behandlung der IgAN. Mittels der EQ-5D VAS kann unter Einbeziehung aller Faktoren der aktuell selbstberichtete, allgemeine, gesamtheitliche Gesundheitszustand von Patienten abgebildet werden. Durch den G-BA und das IQWiG wurde die valide Methode bereits für zahlreiche Nutzenbewertungen im Rahmen der patientenberichteten Morbidität mit diversen Anwendungsgebieten, unter anderem auch mit renaler Indikation, als patientenrelevant eingestuft und zur Bewertung herangezogen (35, 45). Die Patientenrelevanz des Endpunktes wurde vom G-BA im Beratungsgespräch (Vorgangsnummer 2022-B-225) bestätigt (26).

4.2.5.2.2.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Veränderung der krankheitsspezifischen Lebensqualität, gemessen mittels des KDQOL-36

Operationalisierung und Validität

Der KDQOL-36 ist ein Messinstrument zur Erhebung der krankheitsspezifischen Lebensqualität bei Patienten mit Niereninsuffizienz und ist eine 36 Items umfassende verkürzte Version des validierten Fragebogens KDQOL-SF für nierenkranke und dialysepflichtige Patienten. Der KDQOL-36 setzt sich aus 36 Fragen zusammen, die zwölf generische Fragen des SF-12 und 24 krankheitsspezifische Fragen beinhalten (46). Es erfolgt eine Einteilung der Fragen in die generischen Domänen

- Physische Subskala des SF-12 (PCS)
- Mentale Subskala des SF-12 (MCS)

mit insgesamt zwölf Fragen und die krankheitsspezifischen Domänen

- Krankheitslast durch die Nierenerkrankung (4 Fragen)
- Symptome/Probleme mit der Nierenerkrankung (12 Fragen)
- Auswirkungen der Nierenerkrankung (8 Fragen).

Die PCS des SF-12 adressiert die allgemeine Gesundheitswahrnehmung, die physische Funktionsfähigkeit, die physisch-bedingte Rollenfunktion, körperliche Schmerzen sowie die Vitalität. Die MCS des SF-12 umfasst Aspekte zur mentalen Gesundheit, emotional-bedingten Rollenfunktion und sozialen Funktionsfähigkeit der Patienten (47, 48). Die krankheitsspezifischen Domänen des KDQOL-36 enthalten die folgenden Aspekte (49):

- Krankheitslast der Niereninsuffizienz: Beeinträchtigung des täglichen Lebens, Zeit für den Umgang mit der Nierenerkrankung, Frustration, Gefühl zur Last zu fallen
- Symptome/Probleme mit der Nierenerkrankung: Muskelschmerzen, Schmerzen im Brustkorb, Krämpfe, Juckreiz, trockene Haut, Kurzatmigkeit, Ohnmachts- oder Schwindelgefühl, Appetitlosigkeit, Mattigkeit/Erschöpfung, Taubheitsgefühle in Händen oder Füßen, Übelkeit und Probleme mit dem Zugang/Katheter
- Auswirkungen der Nierenerkrankungen: Flüssigkeits- und Diäteinschränkungen, Haushalt, Reisen, Abhängigkeit von Ärzten und anderem medizinischen Personal, Sexualleben, äußere Erscheinung

Die Patienten können unter vorgegebenen Antwortmöglichkeiten die jeweilige Ausprägung wählen bzw. die Fragen mit Ja/Nein beantworten. Jede Antwort des KDQOL-36 ist mit einem numerischen Wert vorkodiert. Antworten, die außerhalb des Bereichs liegen, werden als fehlende Werte erfasst. Fehlende Werte werden nicht imputiert. Die Antworten der Patienten werden auf der Grundlage des SF-12 Scoring (50) und des KDQOL-SF v1.3 Scoring Manuals (51) bewertet wie im Folgenden beschrieben.

Für den SF-12 v2 (Fragen 1 bis 12) werden die Skalenwerte sowie die Maße für die PCS und die MCS anhand eines normorientierten Verfahrens berechnet. Dazu wählen die Patienten in Auswahllisten die jeweilige Ausprägung bzw. beantworten die Fragen mit ja/nein. Die Fragen werden im Anschluss rekodiert und auf eine Skala von 0 bis 100 transformiert. Im Anschluss daran werden die Einzelkomponenten mithilfe der durchschnittlichen Komponentenscores der allgemeinen Bevölkerung der Vereinigten Staaten von Amerika von 1998 standardisiert und anhand vordefinierter Koeffizienten zu einem PCS- bzw. MCS-Score zusammengefasst. In einem letzten Schritt werden die Ergebnisse durch Multiplikation mit 10 und anschließender Addition von 50 standardisiert. Eine höhere Punktzahl im PCS bzw. MCS bedeutet hier einen besseren Patientenstatus.

Für die Bewertung der Fragen 13 bis 36 werden die vorkodierten numerischen Werte der Antworten jeder Subskala in einen möglichen Bereich von 0 bis 100 transformiert. Die drei Subskalen (Krankheitslast durch die Nierenerkrankung, Symptome/Probleme mit der Nierenerkrankung und Auswirkungen der Nierenerkrankung) werden dann als Durchschnitt der verfügbaren Items (transformierte Punktwerte) innerhalb jeder Subskala berechnet. Die Punktzahlen geben den durchschnittlichen Prozentsatz der insgesamt erreichbaren Punktzahlen an. Höhere transformierte Werte implizieren eine bessere Lebensqualität im Hinblick auf die Niereninsuffizienz.

Der KDQOL-36 wurde in der Studie PROTECT verwendet, um die Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Patienten mit IgAN abzubilden (10). In der Studie erfolgte die Erhebung des KDQOL-36 erstmalig bei der Randomisierung und im Verlauf ab Visite 7 bei jeder zweiten Visite jeweils vor Beginn der weiteren Untersuchungen (7). Wurden die Fragebögen bei Randomisierung nicht vollständig ausgefüllt, so wurden die Fragebögen auch für den Rest der doppelt-verblindeten, aktiv-kontrollierten Behandlungsphase nicht genutzt.

Die Reliabilität und Validität des KDQOL-36 wurde bereits in verschiedenen Studien untersucht (46, 52). Der KDQOL-36 wurde zudem als valides Instrument zur Bewertung der krankheitsspezifischen Lebensqualität von Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz in vorherigen Verfahren vom G-BA angesehen (45, 53, 54). Auch im Beratungsgespräch (Vorgangsnummer 2022-B-225) hat der G-BA die Reliabilität und Validität der Komponenten des KDQOL-36 als akzeptabel bzw. ausreichend bewertet (26).

Im Dossier werden folgende Auswertungen zu den einzelnen Subskalen dargestellt:

- Zeit bis zur Verbesserung/Verschlechterung der Skalenspannweite des KDQOL-36 um $\geq 15\%$ für jede Subskala während der Behandlungsphase
 - Krankheitslast durch die Nierenerkrankung: MID ≥ 15 Punkte
 - Symptome/Probleme mit der Nierenerkrankung: MID ≥ 15 Punkte
 - Auswirkungen der Nierenerkrankungen: MID ≥ 15 Punkte
 - Physische Subskala des SF-12 (PCS): MID $\geq 8,4$ Punkte
 - Mentale Subskala des SF-12 (MCS): MID ≥ 9 Punkte
- Mittlere Veränderung des KDQOL-36, für jede Subskala, von Baseline bis Woche 110 (ergänzende Darstellung in Anhang 4-G)

Patientenrelevanz

Der KDQOL-36 liefert Ergebnisse zur Beurteilung der patientenrelevanten gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Durch die Symptomatik der primären IgAN wird die Lebensqualität der Patienten beeinträchtigt und die Patienten sind stark in ihren Fähigkeiten eingeschränkt normalen Alltagsaktivitäten nachzugehen. Da die gesundheitsbezogene Lebensqualität sowohl das körperliche als auch das psychische Wohlbefinden im Krankheitskontext der IgAN widerspiegelt, ist der KDQOL-36 ein wichtiger patientenrelevanter Endpunkt. Eine behandlungsbedingte Verbesserung bzw. der Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei progressiven Erkrankungen ist gemäß § 2 Abs. 3 der AM-NutzenV sowie IQWiG patientenrelevant (4, 22). Der KDQOL-36 wurde bereits vom G-BA in verschiedenen Verfahren u. a. in der Indikation CKD als patientenrelevant anerkannt (26, 35, 45, 53).

4.2.5.2.2.4 Verträglichkeit

Unerwünschte Ereignisse

Zur Beurteilung der Verträglichkeit wurden im vorliegenden Dossier patientenrelevante Endpunkte zu den UE dargestellt.

Operationalisierung und Validität

Die Verträglichkeit wurde in der Studie PROTECT ab dem Zeitpunkt, an dem die unterzeichnete Einverständniserklärung vorlag, bis zum Ende der doppelt-verblindeten Studienphase in Woche 114 erhoben.

Alle UE-Gesamtraten beschränken sich auf behandlungsbegleitende UE, die nach Beginn der Studienmedikation neu auftreten, in der Häufigkeit zunehmen oder sich in dem Schweregrad verschlechtern. UE, deren Zeitpunkt des Auftretens unbekannt war, wurden auch gewertet.

Es ist davon auszugehen, dass bei einigen Patienten eine Verschlechterung der Grunderkrankung eintritt, wie z. B. eine zunehmende Proteinurie oder eine rasch abnehmende Nierenfunktion. Jede derartige Verschlechterung der Grunderkrankung soll als UE gemeldet werden. Der Patient wird bei jedem Studienbesuch, einschließlich des Screenings, oder bei jedem Kontakt mit dem Prüfarzt außerhalb eines geplanten Besuchs auf neue UE und den Status bestehender UE untersucht. Der Prüfarzt kann die Symptome mit Hilfe einer offenen Frage erfragen, gefolgt von spezifischen Fragen, die die wörtliche Beschreibung der UE durch den Patienten oder die Änderung der Begleitmedikation klären. Aus diesem Grund werden in einer Zusatzanalyse die Gesamtraten der UE berichtet, in die krankheitsbezogene UE nicht eingehen, um den Einfluss auf potenzielle Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen aufgrund der Erkrankung auszuschließen. Zu den krankheitsbezogenen UE in der Studie PROTECT zählen die folgenden PTs:

- Herzerkrankungen: Akuter Myokardinfarkt, Arteriosklerose der Koronararterie, Herzstillstand, Herzinsuffizienz, Koronare Herzerkrankung
- Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Abdominalschmerz
- Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort: Ermüdung
- Untersuchungen: Albumin im Urin nachweisbar, Protein im Urin, Protein im Urin nachweisbar, Albumin/Kreatinin Quotient im Urin erhöht, Protein/Kreatinin Quotient im Urin erhöht
- Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen: Übergewicht
- Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen: Muskelermüdung
- Erkrankungen der Nieren und Harnwege: akute Nierenschädigung, chronische Nierenerkrankung, terminale Nierenerkrankung, Glomerulonephritis rasch progredient, Hämaturie, IgAN, Mikroalbuminurie, Nephropathie, nephrotisches Syndrom, Proteinurie, Nierenfunktionsbeeinträchtigung
- Gefäßerkrankungen: Arteriosklerose der Aorta, Arteriosklerose, Hypertonie

Die Kodierung von UE erfolgte mittels Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 23.0 in SOC und PT.

Die Operationalisierung der Endpunkte zu den UE ist im Folgenden detailliert beschrieben.

Unerwünschte Ereignisse gesamt:

Ein UE ist definiert als jedes unerwünschte medizinisches Ereignis, das mit der Anwendung der Studienmedikation (Wirkstoff oder Placebo, biologisches Präparat oder Gerät) bei einem Patienten im Rahmen einer klinischen Prüfung zusammenhängt, das nicht notwendigerweise in einem kausalen Zusammenhang mit der Studienmedikation steht. Ein UE kann daher jedes ungünstige und unbeabsichtigte Anzeichen (z. B. ein abnormaler Laborbefund), Symptom oder jede Krankheit sein, die zeitlich mit der Anwendung des Studienmedikaments in Verbindung steht, unabhängig davon, ob ein Zusammenhang mit dem Studienmedikament angenommen wird oder nicht.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Ein SUE ist ein Ereignis, das eines der folgenden Kriterien erfüllt (10):

- Führt zum Tod des Patienten
- Ist lebensbedrohlich (ein SUE, das den Patienten nach Ansicht des Prüfarztes oder des Sponsors in unmittelbarem Zusammenhang mit dem aufgetretenen SUE in Lebensgefahr bringt, d. h., es handelt sich nicht um ein SUE, das, wenn es in einer schwereren Form aufgetreten wäre, zum Tod hätte führen können)
- Erfordert eine Hospitalisierung oder die Verlängerung eines bestehenden Krankenhausaufenthalts (geplante oder gewollte Krankenhauseinweisungen zur Behandlung/Verfahren für einen Zustand/eine Krankheit, der/die bereits vor der Unterzeichnung der Einwilligungserklärung bestand, werden in den Screening-Unterlagen des Patienten festgehalten und nicht als SUE erfasst. Wenn jedoch die Einweisung oder das Verfahren aufgrund einer Verschlechterung des Zustands anders als geplant erfolgt, wird das Ereignis als SUE erfasst)
- Führt zu einer anhaltenden oder erheblichen Behinderung/Invalidität (ein SUE, die zu einer erheblichen Beeinträchtigung der Fähigkeit einer Person führt, normale Lebensfunktionen auszuführen)
- Ist eine kongenitale Anomalie oder ein Geburtsfehler (eine angeborene Anomalie/ein Geburtsfehler, der bei den Nachkommen eines Patienten auftritt, der dem Studienmedikament ausgesetzt war)
- Ist ein anderes medizinisch wichtiges schwerwiegendes Ereignis (ein unerwünschtes Ereignis, das nicht zum Tod führt, lebensbedrohlich ist oder einen Krankenhausaufenthalt erfordert, kann als SUE betrachtet werden, wenn das Ereignis nach angemessenem medizinischem Ermessen den Patienten gefährden kann und einen medizinischen oder chirurgischen Eingriff erfordert, um eines der oben genannten Ergebnisse zu verhindern)

UE differenziert nach Schweregrad (mild, moderat, schwer)

Die Einteilung der UE differenziert nach Schweregrad erfolgte gemäß der Abstufung mild, moderat und schwer, die gemäß Studienunterlagen wie folgt definiert war:

- Mild: UE, das in der Regel vorübergehend ist und möglicherweise nur eine minimale Behandlung oder therapeutische Intervention erfordert. Das Ereignis beeinträchtigt im Allgemeinen nicht die üblichen Aktivitäten des täglichen Lebens.
- Moderat: UE, das in der Regel durch zusätzliche spezifische therapeutische Maßnahmen gemildert wird. Das Ereignis beeinträchtigt die üblichen Aktivitäten des täglichen Lebens und verursacht Unbehagen, stellt jedoch kein signifikantes oder dauerhaftes Schadensrisiko für den Studienteilnehmer dar.
- Schwer: UE, das die üblichen Aktivitäten des täglichen Lebens unterbricht oder den klinischen Status erheblich beeinträchtigt oder eine intensive therapeutische Intervention erfordern kann.

Die milden und moderaten UE wurden im Dossier als nicht schwere UE zusammengefasst.

UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen

UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, sind UE oder SUE, aufgrund derer ein Patient die Studienmedikation abbrach.

UE, die zum Tod führen

Jegliches UE, das zum Tod eines Patienten führte.

Detaildarstellung der UE, SUE und schweren UE auf Ebene der SOC und PT

Die Detaildarstellung der UE, SUE und der schweren UE erfolgte anhand folgender Analysen:

- UE, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
- SUE, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
- Schwere UE, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
- UE, die bei mindestens zehn Patienten und mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
- UE, die zum Studienabbruch führten (deskriptiv)
- UE, die zum Tod führten (deskriptiv)

UE von besonderem Interesse

In der Studie PROTECT werden folgende Ereignisse als UE von besonderem Interesse definiert:

- Abnormale Leberfunktionstestergebnisse, die mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllen, werden als UE von besonderem Interesse betrachtet und mussten innerhalb von 24 Stunden nach Bekanntwerden an die medizinische Überwachung des Sponsors gemeldet werden:
 - Neue Erhöhung der Alanin-Aminotransferase (ALT) oder Aspartat-Aminotransferase (AST) von > 3 x des oberen Grenzwerts des Normalbereichs (ULN), mit oder ohne Erhöhung des Gesamtserumbilirubins von > 2 x ULN
 - Ein 2-facher Anstieg von ALT oder AST über den Ausgangswert bei Patienten, die vor Beginn der Studienmedikation erhöhte Werte aufwiesen
- Coronavirus-Erkrankung 2019 (Coronavirus Disease 2019, COVID-19) UE
 - Ein positives Testergebnis zur Bestimmung der COVID-19 und zugehörige Symptome wurden als SUE gemeldet. Es wurde als medizinisch wichtig/klinisch bedeutsam gemeldet, wenn eines der anderen SUE-Kriterien (z. B. Krankenhausaufenthalt usw.) nicht erfüllt war. Zu den Visiten oder bei der Kontaktaufnahme mit dem Patienten wurde erhoben, ob der Patient sich einem COVID-19-Test unterzogen hat und wie das Ergebnis lautete.

Weiterhin werden in der Studie PROTECT folgende UE gesondert im Studienprotokoll bzw. SAP aufgeführt:

- Akute Nierenschädigung

Die KDIGO-Richtlinien für die Diagnose von akuten Nierenschädigungen lauten wie folgt:

- Erhöhtes Serumkreatinin von $\geq 0,3$ mg/dl ($\geq 26,5$ μ mol/l) innerhalb von 48 Stunden
- Erhöhtes Serumkreatinin um das $\geq 1,5$ -fache zu Baseline (bekannt oder vermutlich innerhalb der letzten 7 Tage aufgetreten)
- Urinvolumen von $< 0,5$ ml/kg/h über 6 Stunden oder mehr (29)

Diese KDIGO-Richtlinien gelten in der Regel für Krankenhäuser, in denen die Ausgangswerte innerhalb bestimmter Zeiträume (d. h. die letzten 48 Stunden bis sieben Tage) verfügbar sind. Bei interventionellen Studien, wie der PROTECT, waren wahrscheinlich jedoch in den meisten Fällen keine so aktuellen Werte verfügbar. In solchen Fällen konnte die Diagnose einer akuten Nierenschädigung nach Ermessen des Prüfarztes auf dem letzten verfügbaren Serumkreatininwert vor dem Ereignis basieren, vorausgesetzt, dass diese Kreatininmessung bei oder nach dem letzten Studienbesuch vor dem Ereignis durchgeführt wurde (d. h. innerhalb von drei Monaten vor dem Ereignis).

Der Prüfarzt soll immer berücksichtigen, ob es sich bei dem Ereignis um eine echte akute Verschlechterung der Nierenfunktion aufgrund einer bestimmten Ätiologie handelt oder ob das Ereignis ein natürliches Fortschreiten der zugrunde liegenden Nierenerkrankung darstellt. In Fällen von akuter Nierenschädigung, bei der eine Ätiologie identifiziert wird, soll der gemeldete UE-Begriff die Ätiologie für die Beeinträchtigung der Nierenfunktion widerspiegeln (z. B. akuter Nierenschädigung aufgrund von Hypovolämie).

- Weitere Aspekte der Verträglichkeit von besonderem Interesse
 - UE in Zusammenhang mit dem kardiovaskulären System, die sich aus Begriffen der kardialen SOC, der vaskulären SOC und der standardisierten MedDRA-Abfrage (SMQ) für kardiale Arrhythmien zusammensetzen. Separate Zusammenfassungen von Begriffen in der SMQ für Herzrhythmusstörungen werden ebenfalls erstellt.
 - Hypotonie-assoziierte UE (durch den Sponsor definiert)
 - Leber-assoziierte UE, bestehend aus Begriffen der SMQ „Hepatische Erkrankungen“ (mit Ausnahme der folgenden Unter-SMQs: alkoholbedingte, kongenitale, familiäre, neonatale und genetische Erkrankungen der Leber, Leberinfektionen und schwangerschaftsbedingte Lebererkrankungen)
 - UE im Zusammenhang mit der Bauchspeicheldrüse, bestehend aus Begriffen der SMQ akute Pankreatitis
 - Flüssigkeitsretention-assoziierte UE, bestehend aus Begriffen der SMQ hämodynamische Ödeme, Ergüsse und Flüssigkeitsüberladung
 - Anämie-assoziierte UE (durch den Sponsor definiert)
 - Hyperkaliämie-assoziierte UE, bestehend aus den PTs „Hyperkaliämie“ und „Blutkalium erhöht“

Folgende Analysen der Studie PROTECT werden im Dossier auf Basis der UE dargestellt:

- Jegliche UE (gesamt)
- UE differenziert nach Schweregrad (nicht schwer, schwer)
- SUE
- UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten
- UE, die zum Tod führten
- Gesamtraten ohne krankheitsbezogene UE
 - Jegliche UE (gesamt)
 - UE differenziert nach Schweregrad (nicht schwer, schwer)
 - SUE
- Detaildarstellung der UE, SUE und schweren UE auf Ebene der SOC und PT
 - UE (≥ 10 % der Patienten in einem Studienarm)
 - SUE (≥ 5 % der Patienten in einem Studienarm)
 - Schwere UE (≥ 5 % der Patienten in einem Studienarm)
 - UE (\geq zehn Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm)
 - UE, die zum Studienabbruch führten
 - UE, die zum Tod führten
- UE von besonderem Interesse
 - Jegliche UE (gesamt)
 - UE differenziert nach Schweregrad (nicht schwer, schwer)
 - SUE

- Akute Nierenschädigung
 - Jegliche UE (gesamt)
 - UE differenziert nach Schweregrad (nicht schwer, schwer)
 - SUE

Wenn bei mehr als 5 % der Patienten während der Studie eine Nierenersatztherapie begonnen werden musste, wurden die zu den Visiten nach der Nierenersatztherapie gemessenen Daten zur Verträglichkeit gesondert ausgewertet. Insgesamt haben 20 Patienten (4,95 %), neun Patienten im Sparsentan-Arm und elf Patienten im Irbesartan-Arm, eine Nierenersatztherapie erhalten (6). Aus diesem Grund erfolgte keine separate Auswertung.

Die Validität von UE ist gegeben, da sie im Rahmen der Studiendokumentation nach international anerkannten Standards erfasst und anhand des MedDRA (Version 23) zusammengefasst wurden.

Patientenrelevanz

Um die Sicherheit eines Arzneimittels zu gewährleisten, muss das Auftreten von UE detailliert erfasst werden. Da sich auftretende UE direkt auf den Gesundheitszustand der Patienten auswirken und diesen beeinträchtigen sind UE als patientenrelevant zu erachten und durch das IQWiG als patientenrelevant definiert (22).

4.2.5.2.3 Statistische Methodik

Im Folgenden wird die statistische Methodik der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studie PROTECT dargestellt.

Analysepopulationen

Im Folgenden werden die Analysepopulationen der randomisierten, multizentrischen, doppelverblindeten, parallelen und aktiv-kontrollierten Phase III-Studie PROTECT beschrieben, die für die Analysen der patientenrelevanten Endpunkte (siehe Abschnitt 4.2.5.2.2) im Abschnitt 4.3.1 herangezogen wurden.

Population der Hauptauswertung (Full Analysis Set, FAS)

Die FAS-Population schließt alle Studienteilnehmer ein, die zu einer Behandlungsgruppe randomisiert wurden und mindestens eine Dosis der Studienmedikation innerhalb der 110-wöchigen, doppelverblindeten, aktiv-kontrollierten Behandlungsphase erhalten haben. Das bedeutet, dass die Analysen anhand der Randomisierung erfolgen, unabhängig von der tatsächlichen Behandlung. Alle Wirksamkeitsanalysen der doppelverblindeten, aktiv-kontrollierten Behandlungsphase basieren auf der FAS-Population. Das ITT-Prinzip ist somit gewährleistet.

Verträglichkeitspopulation

Die Verträglichkeitspopulation umfasst alle Patienten, die randomisiert sind und mindestens eine Dosis der doppelt-verblindeten, aktiv-kontrollierten Studienmedikation erhalten haben. Alle Verträglichkeitsanalysen der doppelt-verblindeten, aktiv-kontrollierten Behandlungsphase basieren auf der Verträglichkeitspopulation. Die Verträglichkeitspopulation entspricht der FAS-Population, wodurch das ITT-Prinzip gewährleistet ist.

Statistische Auswertungen

Erhebungszeitpunkte

Für die Studie PROTECT werden die Ergebnisse der finalen Analyse der doppelt-verblindeten, Studienphase nach 114 Wochen bzw. am Ende der doppelt-verblindeten, aktiv-kontrollierten Behandlungsphase nach 110 Wochen in Abschnitt 4.3.1.3 dargestellt. Die Ergebnisse der Interimsanalyse (primäre Analyse nach 36 Wochen) sind in Anhang 4-G abgelegt. Ergebnisse der OLE-Phase werden nicht präsentiert.

Auswertung der Endpunkte

Unabhängig davon, ob ein Patient an einer Studienvsiste eine Studienbehandlung erhalten hat, wurden alle vorhandenen Visiten bis Woche 110 in die Analysen eingeschlossen.

Da die mediane Behandlungsdauer zwischen den beiden Behandlungsarmen vergleichbar und der geplanten Behandlungsdauer von 110 Wochen entspricht (s. Abschnitt 4.3.1.2.1, Tabelle 4-15), sind Ereigniszeitanalysen für die Verträglichkeit nicht erforderlich.

Binäre Analysen

Relatives Risiko (RR), Odds Ratio (OR) und Risikodifferenz (RD)

Zur Auswertung der Ergebnisse der binären Analysen mittels RR, OR und RD werden die Anzahl der Studienteilnehmer in der Analysepopulation (N) sowie die Anzahl bzw. der Anteil an Studienteilnehmern mit Ereignis (n, %) zum jeweiligen Auswertungszeitpunkt als absolute und relative Häufigkeiten dargestellt. Das RR, das OR und die RD werden zusammen mit dem jeweiligen 95 %-KI berechnet.

OR, RR und RD werden wie folgt berechnet:

- $OR = [P_{\text{Sparsentan}} / (1 - P_{\text{Sparsentan}})] / [P_{\text{Irbesartan}} / (1 - P_{\text{Irbesartan}})]$, (Wert > 1 bedeutet, dass die Wahrscheinlichkeit eines Ereignisses im Sparsentan-Arm höher ist als im Irbesartan-Arm).
- $RR = P_{\text{Sparsentan}} / P_{\text{Irbesartan}}$, (Wert > 1 bedeutet, dass die Wahrscheinlichkeit eines Ereignisses im Sparsentan-Arm höher ist als im Irbesartan-Arm).
- $RD = P_{\text{Sparsentan}} - P_{\text{Irbesartan}}$, (Wert > 0 bedeutet, dass die Wahrscheinlichkeit eines Ereignisses im Sparsentan-Arm höher ist als im Irbesartan-Arm).

Falls eine Berechnung des RR und/oder OR nicht möglich ist, wird vor dem Testen je 0,5 auf alle vier Zellen der Vierfeldertafeln addiert, solange es mindestens einen Patienten mit einem Ereignis (oder mindestens einen Patienten ohne Ereignis) gibt.

Für OR und RR wird das zweiseitige 95 %-Wald-KI dargestellt, für RD das zweiseitige 95 %-KI nach Newcombe. Der p-Wert wurde berechnet mittels exaktem Fisher's Test.

Rate-Ratio

Es werden die Anzahl der Studienteilnehmer in der Analysepopulation (N), die Anzahl bzw. der Anteil der in die Analyse einbezogenen Studienteilnehmer (n (%)) (d. h. mit Daten nach der Baseline) sowie der arithmetische Mittelwert (MW) mit Standardabweichung (SD) zum Auswertungszeitpunkt für die Dauer der Hospitalisierungen berechnet. Die kumulierte Dauer der doppelt-verblindeten, aktiv-kontrollierten Behandlungsphase wird in Jahren angegeben.

Die Anzahl an Ereignissen pro Behandlungsgruppe wird zusammen mit dem 95 %-KI und dem p-Wert für das Rate-Ratio angegeben, das anhand eines negativen binomialen Regressionsmodells mit den Faktoren, Behandlung, Randomisierungsstrata und logarithmierte Dauer der doppelt-verblindeten, aktiv-kontrollierten Behandlungsphase (in Wochen) als Offset berechnet wurde.

Kontinuierliche Analysen (Verlaufsbeobachtungen)

Prozentuale Veränderung (LS-Mean-Ratio)

Zur Auswertung der Ergebnisse der LS-Mean-Ratio werden die Anzahl der Studienteilnehmer in der Analysepopulation (N) und Anzahl bzw. der Anteil an Studienteilnehmern mit vorhandenen Werten (n (%)) zum jeweiligen Auswertungszeitpunkt dargestellt. Zudem wird der MW mit SD sowie die prozentuale Veränderung zu Baseline pro Behandlungsarm ($100 \times (\text{Wert zum Auswertungszeitpunkt} - \text{Wert zu Baseline}) / \text{Wert zu Baseline}$) mithilfe des geometrischen LS-Mean (95 %-KI) analysiert.

Die Auswertung erfolgte mittels MMRM basierend auf den logarithmierten Werten. Das Modell enthält feste kategoriale Effekte für die randomisierte Behandlung, die Zeit, die Interaktion zwischen Behandlung und Zeit, Randomisierungsstrata und Baseline als Kovariate. Es wird eine autoregressive Kovarianzmatrix erster Ordnung angewendet. Die Darstellung der Modellergebnisse erfolgt nach Rücktransformation des LS-Mean Schätzers auf die Skala der prozentualen Veränderung, wobei der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen als LS-Mean Ratio dargestellt wird.

Veränderung zu Baseline (LS-Mean (SE) und Hedges'g)

Für die Analysen zum Hedges'g werden die Anzahl der Studienteilnehmer in der Analysepopulation (N), die Anzahl bzw. der Anteil an Studienteilnehmern (n (%)) sowie MW (SD) zum jeweiligen Auswertungszeitpunkt und der LS-Mean (SE) für die Veränderung zu Baseline pro Behandlungsarm dargestellt.

Die Analyse basiert auf einem MMRM. Das Modell enthält feste kategoriale Effekte für die randomisierte Behandlung, die Zeit, die Interaktion zwischen Behandlung und Zeit, Randomisierungsstrata und Baseline als Kovariate. Es wird eine autoregressive Kovarianzstruktur erster Ordnung verwendet. In das Modell werden alle prädefinierten Analysezeitpunkte eingeschlossen. Im Dossier werden jedoch nur die Ergebnisse zu Woche 6, Woche 36, Woche 58 und Woche 110 dargestellt.

Zusätzlich wird das Hedges'g auf der Basis der beobachteten Mittelwertsverläufe nach Goulet-Pelletier berechnet.

Der Δ LS-Mean (SE), p-Wert und Hedges'g werden für den Vergleich zwischen den Behandlungsarmen analysiert.

Änderungsraten

Es werden die Anzahl der Studienteilnehmer in der Analysepopulation (N), die Anzahl bzw. der Anteil an Studienteilnehmern (n (%)) zum jeweiligen Auswertungszeitpunkt und der LS-Mean (SE) für die annualisierte Änderungsrate (Veränderung pro Jahre = slope) pro Behandlungsarm und Veränderung zu Baseline dargestellt.

Ein Mixed Random Coefficient Model (MRCM) mit Behandlung, Zeit, Randomisierungsstrata, der jeweilige Baselinewert (als Kovariate) und Interaktion zwischen Zeit und randomisierter Behandlung, Zufallssteigung und Zufallssteigung pro Patient wird angewendet. Es wird eine autoregressive Kovarianzstruktur erster Ordnung verwendet.

Ereigniszeitanalysen

Zur Auswertung der Ereigniszeit (Time to Event, TTE) werden die Anzahl der Studienteilnehmer (N) in der FAS-Population und die Studienteilnehmer mit Ereignis (n (%)) herangezogen. Die Darstellung des Medians erfolgt inkl. 95 %-KI nach Brookmeyer und Crowley. Ereigniszeitanalysen werden mittels Cox-Regressionsmodell mit den Faktoren Behandlung und Randomisierungsstrata analysiert und als HR mit entsprechendem 95 %-KI und p-Wert (zweiseitig, $\alpha = 0,05$) ausgewertet. Für patientenberichtete Endpunkte, sowie die TTE-Analysen zur Remission wird zusätzlich die Baseline als Kovariate einbezogen. Tritt bei einem Patienten mehr als eines der Ereignisse ein, so wird nur das zuerst eingetretene Ereignis in die Analyse einbezogen. Die grafische Darstellung erfolgt mithilfe einer Kaplan-Meier Kurve.

4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z.B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung⁵ erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁶ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistischer Maße auf Vorliegen von Heterogenität^{7, 5} erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0,05$), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

Beschreiben Sie die für Meta-Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Nicht zutreffend, da nur eine RCT im Anwendungsgebiet vorlag.

⁵ Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015: 25-27.

⁶ Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

⁷ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Für die Nutzenbewertung ist die FAS-Population das relevante Analyseset. In den CSR der Studie PROTECT werden die Effekte aus den Hauptanalysen einiger Wirksamkeitsendpunkte von mehreren a priori definierten Sensitivitätsanalysen belegt.

Da sich für die Dossier-Analysen an den präspezifizierten Analysen des SAP orientiert wurde, können die Aussagen der Sensitivitätsanalysen aus dem CSR auf die vorliegenden Dossier-Analysen übertragen werden. Entsprechend wird auf eine ausführliche Darstellung der Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen in diesem Modul 4A verzichtet.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

- Geschlecht
- Alter
- Krankheitsschwere bzw. –stadium
- Zentrums- und Ländereffekte

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Die Subgruppenanalysen wurden durchgeführt, um zu überprüfen, ob der Behandlungseffekt über die Subgruppen hinweg konstant war oder ob es Belege ($p < 0,05$) für eine Effektmodifikation gab. In Anlehnung an das IQWiG-Methodenpapier 7.0 (22), das einen Grenzwert von $p < 0,05$ als Beleg für eine Effektmodifikation berücksichtigt, werden im Hauptteil des vorliegenden Dossier lediglich die Details von Subgruppenanalysen mit einer signifikanten Effektmodifikation (p -Wert $< 0,05$) dargestellt, verglichen und bewertet (siehe Abschnitt 4.3.1.3.2). Die Subgruppenanalysen ohne Belege und statistische Signifikanz werden vollständig in Anhang 4-G dargestellt.

Für binäre Analysen erfolgte der Test auf eine Effektmodifikation mittels des Cochran's Q Test für die relativen Risiken. Für alle anderen Analysen erfolgte der Test auf eine Effektmodifikation durch einen Interaktionstest der Interaktion Behandlungsgruppe und der jeweils betrachteten Subgruppe, welcher in das entsprechende Modell der Hauptanalysen ergänzt wird. Für jede Subgruppe werden die entsprechenden Hauptanalysen für jede Subgruppe wiederholt.

Subgruppenanalysen müssen gemäß IQWiG-Methodenpapier 7.0 und Abschnitt 4.3.1.3.2 regelhaft nur dann durchgeführt werden, wenn die folgenden Kriterien erfüllt sind (22):

- Die resultierenden Subgruppen müssen jeweils mindestens zehn Patienten umfassen
- Für binäre Ereignisse müssen in einer der resultierenden Subgruppen mindestens zehn Ereignisse aufgetreten sein

- Zu a priori definierten Ereignissen (z. B. UE von besonderem Interesse) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist

Subgruppenanalysen, für welche kein Ergebnis berechnet werden konnte, sind in den entsprechenden Tabellen im Dossier als nicht auswertbar (not evaluable, NE) gekennzeichnet.

Die in Tabelle 4-5 dargestellten Subgruppen sowie ihre Unterteilung anhand der Ausprägungsmerkmale waren in der Studie PROTECT präspezifiziert (10) und werden in der vorliegenden Nutzenbewertung dargestellt.

Tabelle 4-5: Präspezifizierte Subgruppen der Studie PROTECT

Subgruppe	Kategoriale Operationalisierung
Geschlecht	männlich vs. weiblich
Alter	≤ 45 Jahre vs. > 45 Jahre
Alter bei Diagnose	≤ 18 Jahre vs. > 18 - 40 Jahre vs. > 40 Jahre
Geografische Region	Nordamerika vs. Europa vs. Asiatisch-pazifischer Raum
BMI zur Baseline	< 27 kg/m ² vs. ≥ 27 kg/m ²
Randomisierungsstrata	niedrige eGFR (30 - < 60 ml/min/1,73 m ²) und hohe UP (> 1,75 g/Tag) vs. niedrige eGFR (30 - < 60 ml/min/1,73 m ²) und niedrige UP (≤ 1,75 g/Tag) vs. hohe eGFR (≥ 60 ml/min/1,73 m ²) und hohe UP (> 1,75 g/Tag) vs. hohe eGFR (≥ 60 ml/min/1,73 m ²) und niedrige UP (≤ 1,75 g/Tag)
eGFR Kategorie I zu Baseline	< 60 ml/min/1,73 m ² vs. 60 - < 90 ml/min/1,73 m ² vs. ≥ 60 ml/min/1,73 m ²
eGFR Kategorie II zu Baseline	< 45 ml/min/1,73 m ² vs. 45 - < 60 ml/min/1,73 m ² vs. 60 - < 90 ml/min/1,73 m ² vs. ≥ 90 ml/min/1,73 m ²
Proteinausscheidung im Urin zu Baseline	≤ 1,75 g/Tag vs. > 1,75 g/Tag
Verwendung von blutdrucksenkenden Medikamenten zu Baseline ^a	ja vs. nein
Zeit seit Nierenbiopsie	≤ 5 Jahre vs. > 5 Jahre
Bluthochdruck in der Vergangenheit	ja vs. nein
a: außer ACE-Hemmer, Aldosteronblocker, Aliskiren oder ARB. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Eine Übersicht mit den Interaktions-p-Werten wird in Abschnitt 4.3.1.3.2 dargestellt.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethoden darstellen⁸. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche⁹ oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)¹⁰ und Rücker (2012)¹¹ vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹².

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades).

⁸ Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDs und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf.

⁹ Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 1997; 50(6): 683-691.

¹⁰ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

¹¹ Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. *Res Synth Methods* 2012; 3(4): 312-324.

¹² Schöttker B, Lühmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. *Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen^{13, 14, 15}

Beschreiben Sie detailliert und vollständig die zugrunde liegende Methodik des indirekten Vergleichs. Dabei sind mindestens folgende Angaben notwendig:

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und ggf. Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Nicht zutreffend.

¹³ Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.

¹⁴ Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study *BMJ* 2011; 343 :d4909

¹⁵ Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. *Res Synth Methods* 2013; 4(4): 291-323.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

- Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
- Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
- Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

Falls für die Bewertung des Zusatznutzens mehrere Komparatoren (z.B. Wirkstoffe) herangezogen werden, sind die Aussagen zum Zusatznutzen primär gegenüber der Gesamtheit der gewählten Komparatoren durchzuführen (z. B. basierend auf Meta-Analysen unter gemeinsamer Betrachtung aller direkt vergleichender Studien). Spezifische methodische Argumente, die gegen eine gemeinsame Analyse sprechen (z. B. statistische oder inhaltliche Heterogenität), sind davon unbenommen. Eine zusammenfassende Aussage zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist in jedem Fall erforderlich.

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*

- Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer, Angabe zu geplanten und durchgeführten Datenschnitten und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-6: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
PROTECT	ja	nein ^a	abgeschlossen	Studiendauer max. 270 Wochen ^b Datenschnitt 1. Datenschnitt ^c : 01.08.2021 2. Datenschnitt ^d : 07.09.2023	Sparsentan vs. Irbesartan

a: Die Studie wurde von Travere Therapeutics Inc. gesponsert.

b: Die Studie umfasste eine 114-wöchige doppelt-verblinderte Studienphase, in der die Studienteilnehmer in den ersten 110 Wochen Sparsentan oder die aktive Kontrolle Irbesartan erhielten und in den vier nachfolgenden Wochen zu ihrer ursprünglichen Behandlung vor der Studie wechselten. Im Anschluss konnten die Studienteilnehmer in eine bis zu 156-wöchige OLE-PHASE übergehen, in welcher die Studienteilnehmer Sparsentan erhielten.

c: 1. Datenschnitt: Die Primäranalyse wurde 36 Wochen nach der Randomisierung von mindestens 280 Studienteilnehmer durchgeführt, um festzustellen, ob der primäre Wirksamkeitsendpunkt, die Veränderung des UP/C-Ratio, statistisch signifikant ist. Zudem wurden in diesem Zuge auch unverblindete Analysen zu ausgewählten Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkten durchgeführt. Dabei wurde für jeden Endpunkt der zuletzt verfügbare Datenzeitpunkt herangezogen. Dieser Datenschnitt wird als ergänzende Darstellung in Anhang 4-G dargestellt.

d: 2. Datenschnitt: Die finale Analyse wurde durchgeführt, nachdem alle randomisierten Studienteilnehmer entweder das Ende der doppelt-verblindeten Studienphase (Woche 114) abgeschlossen haben oder vorzeitig aus der Studie ausgeschieden sind. Dieser Datenschnitt wird für die Ableitung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Sparsentan herangezogen. Die im Dossier dargestellten Analysen basieren auf den Ergebnissen bis Woche 110, da bis zu dieser Woche die Behandlung mit Sparsentan bzw. Irbesartan erfolgte, während in den sich anschließenden vier Wochen keine Studienbehandlung, sondern die Standardbehandlung Anwendung fand.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-6 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Information: 06.05.2024

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-6 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-7: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Nicht zutreffend	
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

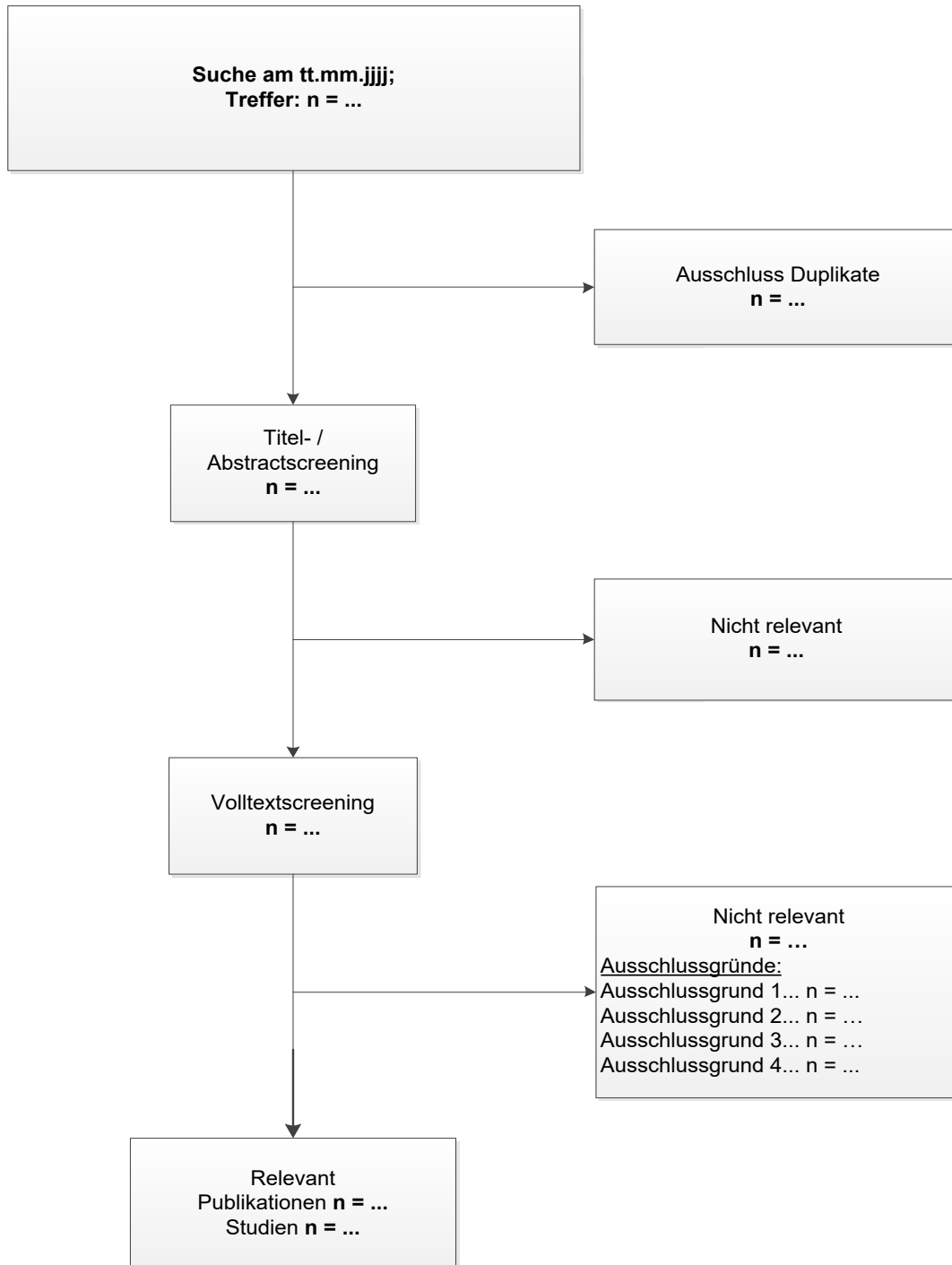


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

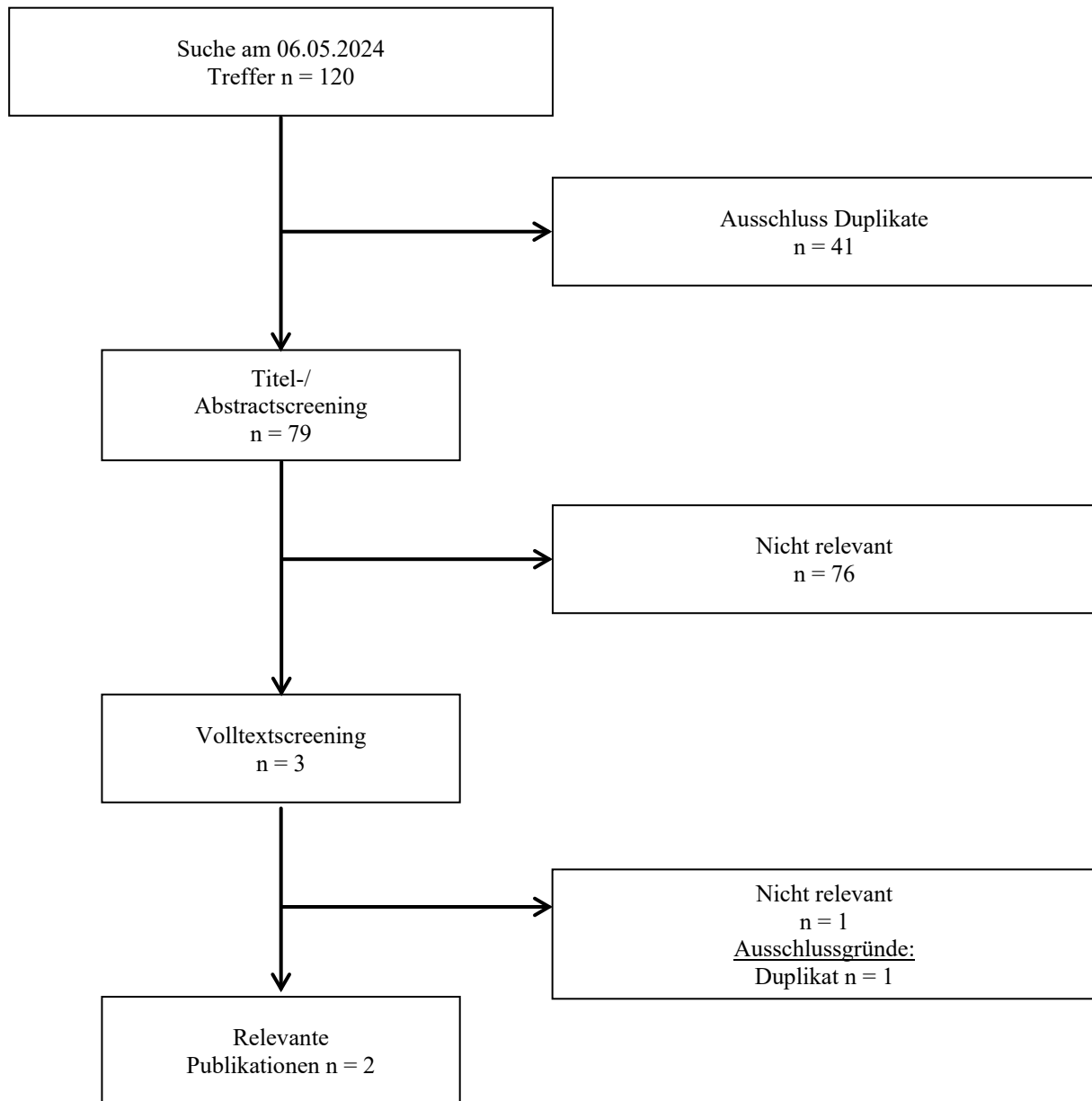


Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche - Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die am 06.05.2024 durchgeführte bibliografische Literaturrecherche erzielte insgesamt 120 Treffer. Nach Ausschluss der Duplikate ($n = 41$) wurden die verbleibenden 79 Publikationen gemäß der in Tabelle 4-2 definierten Kriterien auf Titel- und Abstract-Ebene selektiert. Insgesamt wurden drei Publikationen als potenziell relevant eingestuft und im Volltext gesichtet. Zwei der im Volltext gesichteten Treffer wurden als relevant eingestuft (Abbildung 4-2):

- 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 (5)
- Heerspink HJL, Radhakrishnan J, Alpers CE, Barratt J, Bieler S, Diva U, et al. Sparsentan in patients with IgA nephropathy: a prespecified interim analysis from a randomised, double-blind, active-controlled clinical trial. *Lancet*. 2023;401(10388):1584-1594 (11)

Die vollständige Suchstrategie sowie die Ergebnisse der über die Suchoberfläche Ovid® durchgeführten Recherchen in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane sind im Anhang 4-A1 hinterlegt.

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-6) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-8: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^{a)})	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
PROTECT	<u>ClinicalTrials.gov</u> NCT03762850 (55) <u>EU-CTR:</u> 2017-004605-41 (56) <u>WHO:</u> NCT03762850 (57) EUCTR2017-004605-41-GB (58)	ja	ja (5, 11)	laufend ^{b)}
a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. b: Die doppelt-verblindete 114-wöchige Studienphase ist abgeschlossen. Die OLE-Phase ist noch nicht abgeschlossen. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-8 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Information: 07.05.2024

4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-6) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-9: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
Es wurden keine relevanten Studien (RCT) mit dem zu bewertenden Arzneimittel auf der Internetseite des G-BA identifiziert.				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-9 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Information: 13.05.2024

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-10: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Registereinträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
PROTECT	ja	nein	ja ^e	ja (8, 9)	ja (55-58)	ja (5, 11)

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.

e: Die Studie wurde von Travere Therapeutics Inc. gesponsert.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.

Die Bewertung des medizinischen Nutzens erfolgt im vorliegenden Dossier auf Grundlage der pivotalen Phase III-Studie PROTECT als bestverfügbare Evidenz. Es handelt sich bei der PROTECT um eine randomisierte, multizentrische, doppelt-verblindete, parallele und aktiv-kontrollierte Phase III-Studie, die die Wirksamkeit und Sicherheit von Sparsentan im Vergleich zur Tageshöchstdosis von Irbesartan (300 mg) bei Patienten mit primärer IgAN, die trotz Behandlung mit einer stabilen, maximal tolerierbaren Dosis eines ACE-Hemmers und/oder ARB eine persistierende Proteinurie und ein hohes Risiko für die Progression der Erkrankung aufweisen, untersucht.

Die zur Nutzenbewertung in Abschnitt 4.3.1.3 dargestellten Ergebnisse der Studie PROTECT beziehen sich auf die Studienpopulation gemäß Zulassung. Die Charakterisierung der Studienpopulation und Intervention wird nachfolgend dargestellt (Tabelle 4-11 bis Tabelle 4-15).

Die Angaben zur Charakterisierung der eingeschlossenen Studie, der Studienpopulation sowie der Intervention wurden dem CSP (7), SAP (10) sowie CSR (9) entnommen.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-11: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppel- verblindet/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
PROTECT	Phase III-Studie, RCT, randomisiert, multizentrisch, doppelt-verblindet, parallel, aktiv- kontrolliert	Erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre) mit primärer IgAN, die trotz Behandlung mit einer stabilen, maximal tolerierbaren Dosis eines ACE- Hemmers und/oder ARB eine persistierende Proteinurie und ein hohes Risiko für die Progression der Erkrankung aufweisen, verifiziert durch eine Biopsie und eine persistierende Proteinurie von ≥ 1 g/Tag	Sparsentan (n = 203) Irbesartan (n = 203)	<u>Screening:</u> max. 28 Tage vor Randomisierung <u>Behandlungsdauer:</u> RCP: 114 Wochen OLE: 156 Wochen <u>1. Datenschnitt^a:</u> 01.08.2021 <u>2. Datenschnitt^b:</u> 07.09.2023	<u>Globale Kohorte</u> aus 18 Ländern und 156 Studienzentren: USA, Belgien, Kroatien, Tschechische Republik, Estland, Frankreich, Deutschland, Italien, Litauen, Polen, Portugal, Spanien, Großbritannien, Australien, Hong Kong, Neuseeland, Südkorea, Taiwan <u>Studiendauer:</u> 12/2018 - 08/2023 ^c	<u>Primärer Endpunkt:</u> • UP/C-Ratio <u>Weitere Endpunkte:</u> • Urin-Proteinaus- scheidung • Remission • eGFR • 40 %-ige Reduktion der eGFR, ESRD oder Tod • CKD-Stadium 4 oder 5 • Systemische immunsuppressive Therapie • Hospitalisierungen • EQ-5D VAS • KDQOL-36 • UE

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
<p>a: 1. Datenschnitt: Die Primäranalyse wurde 36 Wochen nach der Randomisierung von mindestens 280 Studienteilnehmer durchgeführt, um festzustellen, ob der primäre Wirksamkeitsendpunkt, die Veränderung des UP/C-Ratio, statistisch signifikant ist. Zudem wurden in diesem Zuge auch unverblindete Analysen zu ausgewählten Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkten durchgeführt. Dabei wurde für jeden Endpunkt der zuletzt verfügbare Datenzeitpunkt herangezogen. Dieser Datenschnitt wird als ergänzende Darstellung in Anhang 4-G dargestellt.</p> <p>b: 2. Datenschnitt: Die finale Analyse wurde durchgeführt, nachdem alle randomisierten Studienteilnehmer entweder das Ende der doppelt-verblindeten Studienphase (Woche 114) abgeschlossen haben oder vorzeitig aus der Studie ausgeschieden sind. Dieser Datenschnitt wird für die Ableitung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Sparsentan herangezogen. Die im Dossier dargestellten Analysen basieren auf den Ergebnissen bis Woche 110, da bis zu dieser Woche die Behandlung mit Sparsentan bzw. der aktiven Kontrolle Irbesartan erfolgte, während in den sich anschließenden vier Wochen keine Studienbehandlung, sondern die Standardbehandlung Anwendung fand.</p> <p>c: Studienzeitraum der doppelt-verblindeten, aktiv-kontrollierten Behandlungsphase der Studie PROTECT, die zur Ableitung des medizinischen Zusatznutzens von Sparsentan im vorliegenden Anwendungsgebiet herangezogen wird.</p> <p>Quelle: (7, 9, 10)</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>						

Tabelle 4-12: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Sparsentan	Irbesartan	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
PROTECT	Sparsentan Anfangsdosis von 200 mg täglich für zwei Wochen, danach Erhöhung auf die Tageshöchst-dosis von 400 mg täglich (sofern toleriert), bis Woche 110. Die volle Tagesdosis wird vor der morgendlichen Mahlzeit eingenommen	Irbesartan Anfangsdosis von 150 mg täglich für zwei Wochen, danach Erhöhung auf die Tageshöchst-dosis von 300 mg täglich (sofern toleriert), bis Woche 110. Die volle Tagesdosis wird vor der morgendlichen Mahlzeit eingenommen	Vorbehandlung: Stabile Medikation mit ACE-Hemmern oder ARB in der maximal tolerierbaren Dosis des Studienteilnehmers, mindestens die Hälfte der Tageshöchst-dosis für mindestens drei Monate vor dem Studienstart. Nach Woche 110 Absetzen der Studienmedikation und Aufnahme der vorigen Standardbehandlung unter ggf. zusätzlichem Einsatz blutdrucksenkender Medikamente
Quelle: (7, 9, 10) Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen (FAS-Population) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sparsentan) - Baseline Charakteristika der Patienten

Behandlungsgruppe Merkmal Statistisches Maß/ Gruppe	Sparsentan N = 202	Irbesartan N = 202
Alter (in Jahren)		
n	202	202
MW (SD)	46,56 (12,76)	45,43 (12,12)
Median (Min; Max)	47,00 (18,0; 73,0)	46,00 (19,0; 76,0)
Geschlecht, n (%)		
Weiblich	63 (31,2)	59 (29,2)
Männlich	139 (68,8)	143 (70,8)
Ethnizität, n (%)		
Weiß	130 (64,4)	142 (70,3)
Schwarz	1 (0,5)	3 (1,5)
Asiatisch	67 (33,2)	48 (23,8)
Andere	4 (2,0)	9 (4,5)
Geografische Region, n (%)		
Nordamerika	35 (17,3)	46 (22,8)
Europa	98 (48,5)	115 (56,9)
Asiatisch-pazifischer Raum	69 (34,2)	41 (20,3)

Behandlungsgruppe Merkmal Statistisches Maß/ Gruppe	Sparsentan N = 202	Irbesartan N = 202
Land, n (%)		
Australien	19 (9,4)	12 (5,9)
Belgien	9 (4,5)	3 (1,5)
Kroatien	3 (1,5)	8 (4,0)
Tschechische Republik	4 (2,0)	9 (4,5)
Estland	1 (0,5)	6 (3,0)
Frankreich	3 (1,5)	10 (5,0)
Deutschland	9 (4,5)	7 (3,5)
Hong Kong	14 (6,9)	9 (4,5)
Italien	11 (5,4)	15 (7,4)
Litauen	7 (3,5)	4 (2,0)
Neuseeland	3 (1,5)	2 (1,0)
Polen	7 (3,5)	6 (3,0)
Portugal	8 (4,0)	4 (2,0)
Südkorea	24 (11,9)	14 (6,9)
Spanien	16 (7,9)	14 (6,9)
Taiwan	9 (4,5)	4 (2,0)
USA	35 (17,3)	46 (22,8)
Großbritannien	20 (9,9)	29 (14,4)
BMI (kg/m²)		
n	202	201
MW (SD)	28,54 (5,21)	28,34 (5,66)
Median (Min; Max)	27,90 (18,3; 47,2)	27,50 (17,7; 49,4)
HbA1c (in %)		
n	202	202
MW (SD)	5,51 (0,57)	5,52 (0,59)
Median (Min; Max)	5,50 (3,9; 9,7)	5,40 (4,3; 8,9)
eGFR (ml/min/1,73 m²)		
n	202	202
MW (SD)	56,78 (24,33)	57,07 (23,58)
Median (Min; Max)	50,00 (24,0; 127,0)	50,00 (26,0; 123,0)
eGFR Kategorie I, n (%)		
< 60 ml/min/1,73 m ²	127 (62,9)	129 (63,9)
60 - < 90 ml/min/1,73 m ²	49 (24,3)	48 (23,8)
≥ 90 ml/min/1,73 m ²	26 (12,9)	25 (12,4)

Behandlungsgruppe Merkmal Statistisches Maß/ Gruppe	Sparsentan N = 202	Irbesartan N = 202
eGFR Kategorie II, n (%)		
< 45 ml/min/1,73 m ²	82 (40,6)	80 (39,6)
45 - < 60 ml/min/1,73 m ²	45 (22,3)	49 (24,3)
60 - < 90 ml/min/1,73 m ²	49 (24,3)	48 (23,8)
≥ 90 ml/min/1,73 m ²	26 (12,9)	25 (12,4)
UP/C-Ratio, n (%)		
≤ 1,25 g/g	101 (50,0)	104 (51,5)
> 1,25 g/g	101 (50,0)	98 (48,5)
Urin-Proteinausscheidung, n (%)		
≤ 1,75 g/Tag	98 (48,5)	93 (46,0)
> 1,75 g/Tag	104 (51,5)	109 (54,0)
Demografische Daten und Ausgangscharakteristika werden für die FAS-Population dargestellt. Quelle: (6), Tabellen: PT2BAG_FMB0, PT2BSX_FMA0, PT2BRC_FMA0, PT2BRG_FMA0, PT2BCO_FMA0, PT2BWI_FMB0, PT2BHA_FMB0, PT2BE_FMB0, PT2BE1_FMA0, PT2BE2_FMA0, PT2BUR_FMA0, PT2BPE_FMA0 Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulationen (FAS-Population) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sparsentan) – Klinische Charakteristika der Patienten

Behandlungsgruppe Merkmal Statistisches Maß/ Gruppe	Sparsentan N = 202	Irbesartan N = 202
Alter bei Diagnose der primären IgAN (in Jahren)		
n	202	202
MW (SD)	40,19 (13,35)	38,96 (12,38)
Median (Min; Max)	39,00 (10,0; 72,0)	38,00 (8,0; 75,0)
Alter bei Diagnose der primären IgAN, n (%)		
≤ 18 Jahre	9 (4,5)	5 (2,5)
18 - 40 Jahre	102 (50,5)	109 (54,0)
> 40 Jahre	91 (45,0)	88 (43,6)
Zeit seit der Nierenbiopsie (in Jahren)		
n	202	202
MW (SD)	6,41 (6,48)	6,37 (7,10)
Median (Min; Max)	4,00 (0,0; 33,0)	4,00 (0,0; 36,0)
Zeit seit der Nierenbiopsie, n (%)		
≤ 5 Jahre	113 (55,9)	127 (62,9)
> 5 Jahre	89 (44,1)	75 (37,1)

Behandlungsgruppe Merkmal Statistisches Maß/ Gruppe	Sparsentan N = 202	Irbesartan N = 202
Verwendung von Immunsuppressiva mit renaler Indikation in der Vergangenheit, n (%)		
Ja	10 (5,0)	11 (5,4)
Nein	192 (95,0)	191 (94,6)
Verwendung von RAAS-Hemmern beim Screening, n (%)		
Ja	200 (99,0)	202 (100,0)
Nein	2 (1,0)	0 (0,0)
ACE-Hemmer in Tageshöchstdosis beim Screening, n (%)		
Ja	51 (25,2)	53 (26,2)
Nein	151 (74,8)	149 (73,8)
ARB in Tageshöchstdosis beim Screening, n (%)		
Ja	84 (41,6)	76 (37,6)
Nein	118 (58,4)	126 (62,4)
ACE-Hemmer und ARB in Tageshöchstdosis beim Screening, n (%)		
Ja	5 (2,5)	4 (2,0)
Nein	197 (97,5)	198 (98,0)
Verwendung von antihypertensiven Medikamenten zu Baseline, n (%)		
Ja	90 (44,6)	88 (43,6)
Nein	112 (55,4)	114 (56,4)
Verwendung von lipidsenkenden Medikamenten zu Baseline, n (%)		
Ja	114 (56,4)	116 (57,4)
Nein	88 (43,6)	86 (42,6)
Demografische Daten und Ausgangscharakteristika werden für die FAS-Population dargestellt. Quelle: (6), Tabellen: PT2BA_FMB0, PT2BAD_FMA0, PT2BR_FMB0, PT2BRP_FMA0, PT2BMI_FMA0, PT2BMR_FMA0, PT2BMRE_FMA0, PT2BMRR_FMA0, PT2BMRB_FMA0, PT2BMA_FMA0, PT2BML_FMA0 Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulationen (FAS-Population) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sparsentan) – Studiencharakteristika der Patienten

Behandlungsgruppe Merkmal Statistisches Maß/ Gruppe	Sparsentan N = 202	Irbesartan N = 202
Studienstatus der doppelt-verblindeten Studienphase, n (%)		
Abgeschlossen	199 (98,5)	190 (94,1)
Vorzeitiger Abbruch	3 (1,5)	12 (5,9)
Grund für den vorzeitigen Abbruch der Studie während der doppelt-verblindeten Studienphase, n (%)		
Kein Abbruch	199 (98,5)	190 (94,1)
Tod	0 (0,0)	1 (0,5)
Lost to follow-up	0 (0,0)	1 (0,5)
Entscheidung des Prüfarztes	0 (0,0)	1 (0,5)
Rücknahme der Einwilligung	3 (1,5)	9 (4,5)
Dauer der doppelt-verblindeten Studienphase (in Wochen)		
n	202	202
MW (SD)	114,63 (5,17)	112,93 (13,56)
Median (Min; Max)	114,14 (59,0; 140,0)	114,86 (0,6; 148,4)
Behandlungsstatus der doppelt-verblindeten Studienphase, n (%)		
Abgeschlossen	174 (86,1)	154 (76,2)
Abbruch	28 (13,9)	48 (23,8)
Grund für den vorzeitigen Abbruch der Behandlung während der doppelt-verblindeten Studienphase, n (%)		
Kein Abbruch	174 (86,1)	154 (76,2)
UE/ UE von besonderem Interesse	19 (9,4)	18 (8,9)
Entscheidung des Prüfarztes	0 (0,0)	7 (3,5)
Schwangerschaft	1 (0,5)	1 (0,5)
Protokollabweichung	1 (0,5)	1 (0,5)
Nierentransplantation/Dialyse	2 (1,0)	0 (0,0)
Entscheidung des Studienteilnehmers	5 (2,5)	21 (10,4)
Behandlungsdauer (in Wochen)		
n	202	202
MW (SD)	102,83 (22,28)	96,75 (29,30)
Median (Min; Max)	110,00 (0,1; 124,9)	110,00 (0,1; 118,0)
Quelle: (6), Tabellen: PT2BSS_FMA0, PT2BSR_FMA0, PT2BDS_FMB0, PT2BTS_FMA0, PT2BTR_FMA0, PT2BDT_FMB0		
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

Im Folgenden wird die Studie PROTECT beschrieben.

Studiendesign

Bei der Studie PROTECT handelt sich um eine randomisierte, multizentrische, doppelt-verblindete, parallele und aktiv-kontrollierte Phase III-Studie über 114 Wochen. Die Studie untersucht die Wirksamkeit und Sicherheit von Sparsentan im Vergleich zur Tageshöchstdosis von Irbesartan (300 mg) bei erwachsenen Patienten (≥ 18 Jahre) mit primärer IgAN, die trotz Behandlung mit einer stabilen, maximal tolerierbaren Dosis eines ACE-Hemmers und/oder ARB, eine persistierende Proteinurie und ein hohes Risiko für die Progression der Erkrankung aufweisen. Die Dosis des ACE-Hemmers und/oder ARB muss dabei mindestens der Hälfte der angegebenen Tageshöchstdosis entsprechen. Die IgAN muss durch eine Biopsie nachgewiesen sein und die Urin-Proteinausscheidung soll zum Screeningzeitpunkt bei $\geq 1,0$ g/Tag liegen.

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

Zu Studienbeginn werden die Studienteilnehmer mittels eines Interactive Response Technology (IRT)-Systems 1:1 auf die Behandlungsarme der Studienmedikationen als Prüfintervention Sparsentan oder der aktiven Kontrolle Irbesartan randomisiert. Es erfolgt eine Stratifizierung der Teilnehmer anhand der eGFR ($30 < eGFR < 60$ ml/min/1,73 m² oder $eGFR \geq 60$ ml/min/1,73 m²) und der Urin-Proteinausscheidung ($\leq 1,75$ g/Tag und $> 1,75$ g/Tag).

Es werden erwachsene weibliche und männliche Patienten im Alter ab 18 Jahren mit primärer IgAN in die Studie eingeschlossen, die trotz Behandlung mit einer stabilen, maximal tolerierbaren Dosis eines ACE-Hemmers und/oder ARB, eine persistierende Proteinurie und ein hohes Risiko für die Progression der Erkrankung aufweisen. Die Dosis des ACE-Hemmers und/oder ARB muss dabei mindestens der Hälfte der angegebenen Tageshöchst-dosis für mindestens drei Monate vor dem Studienstart entsprechen. Die IgAN muss durch eine Biopsie nachgewiesen sein und die Urin-Proteinausscheidung soll zum Screeningzeitpunkt bei $\geq 1,0$ g/Tag liegen. Die Dosis des ACE-Hemmers und/oder ARB muss dabei mindestens der Hälfte der Tageshöchst-dosis entsprechen. Der Nachweis der IgAN erfolgt anhand einer Biopsie.

Ebenfalls müssen die Studienteilnehmer eine eGFR von ≥ 30 ml/min/1,73 m² aufweisen. Weitere Voraussetzungen für die Studienteilnahme sind ein eingestellter Blutdruck von $\leq 100/150$ mmHg und die Bereitschaft bei Bedarf die Medikation zu ändern, um dies zu erreichen. Frauen im gebärfähigen Alter müssen eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden und zu jeder Visite einen negativen Urin-Schwangerschaftstest vorweisen.

Die Studienteilnehmer nehmen in der 14-tägigen Initiationsphase täglich eine Dosis von 200 mg Sparsentan bzw. 150 mg Irbesartan ein. Diese Dosis wird nach Ermessen des Prüfarztes bei Toleranz der Studienmedikation nach zwei Wochen auf die Zieldosis der restlichen Studienzeit bis Woche 110 auf 400 mg Sparsentan bzw. 300 mg Irbesartan erhöht. Die Dosis-toleranz ist hierbei definiert über einen systolischen Blutdruck > 100 mmHg und diastolischen Blutdruck > 60 mmHg und keinem Auftreten von Nebenwirkungen (z. B. Verschlechterung der Ödeme) oder auffälligen Laborbefunden (z. B. Serumkalium $> 5,5$ mmol/l).

Am Tag der zweiten Studienvsiste (Woche 2) beurteilt der Prüfarzt verblindet die Verträglichkeit auf Basis des Blutdrucks und des Ausbleibens von Nebenwirkungen und kann die Dosis des Patienten direkt auf die Erhaltungsdosis (400 mg) hochtitrieren oder erst nachdem die Laborergebnisse aus Woche 2 vorliegen, d. h. zwischen den Besuchen in Woche 2 und Woche 4. Wenn der Prüfarzt die Dosis des Patienten in Woche 2 auf der Grundlage des Blutdrucks und des Fehlens von Nebenwirkungen auf die Erhaltungsdosis von 400 mg hochtitriert, kann die Dosis des Patienten bei auffälligen Laborbefunden reduziert werden, sobald die Laborergebnisse für Woche 2 (d. h. zwischen Woche 2 und Woche 4) vorliegen.

Die orale Tagesdosis soll vorzugsweise vor der morgendlichen Mahlzeit eingenommen werden, mit Ausnahme an den Tagen an denen Studienvsisten stattfinden. Hier erfolgt die Einnahme von Sparsentan im Studienzentrum nach der Blutabnahme.

Nach der 110-wöchigen Behandlung wird die Studienmedikation abgesetzt und die vorige Standardbehandlung wieder aufgenommen. Nach der Eignungsprüfung in Woche 114 und Absetzen der Standardbehandlung können die Studienteilnehmer an der OLE-Phase teilnehmen.

In der bis zu 156-wöchigen OLE-Phase erhalten alle teilnehmenden Studienteilnehmer Sparsentan. In den ersten zwei Wochen der OLE-Phase (ab Woche 114) beträgt die Anfangsdosis für alle Patienten eine Tablette (200 mg). Wenn die 14-tägige Anfangsdosis der OLE-Phase vertragen wird, wird die Dosis für den Patienten ab Woche 116 auf die Zieldosis von 400 mg titriert, sofern diese ebenfalls vertragen und vom Prüfarzt als sicher eingestuft wird. Der erste Studienteilnehmer wurde am 11.12.2018 in die Studie aufgenommen. Die letzte Visite der 114-wöchigen Studienphase erfolgte für den letzten Studienteilnehmer am 07.08.2023 (9).

Endpunkte

Als primärer Wirksamkeitsendpunkt wird die mittlere Veränderung der UP/C-Ratio zu Baseline in Woche 36 auf Basis einer 24 Stunden Urinprobe ermittelt. Die zentralen sekundären Endpunkte sind die Änderungsraten der eGFR über verschiedene Zeiträume mit und ohne Inklusion des initialen akuten Effektes der ersten sechs Behandlungswochen. Dabei wurde der Verlauf der eGFR zu Woche 58 sowie zu Woche 110 ausgewertet. Weitere sekundäre Wirksamkeitsendpunkte waren die mittlere Veränderungen der UP/C-Ratio, der Urin-Proteinausscheidung, der Urin-Albumin/Kreatinin (UA/C)-Ratio und die eGFR sowie jeweils zu Woche 110. Zusätzlich wird der Anteil an Patienten bestimmt, die eine bestätigte 40 %-ige Reduktion der eGFR, terminale Niereninsuffizienz (ESRD) oder den Tod zu Woche 110 erreichen. Darüber hinaus gibt es weitere explorative Wirksamkeitsendpunkte.

Der allgemeine Gesundheitszustand und die Lebensqualität werden mit validierten Fragebögen EQ-5D VAS des EQ-5D Fragebogens und dem KDQOL-36 mit einem nierenspezifischen Anteil) erhoben.

Im Rahmen der Verträglichkeit werden unerwünschte Ereignisse dokumentiert.

Die Auswertung der Endpunkte erfolgte entsprechend zu den Zeitpunkten des Visitenschemas.

Datenschnitte

Es wurden zwei Datenschnitte geplant und durchgeführt. Der erste Datenschnitt erfolgte am 01.08.2021. Diese Primäranalyse wurde 36 Wochen nach der Randomisierung von mindestens 280 Studienteilnehmer durchgeführt, um festzustellen, ob der primäre Wirksamkeitsendpunkt, die Veränderung des UP/C-Ratio zu Woche 36, statistisch signifikant ist. Zudem wurden in diesem Zuge auch unverblindete Analysen zu ausgewählten Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkten durchgeführt. Dabei wurde für diese Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte der zuletzt verfügbare Datenzeitpunkt herangezogen. Dieser Datenschnitt wird als ergänzende Darstellung in Anhang 4-G dargestellt.

Der zweite Datenschnitt erfolgte am 07.09.2023. Diese finale Analyse wurde durchgeführt, nachdem alle randomisierten Studienteilnehmern entweder das Ende der doppelt-verblindeten, Studienphase (Woche 114) abgeschlossen haben oder vorzeitig aus der Studie ausgeschieden sind. Dieser Datenschnitt wird für die Ableitung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Sparsentan herangezogen. Die im Dossier dargestellten Analysen basieren auf den Ergebnissen bis Woche 110 (Behandlungsphase), da bis zu dieser Woche die Behandlung mit Sparsentan bzw. Irbesartan erfolgt, während in den sich anschließenden vier Wochen keine Studienbehandlung, sondern die Standardbehandlung Anwendung findet.

Studienpopulation

In die doppelt-verblindete Studienphase wurden insgesamt 404 Studienteilnehmer (jeweils 202 Studienteilnehmer pro Behandlungsarm) aus 156 Studienzentren aus 18 Ländern weltweit eingeschlossen und behandelt. Aus der 114-wöchigen doppelt-verblindeten Studienphase gingen 155 Studienteilnehmer des Sparsentan-Arms und 128 Studienteilnehmer des Irbesartan-Arms in die OLE-Phase über.

Die Baseline Charakteristika der Studienteilnehmer sind in beiden Behandlungsarmen überwiegend vergleichbar (Tabelle 4-13). Das Alter liegt im Mittel bei ca. 46 Jahren. In beiden Behandlungsarmen sind mehr Männer als Frauen vertreten (~ 70 % vs. ~ 30 %). Die Studienteilnehmer sind größtenteils weiß (> 64 %). Ungefähr die Hälfte der Studienteilnehmer in beiden Behandlungsarmen wurde in Studienzentren in Europa rekrutiert. Die andere Hälfte wurde in Studienzentren in Nordamerika sowie dem asiatischen-pazifischen Raum rekrutiert. Im Sparsentan-Arm wurden mehr Studienteilnehmer aus dem asiatisch-pazifischen Raum rekrutiert als im Irbesartan-Arm (34,2 % vs. 20,3 %). Bezüglich des HbA1c, der eGFR (inkl. Kategorisierung), der UP/C-Ratio und der Urin-Proteinausscheidung haben die Behandlungsarme ähnliche Werte bzw. Verteilungen. Die mittlere eGFR liegt bei ~ 57 ml/min/1,73 m². Etwa 40 % haben eine eGFR < 45 ml/min/1,73 m².

Hinsichtlich der klinischen Parameter zeigen die beiden Behandlungsarme ähnliche Charakteristika (Tabelle 4-14). Die Patienten sind im Durchschnitt 39 Jahre bei der Diagnosestellung der primären IgAN und die letzte Nierenbiopsie ist etwa sechs Jahre her. Der überwiegende Teil hat keine Immunsuppressiva mit renaler Indikation verwendet (> 94 %). Hingegen haben fast alle Patienten zum Screeningzeitpunkt RAAS-Hemmer verwendet (> 99 %). Etwa 25 % der Patienten in beiden Behandlungsarmen verwendete zum Screeningzeitpunkt ACE-Hemmer in Tageshöchstdosis. ARB in Tageshöchstdosis wurden zum Screeningzeitpunkt bei etwa 40 % der Patienten angewendet. Die gleichzeitige Verwendung von ACE-Hemmern und ARB in Tageshöchstdosis fand jedoch nur bei ca. 2 % der Patienten Anwendung. In beiden Behandlungsarmen wurden zum Screeningzeitpunkt bei jeweils ungefähr der Hälfte aller Patienten antihypertensive bzw. lipidsenkende Medikamente verwendet.

Die Studienabbruchraten und -gründe während der doppelt-verblindeten Studienphase unterscheiden sich zwischen den Behandlungsgruppen nicht relevant voneinander (Tabelle 4-15). Im Sparsentan-Arm brachen 1,5 % die Studie ab, während es im Irbesartan-Arm 5,9 % der Patienten waren. Die Hauptgründe für den vorzeitigen Abbruch der Studie sind in beiden Behandlungsarmen die Rücknahme der Einwilligung. Die Dauer der doppelt-verblindeten Studienphase ist zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar und entspricht der geplanten Studienphase von 114 Wochen. Hinsichtlich des Behandlungsstatus während der doppelt-verblindeten Studienphase haben im Irbesartan-Arm mehr Patienten die Behandlung abgebrochen als im Sparsentan-Arm (23,8 % vs. 13,9 %). Dieser erhöhte Anteil im Irbesartan-Arm beruht insbesondere durch höhere Abbruchraten aufgrund der Entscheidung des Prüfarztes bzw. der Entscheidung des Studienteilnehmers. Bei etwa 9 % der Patienten in beiden Behandlungsarmen ist der Grund für den vorzeitigen Abbruch das Auftreten von UE bzw. UE von besonderem Interesse. Die mediane Behandlungsdauer ist zwischen den beiden Behandlungsarmen vergleichbar und entspricht der geplanten Behandlungsdauer von 110 Wochen. Ereigniszeitanalysen für die Verträglichkeitsanalysen sind aus diesem Grund nicht erforderlich. Diese werden nur für bestimmte Wirksamkeitsendpunkte durchgeführt, wenn der zeitliche Effekt einer Behandlung mit Sparsentan im Vergleich zu Irbesartan untersucht werden soll.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Bei der Studie PROTECT handelt es sich um eine multizentrische Studie, deren 156 Studienzentren weltweit lokalisiert waren. Über 64 % der Patienten sind weiß. Etwa die Hälfte (52,72 %) der Patienten wurde in Europa rekrutiert, darunter befanden sich 16 Patienten aus Deutschland. Subgruppenanalysen zum Merkmal geographische Region (Nordamerika vs. Europa vs. Asiatisch-pazifischer Raum) ergaben keinen Hinweis auf eine regionsbedingte Effektmodifikation (Abschnitt 4.3.1.3.2). Zudem liegen keine Hinweise auf pharmakodynamische oder pharmakokinetische Unterschiede zwischen einzelnen Bevölkerungsgruppen und in Bezug auf Deutschland vor, die von Relevanz für die Studienergebnisse erscheinen.

In die Studie PROTECT wurden ausschließlich erwachsene Patienten mit primärer IgAN eingeschlossen. Die Studienpopulation entspricht damit den Daten zum deutschen Versorgungskontext der InGef-Forschungsdatenbank, die zeigen, dass die Erkrankung vorwiegend Erwachsene betrifft (59). Das mittlere Alter der Patienten liegt in der Studie PROTECT bei ca. 46 Jahren. Im Vergleich dazu ist das mittlere Alter der prävalenten Patienten mit primärer IgAN im Jahr 2022 basierend auf der InGef-Forschungsdatenbank mit 59 Jahren höher. Allerdings gehören über 60 % der prävalenten Patienten der Bevölkerung im erwerbsfähigen Alter an. Insgesamt spiegelt sich daher ein ähnliches Altersspektrum im deutschen Versorgungsalltag wider. Zudem kann kein Muster für altersspezifische Unterschiede im Behandlungserfolg innerhalb der Studie PROTECT festgestellt werden (Abschnitt 4.3.1.3.2), sodass dieser Umstand kein erhöhtes Verzerrungspotenzial mit sich birgt.

Sowohl in der Studienpopulation als auch in der InGef-Forschungsdatenbank ist der Anteil an Männern höher als an Frauen. Geschlechtsspezifische Unterschiede im Behandlungserfolg innerhalb der Studie PROTECT werden nur für einzelne Endpunkte festgestellt. Daher wird nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes durch das Geschlecht ausgegangen (Abschnitt 4.3.1.3.2), sodass der etwas höhere Anteil an Männern in der PROTECT Studie kein erhöhtes Verzerrungspotenzial mit sich bringt.

Die Ergebnisse können grundsätzlich auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden. Dabei sind die Unsicherheiten, die generell mit der Übertragbarkeit klinischer Daten verbunden sind, zu berücksichtigen.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-16: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
PROTECT	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
Quelle: (7, 9, 10)							
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie PROTECT handelt es sich um eine randomisierte, multizentrische, doppelverblindete, parallele und aktiv-kontrollierte Phase III-Studie über 114 Wochen. Die Studie untersucht die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Sparsentan bei erwachsenen Patienten (≥ 18 Jahre) mit primärer IgAN, die trotz Behandlung mit einer stabilen, maximal tolerierbaren Dosis eines ACE-Hemmers und/oder ARB, eine persistierende Proteinurie und ein hohes Risiko für die Progression der Erkrankung aufweisen. Die Randomisierung erfolgt im Zuteilungsverhältnis 1:1 auf die Behandlungsarme Sparsentan und der aktiven Kontrolle Irbesartan in der Tageshöchstdosis (300 mg). Im Anschluss an die doppelverblindete Studienphase folgt eine unverblindete bis zu 156 Wochen lange OLE-Phase. Dieser Abschnitt bezieht sich ausschließlich auf das Verzerrungspotenzial der doppelverblindeten, aktiv-kontrollierten Studienphase, da nur diese Studienphase zur Ableitung des medizinischen Zusatznutzens von Sparsentan herangezogen wird.

Die Randomisierung erfolgt mittels IRT, wobei die zentrale Randomisierung im Verhältnis 1:1 zwischen den beiden Behandlungsarmen auf der Grundlage einer permutierten Blockrandomisierung basiert. Es erfolgt eine Stratifizierung nach eGFR ($30 < eGFR < 60$ ml/min/1,73 m² und $eGFR \geq 60$ ml/min/1,73 m²) und Urin-Proteinausscheidung ($\leq 1,75$ g/Tag und $> 1,75$ g/Tag) zum Screening.

Die zu verabreichende Dosis der Studienmedikation Sparsentan oder der aktiven Kontrolle Irbesartan wird in Form von Tabletten ausgegeben, die zur Verblindung mit Kapseln der Größe 00 ummantelt sind und dementsprechend identisch aussehen. Bei der Visite in Woche 2 wird die Dosisverträglichkeit verblindet durch den Prüfarzt bewertet, bevor auf die Zieldosis von zwei Kapseln titriert wird. Jeweils 68 Kapseln der Studienmedikation sind in länderspezifisch etikettierten 150 cm³ Weithalsflaschen auf weißem Polyethylen verpackt und das Etikett enthält Name und Adresse des Sponsors, Protokollnummer, Verpackungsauftrag/ Losnummer, Name und Stärke (mg) des Studienmedikaments (in verblindeter Form), Medikamenten-Identifikationsnummer, Patienteninformation, Warnhinweis, Gebrauchsanweisung und Lagerbedingungen.

Sowohl die Studienteilnehmer als auch das behandelnde Personal und der Sponsor sind in der Studie PROTECT hinsichtlich der Studienmedikation während der gesamten Studiendauer verblindet, mit Ausnahme des Datenüberwachungsausschusses (DMC), der Kontaktperson für die Meldung von UEs und des unabhängigen Statistikteams, das für die Analyse des primären Endpunkts verantwortlich ist.

In medizinisch akuten oder dringenden Situationen, die die Kenntnis über die Studienmedikation für das Patientenmanagement erfordern, kann die Verblindung über das IRT aufgehoben werden. Wenn möglich soll in einem solchen Fall zuvor der medizinische Monitor kontaktiert werden, andernfalls ein Vermerk in der Studienakte des Patienten eingetragen werden. Anschließend soll sich der Prüfer mit dem medizinischen Monitor in Verbindung setzen, um die vorzeitige Aufhebung der Verblindung der Behandlungszuweisung zu erklären (z. B. versehentliche Aufhebung der Verblindung oder Aufhebung der Verblindung aufgrund eines unerwünschten Ereignisses). Die Verfahren zur Aufhebung der Verblindung eines Patienten werden dem Prüfer gesondert mitgeteilt. Wenn der medizinische Monitor die Verblindung aufhebt, um ein dringendes Sicherheitsproblem zu bewerten oder um behördliche Berichte zu erstellen, dokumentiert der medizinische Monitor in der Studienkorrespondenz die Gründe, die Umstände und die Person(en), die über die Aufhebung der Verblindung informiert werde(n). Dies erfolgte nur bei einem Patienten, welcher im Anschluss die Behandlung abbrach und die Studie vorzeitig beendete (9).

Eine unverblindete Interimsanalyse (1. Datenschnitt, Primäranalyse) wird durchgeführt, wenn mindestens 280 Studienteilnehmer randomisiert sind und diese die 36-wöchige Behandlungsphase abgeschlossen haben, um festzustellen, ob der primäre Wirksamkeitsendpunkt (Veränderung der UP/C-Ratio) statistisch signifikant ist. Die Interimsanalyse erfolgte durch ein separates, unverblindetes Statistikteam, welches nicht Teil des Studienteams war. Die Analyseergebnisse werden nicht an Prüferärzte und denjenigen, die direkt an der laufenden Studie beteiligt sind, weitergegeben.

Ein Abgleich des CSP mit dem CSR dem SAP, den statistischen Nachberechnungen, den Einträgen in Datenbanken zu klinischen Studien und den Veröffentlichungen zur Studie PROTECT, ergab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung (5-10). Im CSR sind der Patientenfluss und die Methodik transparent und nachvollziehbar dargestellt.

Für die doppelt-verblindete Studienphase der PROTECT liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung aller relevanter Endpunkte vor. Es finden sich zudem keine Aspekte, die das Verzerrungspotenzial auf Studienebene beeinflussen. Insgesamt ist das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig einzustufen.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-17: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie PROTECT	Endpunkt	Darstellung
Nutzendimension		
Mortalität		
	<ul style="list-style-type: none"> • Todesfälle 	nein ^a
Morbidität		
	<ul style="list-style-type: none"> • Veränderung der Nierenfunktion, gemessen anhand der Proteinurie <ul style="list-style-type: none"> ○ Prozentuale Veränderung der UP/C-Ratio von Baseline bis Woche 110 ○ Mittlere Veränderung der Urin-Proteinausscheidung von Baseline bis Woche 110 ○ Erreichen einer Remission <ul style="list-style-type: none"> ▪ Anteil an Patienten mit Erreichen einer Remission (partiell sowie komplett) zu Woche 110 ▪ Zeit bis zum Erreichen einer Remission (partiell sowie komplett) während der Behandlungsphase • Veränderung der Nierenfunktion, gemessen anhand der eGFR <ul style="list-style-type: none"> ○ Änderungsrate der eGFR nach Beginn der randomisierten Therapie (Gesamtveränderung) während der Behandlungsphase ○ Änderungsrate der eGFR nach akuter Wirkung der randomisierten Therapie (chronische Veränderung) während der Behandlungsphase ○ Mittlere Veränderung der eGFR von Baseline bis Woche 110 • Progression der Nierenerkrankung <ul style="list-style-type: none"> ○ Erreichen einer bestätigten 40 %-igen Reduktion der eGFR, ESRD oder Tod (jegliche sowie die Einzelkomponenten) <ul style="list-style-type: none"> ▪ Anteil an Patienten, die eine bestätigte 40 %-ige Reduktion der eGFR, ESRD oder Tod (jegliche sowie die Einzelkomponenten) zu Woche 110 erreichen ▪ Zeit bis zum Erreichen einer bestätigten 40 %-igen Reduktion der eGFR, ESRD oder Tod (jegliche sowie die Einzelkomponenten) während der Behandlungsphase 	ja

Studie PROTECT	Endpunkt	Darstellung
	<ul style="list-style-type: none"> ○ Erreichen des CKD-Stadiums 4 oder 5 <ul style="list-style-type: none"> ▪ Anteil an Patienten, die das CKD-Stadium 4 oder 5 zu Woche 110 erreichen ▪ Zeit bis zum Erreichen des CKD-Stadiums 4 oder 5 während der Behandlungsphase • Systemische immunsuppressive Therapie <ul style="list-style-type: none"> ○ Anteil an Patienten, die eine systemische immunsuppressive Therapie (jegliche sowie mit renaler Indikation) während der Behandlungsphase benötigen ○ Zeit bis zum Beginn einer systemischen immunsuppressiven Therapie (jegliche sowie mit renaler Indikation) während der Behandlungsphase • Hospitalisierungen <ul style="list-style-type: none"> ○ Anteil an Patienten mit Hospitalisierungen (jegliche sowie nierenbedingt) während der Behandlungsphase ○ Anzahl an Hospitalisierungen (jegliche sowie nierenbedingt) während der Behandlungsphase ○ Dauer der Hospitalisierungen (jegliche sowie nierenbedingt) während der Behandlungsphase • Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes, gemessen anhand der EQ-5D VAS <ul style="list-style-type: none"> ○ Verbesserung/Verschlechterung der Skalenspannweite der EQ-5D VAS um $\geq 15\%$ während der Behandlungsphase: MID ≥ 15 Punkte 	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
	<ul style="list-style-type: none"> • Veränderung der krankheitsspezifischen Lebensqualität, gemessen anhand des KDQOL-36 Fragebogens <ul style="list-style-type: none"> ○ Zeit bis zur Verbesserung/Verschlechterung der Skalenspannweite des KDQOL-36 um $\geq 15\%$ für jede Subskala während der Behandlungsphase <ul style="list-style-type: none"> ▪ Krankheitslast durch die Nierenerkrankung: MID ≥ 15 Punkte ▪ Symptome/Probleme mit der Nierenerkrankung: MID ≥ 15 Punkte ▪ Auswirkungen der Nierenerkrankungen: MID ≥ 15 Punkte ▪ Physische Subskala des SF-12 (PCS): MID $\geq 8,4$ Punkte ▪ Mentale Subskala des SF-12 (MCS): MID ≥ 9 Punkte 	ja
Verträglichkeit^b		
	<ul style="list-style-type: none"> • Jegliche UE (gesamt) • UE differenziert nach Schweregrad (nicht schwer, schwer) • SUE • UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten • UE, die zum Tod führten 	ja

Studie PROTECT	Endpunkt	Darstellung
	<ul style="list-style-type: none"> • Gesamtraten ohne krankheitsbezogene UE <ul style="list-style-type: none"> ○ Jegliche UE (gesamt) ○ UE differenziert nach Schweregrad (nicht schwer, schwer) ○ SUE • Detaildarstellung der UE, SUE und schweren UE auf Ebene der SOC und PT <ul style="list-style-type: none"> ○ UE (≥ 10 % der Patienten in einem Studienarm) ○ SUE (≥ 5 % der Patienten in einem Studienarm) ○ Schwere UE (≥ 5 % der Patienten in einem Studienarm) ○ UE (\geq zehn Patienten und ≥ 1 % der Patienten in einem Studienarm) ○ UE, die zum Studienabbruch führten ○ UE, die zum Tod führten • UE von besonderem Interesse <ul style="list-style-type: none"> ○ Jegliche UE (gesamt) ○ UE differenziert nach Schweregrad (nicht schwer, schwer) ○ SUE • Akute Nierenschädigung <ul style="list-style-type: none"> ○ Jegliche UE (gesamt) ○ UE differenziert nach Schweregrad (nicht schwer, schwer) ○ SUE 	
<p>a: Endpunkt wird im Rahmen der Nutzendimension Verträglichkeit dargestellt. b: Die UE wurden kontinuierlich ab dem Zeitpunkt der unterschriebenen Einverständniserklärung bis zum Ende der doppelt-verblindeten Studienphase in Woche 114 dokumentiert. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>		

4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind inkl. Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufsbeobachtungen pro Messzeitpunkt)
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung

- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde.

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (z.B. Überlebenszeitanalysen) adressiert werden, und zwar für alle Endpunkte (einschließlich UE nach den nachfolgend genannten Kriterien), für die eine solche Analyse aufgrund deutlich unterschiedlicher Beobachtungszeiten erforderlich ist.

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden. Dabei ist für jeden Endpunkt, für den eine solche Analyse durchgeführt wird, eine separate Kaplan-Meier-Kurve darzustellen.

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]). Die Auswertung von Responderanalysen mittels klinischer Relevanzschwellen bei komplexen Skalen soll nach dem folgenden Vorgehen erfolgen:

1. Falls in einer Studie Responderanalysen unter Verwendung einer MID präspezifiziert sind und das Responsekriterium mindestens 15 % der Skalenspannweite des verwendeten Erhebungsinstruments entspricht, sind diese Responderanalysen für die Bewertung darzustellen.
2. Falls präspezifiziert Responsekriterien im Sinne einer MID unterhalb von 15 % der Skalenspannweite liegen, bestehen in diesen Fällen und solchen, in denen gar keine Responsekriterien präspezifiziert wurden, aber stattdessen Analysen kontinuierlicher Daten zur Verfügung stehen, verschiedene Möglichkeiten. Entweder können post hoc spezifizierte Analysen mit einem Responsekriterium von genau 15 % der Skalenspannweite dargestellt werden. Alternativ können Analysen der kontinuierlichen Daten dargestellt werden, für die Relevanzbewertung ist dabei auf ein allgemeines statistisches Maß in Form von standardisierten Mittelwertdifferenzen (SMDs, in Form von Hedges' g) zurückzugreifen. Dabei ist eine Irrelevanzschwelle als Intervall von -0,2 bis 0,2 zu verwenden: Liegt das zum Effektschätzer korrespondierende Konfidenzintervall vollständig außerhalb dieses Irrelevanzbereichs, wird davon ausgegangen, dass die Effektstärke nicht in einem sicher irrelevanten Bereich liegt. Dies soll gewährleisten, dass der Effekt hinreichend sicher mindestens als klein angesehen werden kann.

3. Liegen sowohl geeignete Responderanalysen (Responsekriterium präspezifiziert mindestens 15 % der Skalenspannweite oder post hoc genau 15 % der Skalenspannweite) als auch Analysen stetiger Daten vor, sind die Responderanalysen darzustellen.

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,
2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),
3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,
4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,
5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:
 - UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
 - Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
 - zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.
6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).
7. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (z. B. Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE und SUE) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Alle Auswertungen zu UE können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese

alle notwendigen Angaben enthält. Eine Darstellung ausschließlich in Modul 5 ist nicht ausreichend. Davon unbenommen sind die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, d.h. für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts bzw. eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (z. B. wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

4.3.1.3.1 Mortalität – RCT

Todesfälle wurden im Rahmen der UE, die zum Tod führten, dokumentiert (siehe Abschnitt 4.2.5.2.2.4 zur Verträglichkeit). In der Studie PROTECT trat im Sparsentan-Arm kein Todesfall auf. In der Behandlungsgruppe die Irbesartan erhielt trat ein UE auf, das zum Tod führte.

4.3.1.3.1.2 Morbidität – RCT**4.3.1.3.1.2.1 Veränderung der Nierenfunktion, gemessen anhand der Proteinurie**

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-18: Operationalisierung der Veränderung der Nierenfunktion, gemessen anhand der Proteinurie

Studie	Operationalisierung
PROTECT	<p>Erhebung</p> <p>Die Analysen, die unter dem Endpunkt der Veränderung der Nierenfunktion, gemessen anhand der Proteinurie, zusammengefasst wurden, basierten in der Studie PROTECT auf der Messung der Proteinausscheidung einer 24-Stunden-Sammelurinprobe. Die Resultate wurden jeweils mit der Kreatininausscheidung derselben Urinprobe ins Verhältnis gesetzt. Die Urinprobe wird durch den Patienten in den 24 Stunden vor der jeweiligen Visite gesammelt. Bei Versäumnis wird die Probe innerhalb des Visitenzeitfensters nachgereicht. Erfolgte die Probennahme für das Screening innerhalb von 14 Tagen vor der zweiten Visite, so war keine Probe für die zweite Visite erforderlich. Basierend auf der Urin-Proteinausscheidung wurde zudem das Erreichen einer Remission analysiert. Eine partielle Remission wurde bei einer Urin-Proteinausscheidung < 1 g/Tag erreicht und eine komplette Remission bei einer Urin-Proteinausscheidung < 0,3 g/Tag.</p> <p>Analysesets</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Analysen erfolgen auf Basis der FAS-Population. • Die FAS-Population schließt alle Studienteilnehmer ein, die zu einer Behandlungsgruppe randomisiert wurden und mindestens eine Dosis der randomisierten Therapie eingenommen haben. Die Analyse erfolgte entsprechend der Randomisierung, unabhängig von der tatsächlichen Behandlung. <p>Analysen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Prozentuale Veränderung der UP/C-Ratio von Baseline bis Woche 110 • Mittlere Veränderung der Urin-Proteinausscheidung von Baseline bis Woche 110 • Erreichen einer Remission <ul style="list-style-type: none"> ○ Anteil an Patienten mit Erreichen einer Remission zu Woche 110 (partiell sowie komplett) ○ Zeit bis zum Erreichen einer Remission während der Behandlungsphase (partiell sowie komplett) <p>Statistische Methoden</p> <p><u>Prozentuale Veränderung der UP/C-Ratio von Baseline bis Woche 110</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl der Studienteilnehmer (N) der FAS-Population • Anzahl bzw. der Anteil an Studienteilnehmern (n (%)) zum jeweiligen Auswertungszeitpunkt • MW (SD) zum Auswertungszeitpunkt • Prozentuale Veränderung zu Baseline pro Behandlungsarm mithilfe des geometrischen LS-Mean (95 %-KI) • LS-Mean-Ratio für die prozentuale Veränderung zur Baseline mittels eines MMRM basierend auf den logarithmierten Werten (siehe Abschnitt 4.2.5.2.3) <p><u>Mittlere Veränderung der Urin-Proteinausscheidung von Baseline bis Woche 110</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl der Studienteilnehmer (N) der FAS-Population • Anzahl bzw. der Anteil an Studienteilnehmern (n (%)) zum jeweiligen Auswertungszeitpunkt

Studie	Operationalisierung
	<ul style="list-style-type: none"> MW (SD) zum Auswertungszeitpunkt MMRM für die Veränderung zu Baseline pro Behandlungsarm und Hedges'g für den Vergleich zwischen den Behandlungsarmen (siehe Abschnitt 4.2.5.2.3) <p><u>Anteil an Patienten mit Erreichen einer Remission zu Woche 110</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Anzahl der Studienteilnehmer (N) der FAS-Population Anzahl bzw. der Anteil an Studienteilnehmern mit Ereignis (n (%)) zum Auswertungszeitpunkt OR, RR oder RD sowie 95 %-KI und p-Wert (zweiseitiges $\alpha = 0,05$) für den Vergleich zwischen den Behandlungsarmen (binäre Analysen, siehe Abschnitt 4.2.5.2.3) <p><u>Zeit bis zum Erreichen einer Remission während der Behandlungsphase</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Anzahl der Studienteilnehmer (N) in der FAS-Population Studienteilnehmer mit Ereignis (n (%)) Kaplan-Meier-Analysen und Bestimmung des HR mithilfe eines Cox-Regressionsmodell mit den Faktoren Behandlung, Randomisierungsstrata und Baselinewert als Kovariate analysiert (Ereigniszeitanalyse, siehe Abschnitt 4.2.5.2.3) Trat bei einem Patienten mehr als eines der Ereignisse ein, so wurde nur das zuerst eingetretene Ereignis in die Analyse einbezogen Trat kein Ereignis ein, erfolgte eine Zensierung an der letzten dokumentierten unter Behandlung gemäß dem prädefinierten Endpunkt Die grafische Darstellung erfolgt mithilfe einer Kaplan-Meier Kurve
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Veränderung der Nierenfunktion, gemessen anhand der Proteinurie in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
PROTECT	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für die Studie PROTECT wurde das Verzerrungspotenzial auf Studienebene und für den Endpunkt Veränderung der Nierenfunktion, gemessen anhand der Proteinurie als niedrig eingestuft.

Verblindung

Bei der Studie PROTECT handelt es sich um eine randomisierte, multizentrische, doppel-verblindete, parallele und aktiv-kontrollierte Phase III-Studie. An die 110-wöchige doppel-verblindete, aktiv-kontrollierte Behandlungsphase in der die Studienmedikation (Sparsentan oder Irbesartan) eingenommen wurde, folgte eine vierwöchige doppel-verblindete Phase, in der die Studienteilnehmer keine Studienmedikation erhielten und zu ihrer ursprünglichen Behandlung vor der Studie zurückwechselten. Nach dem Abschluss dieser Studienphase konnten die Studienteilnehmer in eine bis zu 156-wöchige OLE-Phase übergehen, in welcher alle teilnehmenden Studienteilnehmer Sparsentan erhielten. Die Gesamtstudiendauer konnte somit bis zu 270 Wochen betragen. Die Prüfarzte, das Studienpersonal und die Sponsoren waren hinsichtlich der Zugehörigkeit der Studienteilnehmer zu den Behandlungsgruppen Sparsentan oder der aktiven Kontrolle Irbesartan während der gesamten 114 Wochen verblindet, bevor die Verblindung für die OLE-Phase aufgehoben wurde. Die in diesem Abschnitt dargestellten Ergebnisse beziehen sich ausschließlich auf die doppel-verblindete, aktiv-kontrollierte Behandlungsphase bis Woche 110.

Umsetzung des ITT-Prinzips

Die Erhebung und Analyse der Endpunkte zur Veränderung der Nierenfunktion, gemessen anhand der Proteinurie erfolgte auf Grundlage der FAS-Population (Datenschnitt 07.09.2023). Die FAS-Population schließt alle Studienteilnehmer ein, die zu einer Behandlungsgruppe randomisiert wurden und mindestens eine Dosis der Studienmedikation innerhalb der 110-wöchigen, doppel-verblindeten, aktiv-kontrollierten Behandlungsphase erhalten haben. Das bedeutet, dass die Analysen anhand der Randomisierung folgen, unabhängig von der tatsächlichen Behandlung. Das ITT-Prinzip ist somit gewährleistet.

Ergebnisunabhängige Berichterstattung

Es liegen keine Hinweise vor, die gegen eine ergebnisunabhängige Berichterstattung der Analysen sprechen. In den Studienunterlagen präspezifizierte Analysen wurden nach den Vorgaben der Studienprotokolle und statistischen Analysepläne ausgewertet und transparent in den Studienberichten dargestellt. Analysen, die nach den Vorgaben der VerFO des G-BA oder des IQWiG-Methodenpapiers 7.0 post hoc für die Nutzenbewertung durchgeführt wurden, sind nicht in den Studienberichten enthalten (4, 22).

Sonstige endpunktspezifische Aspekte

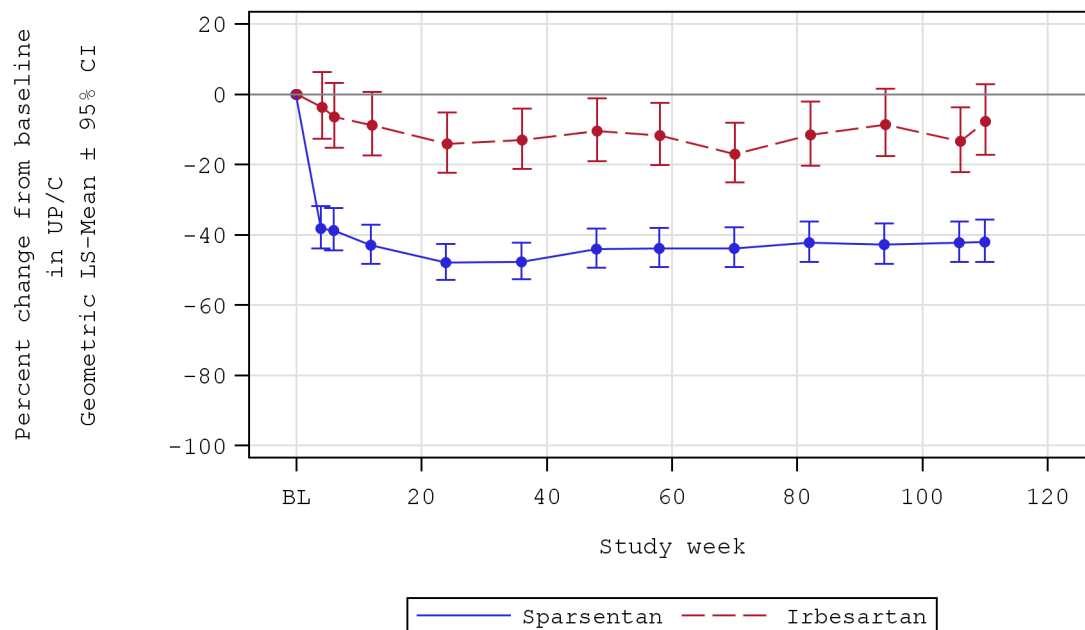
Es gab keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene beeinflussen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung der Nierenfunktion, gemessen anhand der Proteinurie für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Prozentuale Veränderung der UP/C-Ratio

Tabelle 4-20: Ergebnisse für den Endpunkt prozentuale Veränderung der UP/C-Ratio von Baseline bis Woche 110 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PROTECT	n/N (%) ^a	MW (SD) (g/g)	Prozentuale Veränderung zu Baseline (%) Geometrischer LS-Mean [95 %-KI] ^b	Sparsentan vs. Irbesartan
				LS-Mean-Ratio [95 %-KI] p-Wert ^b
Baseline				
Sparsentan	202/202 (100,0)	1,43 (0,90)	/	/
Irbesartan	202/202 (100,0)	1,44 (0,89)	/	
Woche 6				
Sparsentan	193/202 (95,5)	0,97 (0,80)	-38,72 [-44,45; -32,39]	0,655 [0,570; 0,753] < 0,001
Irbesartan	194/202 (96,0)	1,42 (0,94)	-6,43 [-15,20; 3,25]	
Woche 36				
Sparsentan	194/202 (96,0)	0,93 (0,87)	-47,72 [-52,62; -42,31]	0,602 [0,523; 0,692] < 0,001
Irbesartan	187/202 (92,6)	1,39 (1,04)	-13,12 [-21,32; -4,06]	
Woche 58				
Sparsentan	188/202 (93,1)	0,94 (0,84)	-43,96 [-49,25; -38,11]	0,635 [0,551; 0,731] < 0,001
Irbesartan	179/202 (88,6)	1,40 (1,03)	-11,73 [-20,19; -2,37]	
Woche 110				
Sparsentan	168/202 (83,2)	1,02 (1,00)	-41,98 [-47,66; -35,68]	0,629 [0,541; 0,730] < 0,001
Irbesartan	149/202 (73,8)	1,53 (1,25)	-7,70 [-17,18; 2,86]	
<p>a: Analysepopulation: FAS-Population. b: Analyse basiert auf dem MMRM, welches auf den logarithmierten prozentualen Veränderungen beruht. Das Modell enthält feste kategoriale Effekte für die randomisierte Behandlung, die Zeit, die Interaktion zwischen Behandlung und Zeit, Randomisierungsstrata und Baseline als Kovariate. Anwendung einer autoregressiven Kovarianzmatrix erster Ordnung. Es werden die Daten aller geplanten Studienvisiten während der doppelt-verblindeten, aktiv-kontrollierten Behandlungsphase im Modell berücksichtigt. Quelle: (6), Tabellen: PT2RPR_FML0, PT2RPR_FMH0 Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>				



Sparsentan	193	194	188	168
Irbesartan	194	187	179	149

Abbildung 4-3: Prozentuale Veränderung der UP/C-Ratio (95 %-KI) im Studienverlauf

Analysepopulation: FAS-Population

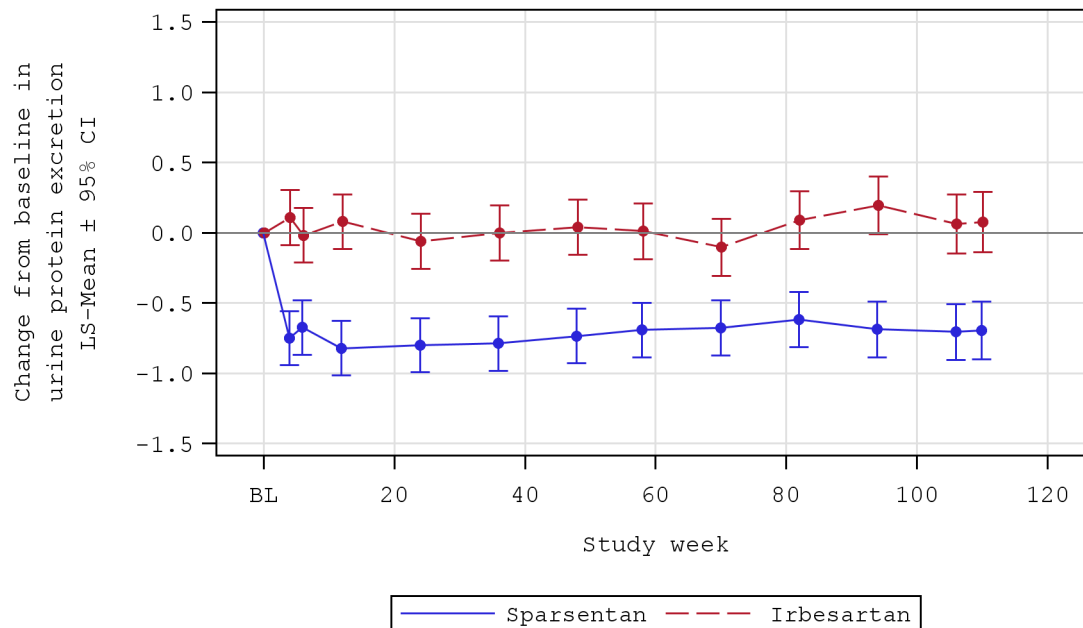
Quelle: (6), Abbildung: PF2RPR_FMG0

Die prozentuale Veränderung der UP/C-Ratio zu Woche 110 zeigte eine Veränderung von -41,98 % im Sparsentan-Arm und von -7,70 % im Irbesartan-Arm. Unter Sparsentan kam es im Vergleich zu Irbesartan zu einem statistisch signifikanten Vorteil, gemessen anhand der Δ LS-Mean-Ratio (Δ LS-Mean-Ratio = 0,629 [0,541; 0,730]; $p < 0,001$). Dieser Unterschied zugunsten von Sparsentan war bereits ab Woche 6 und zu allen weiteren Erhebungszeitpunkten (Woche 36 und Woche 58) statistisch signifikant (Tabelle 4-20, Abbildung 4-3).

Mittlere Veränderung der Urin-Proteinausscheidung

Tabelle 4-21: Ergebnisse für den Endpunkt mittlere Veränderung der Urin-Proteinausscheidung von Baseline bis Woche 110 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PROTECT	n/N (%) ^a	MW (SD) (g/Tag)	Veränderung zu Baseline LS-Mean (SE) (g/Tag) [95 %-KI] ^b	Sparsentan vs. Irbesartan	
				ΔLS-Mean (SE) (g/Tag) [95 %-KI] p-Wert ^b	Hedges'g [95 %-KI]
Baseline					
Sparsentan	202/202 (100,0)	2,23 (1,65)	/	/	/
Irbesartan	202/202 (100,0)	2,17 (1,24)	/		
Woche 6					
Sparsentan	195/202 (96,5)	1,49 (1,20)	-0,67 (0,10) [-0,87; -0,48]	-0,66 (0,14) [-0,93; -0,38] < 0,001	-0,52 [-0,72; -0,32]
Irbesartan	193/202 (95,5)	2,18 (1,60)	-0,02 (0,10) [-0,21; 0,18]		
Woche 36					
Sparsentan	194/202 (96,0)	1,40 (1,42)	-0,79 (0,10) [-0,98; -0,59]	-0,79 (0,14) [-1,06; -0,51] < 0,001	-0,53 [-0,74; -0,33]
Irbesartan	187 (92,6)	2,16 (1,73)	-0,00 (0,10) [-0,20; 0,19]		
Woche 58					
Sparsentan	188/202 (93,1)	1,43 (1,38)	-0,69 (0,10) [-0,89; -0,50]	-0,70 (0,14) [-0,98; -0,42] < 0,001	-0,46 [-0,67; -0,25]
Irbesartan	178/202 (88,1)	2,13 (1,79)	0,01 (0,10) [-0,19; 0,21]		
Woche 110					
Sparsentan	169/202 (83,7)	1,44 (1,32)	-0,70 (0,10) [-0,90; -0,49]	-0,77 (0,15) [-1,07; -0,47] < 0,001	-0,48 [-0,70; -0,25]
Irbesartan	150/202 (74,3)	2,28 (1,82)	0,07 (0,11) [-0,14; 0,29]		
<p>a: Analysepopulation: FAS-Population. b: Analyse basiert auf dem MMRM. Das Modell enthält feste kategoriale Effekte für die randomisierte Behandlung, die Zeit, die Interaktion zwischen Behandlung und Zeit, Randomisierungsstrata und Baseline als Kovariate. Anwendung einer autoregressiven Kovarianzmatrix erster Ordnung. Es werden die Daten aller geplanten Studienvisiten während der doppelt-verblindeten, aktiv-kontrollierten Behandlungsphase im Modell berücksichtigt.</p> <p>Quelle: (6), Tabellen: PT2UEC_FMH0, PT2UEC_FMC0 Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>					



Sparsentan	195	194	188	169
Irbesartan	193	187	178	150

Abbildung 4-4: Mittlere Veränderung der Urin-Proteinausscheidung (95 %-KI) im Studienverlauf

Analysepopulation: FAS-Population

Quelle: (6), Abbildung: PF2UEC_FMG0

Die mittlere Veränderung der Urin-Proteinausscheidung zu Woche 110 zeigte eine Veränderung von -0,70 g/Tag ($\pm 0,10$ g/Tag) im Sparsentan-Arm und von 0,07 g/Tag ($\pm 0,11$ g/Tag) im Irbesartan-Arm. Unter Sparsentan kam es im Vergleich zu Irbesartan zu einer statistisch signifikanten, sowie klinisch relevant höheren Abnahme der Urin-Proteinausscheidung (Δ LS-Mean = 0,77 g/Tag [-1,07; -0,47]; $p < 0,001$; Hedges'g = -0,48 [-0,70; -0,25]). Dieser Unterschied zugunsten von Sparsentan war bereits ab Woche 6 und zu allen weiteren Erhebungszeitpunkten (Woche 36 und Woche 58) statistisch signifikant sowie klinisch relevant (Tabelle 4-21, Abbildung 4-4).

Erreichen einer Remission

Anteil an Patienten mit Erreichen einer Remission zu Woche 110

Tabelle 4-22: Ergebnisse für den Endpunkt Anteil an Patienten mit Erreichen einer Remission zu Woche 110 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PROTECT	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Sparsentan vs. Irbesartan			
		OR [95 %-KI] ^b	RR [95 %-KI] ^b	RD [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c
Erreichen einer partiellen Remission (Urin-Proteinausscheidung < 1 g/Tag)					
Sparsentan	84/169 (49,7)	3,247 [2,002; 5,268]	2,130 [1,536; 2,955]	26,4 [15,6; 37,1]	< 0,001
Irbesartan	35/150 (23,3)				
Erreichen einer kompletten Remission (Urin-Proteinausscheidung < 0,3 g/Tag)					
Sparsentan	26/169 (15,4)	5,273 [1,970; 14,113]	4,615 [1,818; 11,715]	12,1 [5,3; 18,8]	< 0,001
Irbesartan	5/150 (3,3)				
a: Analysepopulation: FAS-Population. N: Anzahl der auswertbaren Werte. b: Für OR und RR wird das zweiseitige 95 %-Wald-KI dargestellt, für RD das zweiseitige 95 %-KI nach Newcombe. c: p-Wert berechnet mittels exaktem Fisher's Test. Quelle: (6), Tabellen: PT2URP_FMP0, PT2URF_FMP0 Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					

Das Erreichen einer partiellen Remission (Urin-Proteinausscheidung < 1 g/Tag) konnte zu Woche 110 im Sparsentan-Arm bei 84 Patienten (49,7 %) und im Irbesartan-Arm bei 35 Patienten (23,3 %) beobachtet werden. Dies entspricht einem statistisch signifikanten Vorteil für Patienten im Sparsentan-Arm (RR = 2,130 [1,536; 2,955]; p < 0,001).

Das Erreichen einer kompletten Remission (Urin-Proteinausscheidung < 0,3 g/Tag) erzielten zu Woche 110 26 Patienten im Sparsentan-Arm (15,4 %) und fünf Patienten im Irbesartan-Arm (3,3 %). Beim Vergleich der Studienarme ergab sich für das RR ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Sparsentan (RR = 4,615 [1,818; 11,715]; p < 0,001) (Tabelle 4-22).

Zeit bis zum Erreichen einer Remission während der Behandlungsphase

Tabelle 4-23: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zum Erreichen einer Remission während der Behandlungsphase aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PROTECT	n/N (%) ^a	Mediane Zeit bis zum ersten Erreichen in Wochen [95 %-KI] ^b	Sparsentan vs. Irbesartan
			HR [95 %-KI] p-Wert ^c
Erreichen einer partiellen Remission (Urin-Proteinausscheidung < 1 g/Tag)			
Sparsentan	160/202 (79,2)	6,9 [6,0; 12,1]	2,563 [2,003; 3,280] < 0,001
Irbesartan	115/202 (56,9)	69,6 [40,7; 105,3]	
Erreichen einer kompletten Remission (Urin-Proteinausscheidung < 0,3 g/Tag)			
Sparsentan	65/202 (32,2)	129,4 [NE; NE]	2,664 [1,707; 4,157] < 0,001
Irbesartan	28/202 (13,9)	125,1 [NE; NE]	
a: Analysepopulation: FAS-Population. b: Darstellung des Medians inkl. 95 %-KI nach Brookmeyer und Crowley. c: HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox-Regressionsmodell mit den Faktoren Behandlung, Randomisierungsstrata und Baselinewert als Kovariate. Quelle: (6), Tabellen: PT2URPT_FMT0, PT2URFT_FMT0 Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

Für die Zeit bis zum Erreichen einer partiellen Remission (Urin-Proteinausscheidung < 1 g/Tag) zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Sparsentan (HR: 2,563 [2,003; 3,280]; p < 0,001) während der Behandlungsphase. Im Sparsentan-Arm erreichten 160 Patienten (79,2 %) eine partielle Remission im Vergleich zu 114 Patienten (56,9 %) im Irbesartan-Arm. Der Median wurde im Sparsentan-Arm nach 6,9 Wochen erreicht, während es im Irbesartan-Arm 69,6 Wochen waren (Tabelle 4-23).

Für die Zeit bis zum Erreichen einer kompletten Remission (Urin-Proteinausscheidung < 0,3 g/Tag) zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Sparsentan (HR: 2,664 [1,707; 4,157]; p < 0,001) während der Behandlungsphase. Im Sparsentan-Arm erreichten 65 Patienten (32,2 %) eine komplette Remission im Vergleich zu 28 Patienten (13,9 %) im Irbesartan-Arm. Der Median wurde im Sparsentan-Arm nach 129,4 Wochen erreicht, während es im Irbesartan-Arm 125,1 Wochen waren (Tabelle 4-23).

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven befinden sich in Anhang 4-G.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wird lediglich eine randomisierte, kontrollierte Studie zur Ableitung des medizinischen Zusatznutzens dargestellt, weshalb eine Meta-Analyse nicht durchführbar ist.

Die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext wird in Abschnitt 4.3.1.2.1 erläutert.

4.3.1.3.1.2.2 Veränderung der Nierenfunktion, gemessen anhand der eGFR

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-24: Operationalisierung der Veränderung der Nierenfunktion, gemessen anhand der eGFR

Studie	Operationalisierung
PROTECT	<p>Erhebung</p> <p>Die Analysen, die unter dem Endpunkt der Veränderung der Nierenfunktion, gemessen anhand der eGFR, zusammengefasst wurden, basierten in der Studie PROTECT auf der GFR (die pro Zeiteinheit (min) in den Nierenkörperchen filtrierte Menge an Primärharn (ml)) einer 24-Stunden-Sammelurinprobe bei jeder Visite erhoben. Unter Einbeziehung von Alter, Geschlecht und Hautfarbe wurde auf Grundlage des Serumkreatinins und der CKD-EPI-Formel für Erwachsene die eGFR abgeleitet.</p> <p>Erfasst wird die mittlere Veränderung der eGFR sowie die Änderungsrate der eGFR unter Einbeziehung (gesamt) sowie unter Ausschluss (chronisch) des initialen akuten Effektes der Therapie (definiert als die ersten sechs Wochen der randomisierten Therapie). Die chronische Änderungsrate berücksichtigt dabei, dass zu Beginn der Behandlung die eGFR aufgrund des hämodynamischen Einflusses der Therapie sinkt. Um den langfristigen Effekt der Behandlung abzubilden, wurde der akute hämodynamische Behandlungseffekt ausgeschlossen und die chronische Änderungsrate ab Woche 6 betrachtet. Folglich wird die Änderungsrate der eGFR nach der akuten Wirkung (chronische Veränderung) für den finalen Datenschnitt für 104 Wochen dargestellt. Wird der gesamte Verlauf der eGFR betrachtet (Gesamtveränderung), verlängert sich dieser Zeitraum um 6 Wochen auf 110 Wochen.</p> <p>Analysesets</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Analysen erfolgen auf Basis der FAS-Population • Die FAS-Population schließt alle Studienteilnehmer ein, die zu einer Behandlungsgruppe randomisiert wurden und mindestens eine Dosis der randomisierten Therapie eingenommen haben. Die Analyse erfolgte entsprechend der Randomisierung, unabhängig von der tatsächlichen Behandlung.

Studie	Operationalisierung
	<p>Analysen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Änderungsrate der eGFR nach Beginn der randomisierten Therapie (Gesamtveränderung) während der Behandlungsphase • Änderungsrate der eGFR nach akuter Wirkung der randomisierten Therapie (chronische Veränderung) während der Behandlungsphase • Mittlere Veränderung der eGFR von Baseline bis Woche 110 <p>Statistische Methoden</p> <p><u>Änderungsrate der eGFR nach Beginn der randomisierten Therapie (Gesamtveränderung) während der Behandlungsphase</u></p> <p><u>Änderungsrate der eGFR nach akuter Wirkung der randomisierten Therapie (chronische Veränderung) während der Behandlungsphase</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl der Studienteilnehmer (N) der FAS-Population • Anzahl bzw. der Anteil an Studienteilnehmern (n (%)) zum jeweiligen Auswertungszeitpunkt • MRCM für die annualisierte Änderungsrate (siehe Abschnitt 4.2.5.2.3) <p><u>Mittlere Veränderung der eGFR von Baseline bis Woche 110</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl der Studienteilnehmer (N) der FAS-Population • Anzahl bzw. der Anteil an Studienteilnehmern (n (%)) zum Auswertungszeitpunkt • MW (SD) zum Auswertungszeitpunkt • MMRM für die Veränderung zu Baseline pro Behandlungsarm und Hedges'g für den Vergleich zwischen den Behandlungsarmen (siehe Abschnitt 4.2.5.2.3)
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Veränderung der Nierenfunktion, gemessen anhand der eGFR in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
PROTECT	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für die Studie PROTECT wurde das Verzerrungspotenzial auf Studienebene und für den Endpunkt Veränderung der Nierenfunktion, gemessen anhand der eGFR als niedrig eingestuft.

Verblindung

Bei der Studie PROTECT handelt es sich um eine randomisierte, multizentrische, doppelverblindete, parallele und aktiv-kontrollierte Phase III-Studie. An die 110-wöchige doppelverblindete, aktiv-kontrollierte Behandlungsphase in der die Studienmedikation (Sparsentan oder Irbesartan) eingenommen wurde, folgte eine vierwöchige doppelverblindete Phase, in der die Studienteilnehmer keine Studienmedikation erhielten und zu ihrer ursprünglichen Behandlung vor der Studie zurückwechselten. Nach dem Abschluss dieser Studienphase konnten die Studienteilnehmer in eine bis zu 156-wöchige OLE-Phase übergehen, in welcher alle teilnehmenden Studienteilnehmer Sparsentan erhielten. Die Gesamtstudiendauer konnte somit bis zu 270 Wochen betragen. Die Prüfärzte, das Studienpersonal und die Sponsoren waren hinsichtlich der Zugehörigkeit der Studienteilnehmer zu den Behandlungsgruppen Sparsentan oder der aktiven Kontrolle Irbesartan während der gesamten 114 Wochen verblindet, bevor die Verblindung für die OLE-Phase aufgehoben wurde. Die in diesem Abschnitt dargestellten Ergebnisse beziehen sich ausschließlich auf die doppelverblindete, aktiv-kontrollierte Behandlungsphase bis Woche 110.

Umsetzung des ITT-Prinzips

Die Erhebung und Analyse der Endpunkte zur Veränderung der Nierenfunktion, gemessen anhand der eGFR erfolgte auf Grundlage der FAS-Population (Datenschnitt 07.09.2023). Die FAS-Population schließt alle Studienteilnehmer ein, die zu einer Behandlungsgruppe randomisiert wurden und mindestens eine Dosis der Studienmedikation innerhalb der 110-wöchigen, doppelverblindeten, aktiv-kontrollierten Behandlungsphase erhalten haben. Das bedeutet, dass die Analysen anhand der Randomisierung folgen, unabhängig von der tatsächlichen Behandlung. Das ITT-Prinzip ist somit gewährleistet.

Ergebnisunabhängige Berichterstattung

Es liegen keine Hinweise vor, die gegen eine ergebnisunabhängige Berichterstattung der Analysen sprechen. In den Studienunterlagen präspezifizierte Analysen wurden nach den Vorgaben der Studienprotokolle und statistischen Analysepläne ausgewertet und transparent in den Studienberichten dargestellt. Analysen, die nach den Vorgaben der VerFO des G-BA oder des IQWiG-Methodenpapiers 7.0 post hoc für die Nutzenbewertung durchgeführt wurden, sind nicht in den Studienberichten enthalten (4, 22).

Sonstige endpunktspezifische Aspekte

Es gab keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene beeinflussen.

Änderungsrate der eGFR nach Beginn der randomisierten Therapie (Gesamtveränderung)

Tabelle 4-26: Ergebnisse für den Endpunkt Änderungsrate der eGFR nach Beginn der randomisierten Therapie (Gesamtveränderung) während der Behandlungsphase aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PROTECT	n/N (%) ^a	Annualisierte Änderungsrate LS-Mean (SE) (ml/min/1,73 m ²) [95 %-KI] ^b	Veränderung zu Baseline LS-Mean (SE) (ml/min/1,73 m ²) [95 %-KI] p-Wert ^b
Baseline bis Woche 58			
Sparsentan	202/202 (100,0)	-3,43 (0,69) [-4,79; -2,07]	1,09 (0,99) [-0,85; 3,03] 0,272
Irbesartan	202/202 (100,0)	-4,52 (0,70) [-5,90; -3,14]	
Baseline bis Woche 110			
Sparsentan	202/202 (100,0)	-3,05 (0,42) [-3,87; -2,23]	1,18 (0,60) [0,01; 2,35] 0,048
Irbesartan	202/202 (100,0)	-4,23 (0,43) [-5,07; -3,40]	
<p>a: Analysepopulation: FAS-Population. b: Analyse basiert auf dem MRCM mit Behandlung, Zeit, Randomisierungsstrata, der jeweilige Baselinewert (als Kovariate) und Interaktion zwischen Zeit und randomisierter Behandlung, Zufallssteigerung und Zufallssteigerung pro Patient. Verwendung einer autoregressiven Kovarianzstruktur erster Ordnung. Quelle: (6), Tabellen: PT2GGA_FMR0, PT2GGB_FMR0 Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>			

Die Änderungsrate der eGFR nach Beginn der randomisierten Therapie (Gesamtveränderung) von Baseline bis Woche 110 zeigte eine annualisierte Änderungsrate von -3,05 ml/min/1,73 m² (\pm 0,42 ml/min/1,73 m²) im Sparsentan-Arm und -4,23 ml/min/1,73 m² (\pm 0,43 ml/min/1,73 m²) im Irbesartan-Arm. Unter Sparsentan kam es im Vergleich zu Irbesartan zu einer statistisch signifikant niedrigeren annualisierten Änderungsrate der eGFR nach Beginn der randomisierten Therapie (Gesamtveränderung) (Δ LS-Mean = 1,18 ml/min/1,73 m² [0,01; 2,35]; p = 0,048). Dieser statistisch signifikante Effekt zugunsten von Sparsentan, konnte bei der Betrachtung von Baseline bis Woche 58 noch nicht beobachtet werden (Tabelle 4-26).

Änderungsrate der eGFR nach akuter Wirkung der randomisierten Therapie (chronische Veränderung)

Tabelle 4-27: Ergebnisse für den Endpunkt Änderungsrate der eGFR nach akuter Wirkung der randomisierten Therapie (chronische Veränderung) während der Behandlungsphase aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

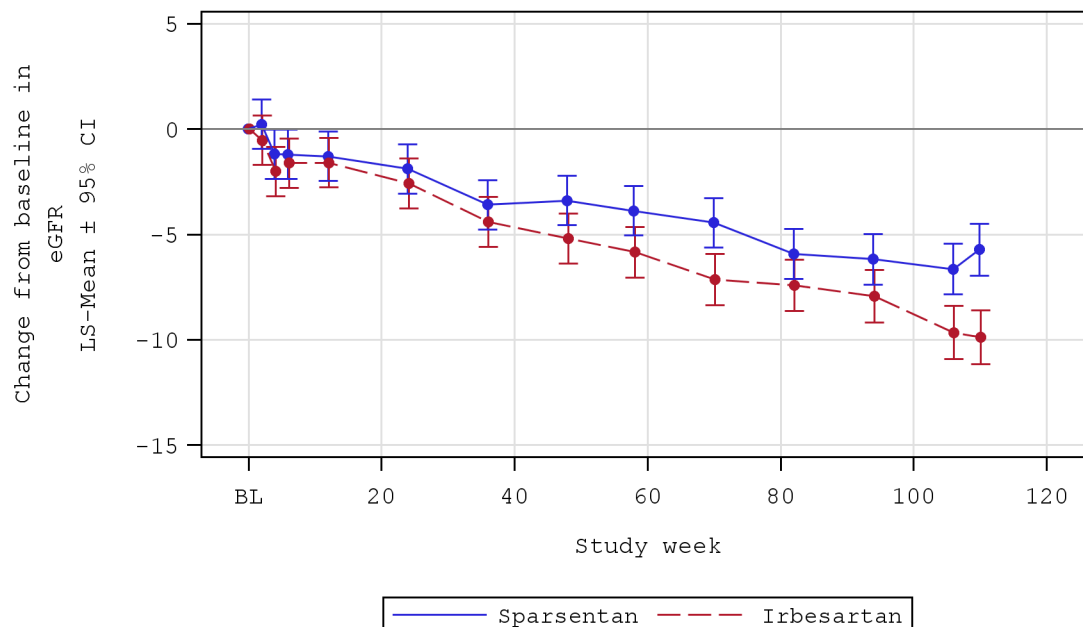
PROTECT	n/N (%)	Annualisierte Änderungsrate LS-Mean (SE) (ml/min/1,73 m ²) [95 %-KI] ^b	Veränderung zu Baseline LS-Mean (SE) (ml/min/1,73 m ²) [95 %-KI] p-Wert ^b
Woche 6 bis Woche 58			
Sparsentan	202/202 (100,0)	-3,10 (0,74) [-4,54; -1,65]	1,47 (1,05) [-0,59; 3,52] 0,163
Irbesartan	202/202 (100,0)	-4,56 (0,75) [-6,03; -3,09]	
Woche 6 bis Woche 110			
Sparsentan	202/202 (100,0)	-2,90 (0,43) [-3,74; -2,06]	1,32 (0,61) [0,11; 2,52] 0,032
Irbesartan	202/202 (100,0)	-4,22 (0,44) [-5,08; -3,36]	
a: Analysepopulation: FAS-Population. b: Analyse basiert auf dem MRCM mit Behandlung, Zeit, Randomisierungsstrata, der jeweilige Baselinewert (als Kovariate) und Interaktion zwischen Zeit und randomisierter Behandlung, Zufallssteigung und Zufallssteigung pro Patient. Verwendung einer autoregressiven Kovarianzstruktur erster Ordnung. Quelle: (6), Tabellen: PT2GGLA_FMR0, PT2GGLB_FMR0 Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

Die Änderungsrate der eGFR nach akuter Wirkung der randomisierten Therapie (chronische Veränderung) von Woche 6 bis Woche 110 zeigte eine annualisierte Änderungsrate von -2,90 ml/min/1,73 m² (\pm 0,43 ml/min/1,73 m²) im Sparsentan-Arm und -4,22 ml/min/1,73 m² (\pm 0,44 ml/min/1,73 m²) im Irbesartan-Arm. Unter Sparsentan kam es im Vergleich zu Irbesartan zu einer statistisch signifikant niedrigeren annualisierten Änderungsrate der eGFR nach akuter Wirkung der randomisierten Therapie (chronische Veränderung) (Δ LS-Mean = 1,32 ml/min/1,73 m² [0,11; 2,52]; p = 0,032). Dieser statistisch signifikante Effekt zugunsten von Sparsentan, konnte bei der Betrachtung von Woche 6 bis Woche 58 nicht beobachtet werden (Tabelle 4-27).

Mittlere Veränderung der eGFR

Tabelle 4-28: Ergebnisse für den Endpunkt mittlere Veränderung der eGFR von Baseline bis Woche 110 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PROTECT	n/N (%)	MW (SD) (ml/min/ 1,73 m ²)	Veränderung zu Baseline LS-Mean (SE) (ml/min/1,73 m ²) [95 %-KI] ^b	Sparsentan vs. Irbesartan	
				ΔLS-Mean (SE) (ml/min/1,73 m ²) [95 %-KI] p-Wert ^b	Hedges'g [95 %-KI]
Baseline					
Sparsentan	202/202 (100,0)	56,78 (24,33)	/	/	/
Irbesartan	202/202 (100,0)	57,07 (23,58)	/	/	/
Woche 6					
Sparsentan	194/202 (96,0)	55,78 (23,53)	-1,19 (0,60) [-2,36; -0,03]	0,42 (0,84) [-1,23; 2,07] 0,619	0,07 [-0,13; 0,27]
Irbesartan	197/202 (97,5)	55,45 (23,30)	-1,61 (0,59) [-2,78; -0,45]		
Woche 36					
Sparsentan	191/202 (94,6)	53,83 (22,62)	-3,59 (0,60) [-4,77; -2,42]	0,80 (0,85) [-0,87; 2,46] 0,346	0,09 [-0,11; 0,30]
Irbesartan	186/202 (92,1)	53,15 (24,56)	-4,39 (0,60) [-5,57; -3,21]		
Woche 58					
Sparsentan	188/202 (93,1)	53,44 (24,22)	-3,87 (0,60) [-5,05; -2,69]	1,97 (0,86) [0,28; 3,66] 0,022	0,21 [0,00; 0,42]
Irbesartan	173/202 (85,6)	51,34 (23,88)	-5,84 (0,62) [-7,05; -4,63]		
Woche 110					
Sparsentan	171/202 (84,7)	51,47 (24,88)	-5,72 (0,63) [-6,95; -4,49]	4,15 (0,91) [2,38; 5,93] < 0,001	0,41 [0,19; 0,62]
Irbesartan	155/202 (76,7)	46,18 (24,53)	-9,87 (0,65) [-11,16; -8,59]		
<p>a: Analysepopulation: FAS-Population. b: Analyse basiert auf dem MMRM. Das Modell enthält feste kategoriale Effekte für die randomisierte Behandlung, die Zeit, die Interaktion zwischen Behandlung und Zeit, Randomisierungsstrata und Baseline als Kovariate. Verwendung einer autoregressiven Kovarianzstruktur erster Ordnung. Es werden die Daten aller geplanten Studienvisiten während der doppelt-verblindeten, aktiv-kontrollierten Behandlungsphase im Modell berücksichtigt.</p> <p>Quelle: (6), Tabellen: PT2GGC_FMH0, PT2GGC_FMC0 Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>					



Sparsentan	194	191	188	171
Irbesartan	197	186	173	155

Abbildung 4-5: Mittlere Veränderung der eGFR (95 %-KI) im Studienverlauf

Analysepopulation: FAS-Population

Quelle: (6), Abbildung: PF2GGC_FMG0

Die mittlere Veränderung der eGFR zu Woche 110 zeigte eine Veränderung von $-5,72 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ($\pm 0,63 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) im Sparsentan-Arm und von $-9,87 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ($\pm 0,65 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) im Irbesartan-Arm. Unter Sparsentan kam es im Vergleich zu Irbesartan zu einer statistisch signifikant geringeren Abnahme der eGFR ($\Delta\text{LS-Mean} = 4,15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ [2,38; 5,93]; $p < 0,001$). Dieser Unterschied war nicht klinisch relevant (Hedges'g = 0,41 [0,19; 0,62]). Der Vorteil von Sparsentan gegenüber Irbesartan war bereits zu Woche 58 statistisch signifikant, jedoch nicht klinisch relevant (Tabelle 4-28, Abbildung 4-5).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wird lediglich eine randomisierte, kontrollierte Studie zur Ableitung des medizinischen Zusatznutzens dargestellt, weshalb eine Meta-Analyse nicht durchführbar ist.

Die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext wird in Abschnitt 4.3.1.2.1 erläutert.

4.3.1.3.1.2.3 Progression der Nierenerkrankung

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-29: Operationalisierung der Progression der Nierenerkrankung

Studie	Operationalisierung
PROTECT	<p>Erhebung</p> <p>Die Progression der Nierenerkrankung setzt sich aus dem prädefinierten kombinierten Endpunkt (bestätigte 40 %-ige Reduktion der eGFR, terminale Niereninsuffizienz (ESRD) oder Tod), den jeweiligen Einzelkomponenten und dem Erreichen des CKD-Stadiums 4 oder 5 zusammen. Die Erhebung wird zu jeder Visite durchgeführt und basiert unter anderem auf der Bestimmung der eGFR. Auf der Erhebung der eGFR beruht die Klassifizierung der CKD-Stadien und der terminalen Niereninsuffizienz, die als Nierenersatztherapie oder eine anhaltende eGFR < 15 ml/min/1,73 m² definiert ist.</p> <p>Für Patienten mit einem Ereignis für die erste bestätigte 40 %-ige Reduktion der eGFR, ESRD oder den Endpunkt Tod wird das Minimum der folgenden Ereignisdaten verwendet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bestätigte Reduktion der eGFR um 40 % zu Baseline: Datum der ersten Beurteilung, die die Kriterien erfüllt <ul style="list-style-type: none"> Die Reduktion der eGFR muss durch einen Wert bestätigt werden, der mindestens vier Wochen nach dem initialen Wert liegt, tritt bei einem Patienten mehr als eines dieser Ereignisse ein, so wird nur das zuerst eingetretene Ereignis in die Analyse einbezogen • ESRD <ul style="list-style-type: none"> ○ Datum des Beginns der Nierenersatztherapie ○ Datum des ersten Auftretens einer eGFR < 15 ml/min/1,73 m² (bestätigt nach wiederholter Beurteilung von mindestens 14 Tagen nach der ersten Beurteilung) • Tod: Datum des Todes <p>Analysesets</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Analysen erfolgen auf Basis der FAS-Population • Die FAS-Population schließt alle Studienteilnehmer ein, die zu einer Behandlungsgruppe randomisiert wurden und mindestens eine Dosis der randomisierten Therapie eingenommen haben. Die Analyse erfolgte entsprechend der Randomisierung, unabhängig von der tatsächlichen Behandlung. <p>Analysen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erreichen einer bestätigten 40 %-igen Reduktion der eGFR, ESRD oder Tod (Jegliche sowie die Einzelkomponenten) <ul style="list-style-type: none"> ○ Anteil an Patienten, die eine bestätigte 40 %-ige Reduktion der eGFR, ESRD oder Tod (jegliche sowie die Einzelkomponenten) zu Woche 110 erreichen ○ Zeit bis zum Erreichen einer bestätigten 40 %-igen Reduktion der eGFR, ESRD oder Tod (jegliche sowie die Einzelkomponenten) während der Behandlungsphase

Studie	Operationalisierung
	<ul style="list-style-type: none"> • Erreichen des CKD-Stadiums 4 oder 5 <ul style="list-style-type: none"> ○ Anteil an Patienten, die das CKD-Stadium 4 oder 5 zu Woche 110 erreichen ○ Zeit bis zum Erreichen eines CKD-Stadiums 4 oder 5 während der Behandlungsphase <p>Statistische Methoden</p> <p><u>Anteil an Patienten, die eine bestätigte 40 %-ige Reduktion der eGFR, ESRD oder den Tod (jegliche sowie die Einzelkomponenten) zu Woche 110 erreichen</u></p> <p><u>Anteil an Patienten, die das CKD-Stadium 4 oder 5 zu Woche 110 erreichen</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl der Studienteilnehmer (N) der FAS-Population • Anzahl bzw. der Anteil an Studienteilnehmern mit Ereignis (n (%)) zum Auswertungszeitpunkt • OR, RR oder RD sowie 95 %-KI und p-Wert (zweiseitiges $\alpha = 0,05$) für den Vergleich zwischen den Behandlungsarmen (binäre Analyse, s. Abschnitt 4.2.5.2.3) <p><u>Zeit bis zum Erreichen einer bestätigten 40 %-igen Reduktion der eGFR, terminale Niereninsuffizienz (ESRD) oder Tod (jegliche sowie die Einzelkomponenten) während der Behandlungsphase</u></p> <p><u>Zeit bis zum Erreichen eines CKD-Stadiums 4 oder 5 während der Behandlungsphase</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl der Studienteilnehmer (N) in der FAS-Population • Studienteilnehmer mit Ereignis (n (%)) • Kaplan-Meier-Analysen und Bestimmung des HR mithilfe eines Cox-Regressionsmodells mit den Faktoren Behandlung, Randomisierungsstrata und Baselinewert als Kovariate analysiert (Ereigniszeitanalyse, siehe Abschnitt 4.2.5.2.3) • Trat bei einem Patienten mehr als eines der Ereignisse ein, so wurde nur das zuerst eingetretene Ereignis in die Analyse einbezogen • Trat kein Ereignis ein, erfolgte eine Zensierung an der letzten dokumentierten unter Behandlung gemäß dem prädefinierten Endpunkt • Die grafische Darstellung erfolgt mithilfe einer Kaplan-Meier Kurve
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Progression der Nierenerkrankung in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
PROTECT	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für die Studie PROTECT wurde das Verzerrungspotenzial auf Studienebene und für den Endpunkt Progression der Nierenerkrankung als niedrig eingestuft.

Verblindung

Bei der Studie PROTECT handelt es sich um eine randomisierte, multizentrische, doppel-verblindete, parallele und aktiv-kontrollierte Phase III-Studie. An die 110-wöchige doppel-verblindete, aktiv-kontrollierte Behandlungsphase in der die Studienmedikation (Sparsentan oder Irbesartan) eingenommen wurde, folgte eine vierwöchige doppel-verblindete Phase, in der die Studienteilnehmer keine Studienmedikation erhielten und zu ihrer ursprünglichen Behandlung vor der Studie zurückwechselten. Nach dem Abschluss dieser Studienphase konnten die Studienteilnehmer in eine bis zu 156-wöchige OLE-Phase übergehen, in welcher alle teilnehmenden Studienteilnehmer Sparsentan erhielten. Die Gesamtstudiendauer konnte somit bis zu 270 Wochen betragen. Die Prüfärzte, das Studienpersonal und die Sponsoren waren hinsichtlich der Zugehörigkeit der Studienteilnehmer zu den Behandlungsgruppen Sparsentan oder der aktiven Kontrolle Irbesartan während der gesamten 114 Wochen verblindet, bevor die Verblindung für die OLE-Phase aufgehoben wurde. Die in diesem Abschnitt dargestellten Ergebnisse beziehen sich ausschließlich auf die doppel-verblindete, aktiv-kontrollierte Behandlungsphase bis Woche 110.

Umsetzung des ITT-Prinzips

Die Erhebung und Analyse der Endpunkte zur Progression der Nierenerkrankung erfolgten auf Grundlage der FAS-Population (Datenschnitt 07.09.2023). Die FAS-Population schließt alle Studienteilnehmer ein, die zu einer Behandlungsgruppe randomisiert wurden und mindestens eine Dosis der Studienmedikation innerhalb der 110-wöchigen, doppel-verblindeten, aktiv-kontrollierten Behandlungsphase erhalten haben. Das bedeutet, dass die Analysen anhand der Randomisierung folgen, unabhängig von der tatsächlichen Behandlung. Das ITT-Prinzip ist somit gewährleistet.

Ergebnisunabhängige Berichterstattung

Es liegen keine Hinweise vor, die gegen eine ergebnisunabhängige Berichterstattung der Analysen sprechen. In den Studienunterlagen präspezifizierte Analysen wurden nach den Vorgaben der Studienprotokolle und statistischen Analysepläne ausgewertet und transparent in den Studienberichten dargestellt. Analysen, die nach den Vorgaben der VerfO des G-BA oder des IQWiG-Methodenpapiers 7.0 post hoc für die Nutzenbewertung durchgeführt wurden, sind nicht in den Studienberichten enthalten (4, 22).

Sonstige endpunktspezifische Aspekte

Es gab keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene beeinflussen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Progression der Nierenerkrankung für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Erreichen einer bestätigten 40 %-igen Reduktion der eGFR, ESRD oder Tod (jegliche sowie die Einzelkomponenten)

Anteil an Patienten, die eine bestätigte 40 %-ige Reduktion der eGFR, terminale Niereninsuffizienz (ESRD) oder Tod zu Woche 110 erreichen

Tabelle 4-31: Ergebnisse für den Endpunkt Anteil an Patienten, die eine bestätigte 40 %-ige Reduktion der eGFR, terminale Niereninsuffizienz (ESRD) oder Tod zu Woche 110 erreichen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PROTECT	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Sparsentan vs. Irbesartan			
		OR [95 %-KI] ^b	RR [95 %-KI] ^b	RD [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c
Jegliche					
Sparsentan	18/202 (8,9)	0,662 [0,351; 1,250]	0,692 [0,392; 1,222]	-4,0 [-10,5; 2,6]	0,236
Irbesartan	26/202 (12,9)				
Bestätigte 40 %-ige Reduktion der eGFR					
Sparsentan	18/202 (8,9)	0,800 [0,415; 1,542]	0,818 [0,453; 1,478]	-2,0 [-8,3; 4,3]	0,618
Irbesartan	22/202 (10,9)				
Terminale Niereninsuffizienz (ESRD)					
Sparsentan	9/202 (4,5)	0,810 [0,328; 1,998]	0,818 [0,347; 1,932]	-1,0 [-5,7; 3,7]	0,819
Irbesartan	11/202 (5,4)				
Tod					
Sparsentan	0/202 (0,0)	0,332 ⁺ [0,013; 8,191]	0,333 ⁺ [0,014; 8,134]	-0,5 [-2,0; 1,0]	1,000
Irbesartan	1/202 (0,5)				

PROTECT	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Sparsentan vs. Irbesartan			
		OR [95 %-KI] ^b	RR [95 %-KI] ^b	RD [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c
a: Analysepopulation: FAS-Population. b: Für OR und RR wird das zweiseitige 95 %-Wald-KI dargestellt, für RD das zweiseitige 95 %-KI nach Newcombe. c: p-Wert berechnet mittels exaktem Fisher's Test. Quelle: (6), Tabelle: PT2GED_FMI0, PT2G_FMI0, PT2E_FMI0, PT2D_FMI0 Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					

Es ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen für den Anteil an Patienten, die eine bestätigte 40 %-ige Reduktion der eGFR, terminale Niereninsuffizienz (ESRD) oder Tod zu Woche 110 erreichen. Für die Einzelkomponenten konnten in den Analysen des Anteils der Patienten, die eine bestätigte 40 %-ige Reduktion der eGFR, terminale Niereninsuffizienz (ESRD) oder Tod zu Woche 110 erreichen, ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede beobachtet werden (Tabelle 4-31).

Zeit bis zum Erreichen einer bestätigten 40 %-igen Reduktion der eGFR, terminalen Niereninsuffizienz (ESRD) oder Tod während der Behandlungsphase

Tabelle 4-32: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zum Erreichen einer bestätigten 40 %-igen Reduktion der eGFR, terminale Niereninsuffizienz (ESRD) oder Tod während der Behandlungsphase aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PROTECT	n/N (%) ^a	Mediane Zeit in Wochen [95 %-KI] ^b	Sparsentan vs. Irbesartan
			HR [95 %-KI] p-Wert ^c
Jegliche			
Sparsentan	18/202 (8,9)	NE [NE; NE]	0,623 [0,340; 1,140] 0,125
Irbesartan	26/202 (12,9)	117,0 [117,0; NE]	
Bestätigte 40 %-ige Reduktion der eGFR			
Sparsentan	18/202 (8,9)	NE [NE; NE]	0,733 [0,391; 1,374] 0,333
Irbesartan	22/202 (10,9)	117,0 [117,0; NE]	
Terminale Niereninsuffizienz (ESRD)			
Sparsentan	9/202 (4,5)	NE [NE; NE]	0,746 [0,309; 1,801] 0,514
Irbesartan	11/202 (5,4)	NE [NE; NE]	

PROTECT	n/N (%) ^a	Mediane Zeit in Wochen [95 %-KI] ^b	Sparsentan vs. Irbesartan
			HR [95 %-KI] p-Wert ^c
Tod			
Sparsentan	0/202 (0,0)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE] NE
Irbesartan	1/202 (0,5)	NE [NE; NE]	
a: Analysepopulation: FAS-Population. b: Darstellung des Medians inkl. 95 %-KI nach Brookmeyer und Crowley. c: HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox-Regressionsmodell mit den Faktoren Behandlung und Randomisierungsstrata. Quelle: (6), Tabellen: PT2GEDT_FMT0, PT2GT_FMT0, PT2ET_FMT0, PT2DT_FMT0 Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

Es ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen für die Zeit bis zum Erreichen einer bestätigten 40 %-igen Reduktion der eGFR, terminaler Niereninsuffizienz (ESRD) oder Tod während der Behandlungsphase. Für die Einzelkomponenten konnten in den Analysen der Zeit bis zum Erreichen einer bestätigten 40 %-igen Reduktion der eGFR, der Zeit bis zum Erreichen einer terminalen Niereninsuffizienz (ESRD) und der Zeit bis zum Tod während der Behandlungsphase ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede beobachtet werden (Tabelle 4-32).

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven befinden sich in Anhang 4-G.

Erreichen des CKD-Stadiums 4 oder 5

Anteil an Patienten, die das CKD-Stadium 4 oder 5 zu Woche 110 erreichen

Tabelle 4-33: Ergebnisse für den Endpunkt Anteil an Patienten, die das CKD-Stadium 4 oder 5 zu Woche 110 erreichen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PROTECT	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Sparsentan vs. Irbesartan			
		OR [95 %-KI] ^b	RR [95 %-KI] ^b	RD [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c
Sparsentan	47/202 (23,3)	0,639 [0,412; 0,992]	0,723 [0,525; 0,996]	-8,9 [-18,1; 0,3]	0,059
Irbesartan	65/202 (32,2)				
a: Analysepopulation: FAS-Population. b: Für OR und RR wird das zweiseitige 95 %-Wald-KI dargestellt, für RD das zweiseitige 95 %-KI nach Newcombe. c: p-Wert berechnet mittels exaktem Fisher's Test. Quelle: (6), Tabelle: PT2CKD_FMI0 Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					

Der Anteil an Patienten, die das CKD-Stadium 4 oder 5 zu Woche 110 erreichen, war im Sparsentan-Arm geringer als im Irbesartan-Arm (23,3 % vs. 32,3 %). Das statistische Signifikanzniveau wurde mit einem p-Wert = 0,059 nur knapp verfehlt (Tabelle 4-33).

Zeit bis zum Erreichen eines CKD-Stadiums 4 oder 5 während der Behandlungsphase

Tabelle 4-34: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zum Erreichen eines CKD-Stadiums 4 oder 5 während der Behandlungsphase aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PROTECT	n/N (%) ^a	Mediane Zeit in Wochen [95 %-KI] ^b	Sparsentan vs. Irbesartan
			HR [95 %-KI] p-Wert ^c
Sparsentan	47/202 (23,3)	NE [NE; NE]	0,666 [0,458; 0,971] 0,034
Irbesartan	65/202 (32,2)	NE [NE; NE]	

a: Analysepopulation: FAS-Population.
b: Darstellung des Medians inkl. 95 %-KI nach Brookmeyer und Crowley.
c: HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox-Regressionsmodell mit den Faktoren Behandlung und Randomisierungsstrata.
Quelle: (6), Tabelle: PT2CKDT_FMT0
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Für das Erreichen eines CKD-Stadiums 4 oder 5 zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Sparsentan (HR: 0,666 [0,458; 0,971]; p = 0,034) während der Behandlungsphase. Im Sparsentan-Arm erreichten 47 Patienten (23,3 %) das CKD-Stadium 4 oder 5 im Vergleich zu 65 Patienten (32,3 %) im Irbesartan-Arm. Der Median wurde in beiden Behandlungsarmen nicht erreicht (Tabelle 4-34).

Die zugehörige Kaplan-Meier-Kurve befindet sich in Anhang 4-G.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wird lediglich eine randomisierte, kontrollierte Studie zur Ableitung des medizinischen Zusatznutzens dargestellt, weshalb eine Meta-Analyse nicht durchführbar ist.

Die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext wird in Abschnitt 4.3.1.2.1 erläutert.

4.3.1.3.1.2.4 Systemische immunsuppressive Therapie

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-35: Operationalisierung der systemischen immunsuppressiven Therapie

Studie	Operationalisierung
PROTECT	<p>Erhebung</p> <p>Die Verwendung von systemischen Immunsuppressiva wurde in der Studie PROTECT anhand der Überprüfung der Begleitmedikation kontinuierlich während der Studie und für bis zu drei Monate vor dem Screening nachermittelt. Hierbei wurden die jeweiligen Indikationen für den Beginn der systemischen immunsuppressiven Medikation (jegliche sowie mit renaler Indikation) betrachtet.</p> <p>Analysesets</p> <ul style="list-style-type: none"> Die Analysen erfolgen auf Basis der FAS-Population Die FAS-Population schließt alle Studienteilnehmer ein, die zu einer Behandlungsgruppe randomisiert wurden und mindestens eine Dosis der randomisierten Therapie eingenommen haben. Die Analyse erfolgte entsprechend der Randomisierung, unabhängig von der tatsächlichen Behandlung. <p>Analysen</p> <ul style="list-style-type: none"> Anteil an Patienten, die eine systemische immunsuppressive Therapie (jegliche sowie mit renaler Indikation) während der Behandlungsphase benötigen Zeit bis zum Beginn einer systemischen immunsuppressiven Therapie (jegliche sowie mit renaler Indikation) während der Behandlungsphase <p>Statistische Methoden</p> <p><u>Anteil an Patienten, die eine systemische immunsuppressive Therapie (jegliche sowie mit renaler Indikation) während der Behandlungsphase benötigen</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Anzahl der Studienteilnehmer (N) der FAS-Population Anzahl bzw. der Anteil an Studienteilnehmern mit Ereignis (n (%)) zum Auswertungszeitpunkt OR, RR oder RD sowie 95 %-KI und p-Wert (zweiseitiges $\alpha = 0,05$) für den Vergleich zwischen den Behandlungsarmen (binäre Analyse, s. Abschnitt 4.2.5.2.3) <p><u>Zeit bis zum Beginn einer systemischen immunsuppressiven Therapie (jegliche sowie mit renaler Indikation) während der Behandlungsphase</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Anzahl der Studienteilnehmer (N) in der FAS-Population Studienteilnehmer mit Ereignis (n (%)) Kaplan-Meier-Analysen und Bestimmung des HR mithilfe eines Cox-Regressionsmodell mit den Faktoren Behandlung, Randomisierungsstrata und Baselinewert als Kovariate analysiert (Ereigniszeitanalyse, siehe Abschnitt 4.2.5.2.3) Trat bei einem Patienten mehr als eines der Ereignisse ein, so wurde nur das zuerst eingetretene Ereignis in die Analyse einbezogen Trat kein Ereignis ein, erfolgte eine Zensurierung an der letzten dokumentierten unter Behandlung gemäß dem prädefinierten Endpunkt Die grafische Darstellung erfolgt mithilfe einer Kaplan-Meier Kurve
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt systemische immunsuppressive Therapie in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
PROTECT	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für die Studie PROTECT wurde das Verzerrungspotenzial auf Studienebene und für den Endpunkt systemische immunsuppressive Therapie als niedrig eingestuft.

Verblindung

Bei der Studie PROTECT handelt es sich um eine randomisierte, multizentrische, doppelt-verblindete, parallele und aktiv-kontrollierte Phase III-Studie. An die 110-wöchige doppelt-verblindete, aktiv-kontrollierte Behandlungsphase in der die Studienmedikation (Sparsentan oder Irbesartan) eingenommen wurde, folgte eine vierwöchige doppelt-verblindete Phase, in der die Studienteilnehmer keine Studienmedikation erhielten und zu ihrer ursprünglichen Behandlung vor der Studie zurückwechselten. Nach dem Abschluss dieser Studienphase konnten die Patienten in eine bis zu 156-wöchige OLE-Phase übergehen, in welcher die Patienten Sparsentan erhielten. Die Gesamtstudiendauer konnte somit bis zu 270 Wochen betragen. Die Prüfarzte, das Studienpersonal und die Sponsoren waren hinsichtlich der Zugehörigkeit der Studienteilnehmer zu den Behandlungsgruppen Sparsentan oder der aktiven Kontrolle Irbesartan während der gesamten 114 Wochen verblindet, bevor die Verblindung für die OLE-Phase aufgehoben wurde. Die in diesem Abschnitt dargestellten Ergebnisse beziehen sich ausschließlich auf die doppelt-verblindete, aktiv-kontrollierte Behandlungsphase bis Woche 110.

Umsetzung des ITT-Prinzips

Die Erhebung und Analyse der Endpunkte zur systemischen immunsuppressiven Therapie erfolgte auf Grundlage der FAS-Population (Datenschnitt 07.09.2023). Die FAS-Population schließt alle Studienteilnehmer ein, die zu einer Behandlungsgruppe randomisiert wurden und mindestens eine Dosis der Studienmedikation innerhalb der 110-wöchigen, doppelt-verblindeten, aktiv-kontrollierten Behandlungsphase erhalten haben. Das bedeutet, dass die Analysen anhand der Randomisierung folgen, unabhängig von der tatsächlichen Behandlung. Das ITT-Prinzip ist somit gewährleistet.

Ergebnisunabhängige Berichterstattung

Es liegen keine Hinweise vor, die gegen eine ergebnisunabhängige Berichterstattung der Analysen sprechen. In den Studienunterlagen präspezifizierte Analysen wurden nach den Vorgaben der Studienprotokolle und statistischen Analysepläne ausgewertet und transparent in den Studienberichten dargestellt. Zusätzlich wurden Analysen, die nach den Vorgaben der Verfo des G-BA oder des IQWiG-Methodenpapiers 7.0 post hoc für die Nutzenbewertung durchgeführt wurden, sind nicht in den Studienberichten enthalten (4, 22).

Sonstige endpunktspezifische Aspekte

Es gab keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene beeinflussen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Immunsuppressive Therapie für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Anteil an Patienten, die eine systemische immunsuppressive Therapie benötigen

Tabelle 4-37: Ergebnisse für den Endpunkt Anteil an Patienten, die eine systemische immunsuppressive Therapie während der Behandlungsphase benötigen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PROTECT	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Sparsentan vs. Irbesartan			
		OR [95 %-KI] ^b	RR [95 %-KI] ^b	RD [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c
Jegliche Immunsuppressiva					
Sparsentan	33/202 (16,3)	0,843 [0,504; 1,408]	0,868 [0,569; 1,327]	-2,5 [-10,4; 5,4]	0,601
Irbesartan	38/202 (18,8)				
Immunsuppressiva mit renaler Indikation					
Sparsentan	6/202 (3,0)	0,356 [0,136; 0,929]	0,375 [0,150; 0,939]	-5,0 [-9,8; -0,1]	0,046
Irbesartan	16/202 (7,9)				
a: Analysepopulation: FAS-Population. b: Für OR und RR wird das zweiseitige 95 %-Wald-KI dargestellt, für RD das zweiseitige 95 %-KI nach Newcombe. c: p-Wert berechnet mittels exaktem Fisher's Test. Quelle: (6), Tabelle: PT2MIS_FMI0, PT2MIK_FMI0 Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					

Es ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen für den Anteil an Patienten, die eine systemische Therapie mit jeglichen Immunsuppressiva während der Behandlungsphase benötigen. Für den Anteil an Patienten, die eine systemische immunsuppressive Therapie mit renaler Indikation während der Behandlungsphase benötigen, zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Sparsentan (RR: 0,375 [0,150; 0,939]; p = 0,046) (Tabelle 4-37).

Zeit bis zum Beginn einer systemischen immunsuppressiven Therapie

Tabelle 4-38: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zum Beginn einer systemischen immunsuppressiven Therapie während der Behandlungsphase aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PROTECT	n/N (%) ^a	Mediane Zeit in Wochen [95 %-KI] ^b	Sparsentan vs. Irbesartan
			HR [95 %-KI] p-Wert ^c
Jegliche Immunsuppressiva			
Sparsentan	33/202 (16,3)	NE [NE; NE]	0,801 [0,502; 1,278] 0,353
Irbesartan	38/202 (18,8)	NE [NE; NE]	
Immunsuppressiva mit renaler Indikation			
Sparsentan	6/202 (3,0)	NE [NE; NE]	0,327 [0,128; 0,836] 0,020
Irbesartan	16/202 (7,9)	NE [NE; NE]	
a: Analysepopulation: FAS-Population. b: Darstellung des Medians inkl. 95 %-KI nach Brookmeyer und Crowley. c: HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox-Regressionsmodell mit den Faktoren Behandlung und Randomisierungsstrata. Quelle: (6), Tabellen: PT2MIST_FMT0, PT2MIKT_FMT0 Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

Es ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen für die Gesamtrate der Zeit bis zum Beginn einer systemischen Therapie mit jeglichen Immunsuppressiva. Für die Zeit bis zum Beginn einer systemischen immunsuppressiven Therapie mit renaler Indikation zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Sparsentan (HR: 0,327 [0,128; 0,836]; p = 0,020). Im Irbesartan-Arm erhielten 16 Patienten (7,9 %) eine systemische immunsuppressive Therapie mit renaler Indikation im Vergleich zu sechs Patienten (3,0 %) im Sparsentan-Arm. Der Median wurde in beiden Behandlungsarmen nicht erreicht (Tabelle 4-38).

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven befinden sich in Anhang 4-G.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wird lediglich eine randomisierte, kontrollierte Studie zur Ableitung des medizinischen Zusatznutzens dargestellt, weshalb eine Meta-Analyse nicht durchführbar ist.

Die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext wird in Abschnitt 4.3.1.2.1 erläutert.

4.3.1.3.1.2.5 Hospitalisierungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-39: Operationalisierung von Hospitalisierungen

Studie	Operationalisierung
PROTECT	<p>Erhebung</p> <p>Für den Endpunkt Hospitalisierungen wurde der Anteil an Patienten mit Hospitalisierungen, die Anzahl an Hospitalisierungen sowie die Dauer der Hospitalisierungen erhoben. Die Auswertung erfolgte hierbei differenziert nach jeglichem Grund (jegliche) sowie aufgrund von nierenbezogenen Erkrankungen (nierenbedingt). Der Anteil an Patienten mit Hospitalisierungen wurde post hoc analysiert.</p> <p>Analysesets</p> <ul style="list-style-type: none"> Die Analysen erfolgen auf Basis der FAS-Population Die FAS-Population schließt alle Studienteilnehmer ein, die zu einer Behandlungsgruppe randomisiert wurden und mindestens eine Dosis der randomisierten Therapie eingenommen haben. Die Analyse erfolgte entsprechend der Randomisierung, unabhängig von der tatsächlichen Behandlung. <p>Analysen</p> <ul style="list-style-type: none"> Anteil an Patienten mit Hospitalisierungen (jegliche sowie nierenbedingt) während der Behandlungsphase Anzahl an Hospitalisierungen (jegliche sowie nierenbedingt) während der Behandlungsphase Dauer der Hospitalisierungen (jegliche sowie nierenbedingt) während der Behandlungsphase <p>Statistische Methoden</p> <p><u>Anteil an Patienten mit Hospitalisierungen (jegliche sowie nierenbedingt) während der Behandlungsphase</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Anzahl der Studienteilnehmer (N) in der FAS-Population Anzahl bzw. der Anteil an Studienteilnehmern mit Ereignis (n (%)) zum Auswertungszeitpunkt OR, RR oder RD sowie 95 %-KI und p-Wert (zweiseitiges $\alpha = 0,05$) für den Vergleich zwischen den Behandlungsarmen (binäre Analyse, s. Abschnitt 4.2.5.2.3) <p><u>Anzahl an Hospitalisierungen (jegliche sowie nierenbedingt) während der Behandlungsphase</u></p> <p><u>Dauer der Hospitalisierungen (jegliche sowie nierenbedingt) während der Behandlungsphase</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Anzahl der Studienteilnehmer (N) in der FAS-Population Anzahl bzw. der Anteil der in die Analyse einbezogenen Studienteilnehmer (n (%)) (d. h. mit Daten nach der Baseline) MW (SD) zum Auswertungszeitpunkt (für die Dauer der Hospitalisierungen) Zeit des Risikos in Jahren und Anzahl an Ereignissen

Studie	Operationalisierung
	<ul style="list-style-type: none"> Rate-Ratio auf der Basis eines negativen binomialen Regressionsmodells mit den Faktoren, Behandlung, Randomisierungstrata und logarithmierter Behandlungsdauer als Offset berechnet wurde (s. Abschnitt 4.2.5.2.3)
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Hospitalisierungen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunktherheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
PROTECT	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für die Studie PROTECT wurde das Verzerrungspotenzial auf Studienebene und für den Endpunkt Hospitalisierungen als niedrig eingestuft.

Verblindung

Bei der Studie PROTECT handelt es sich um eine randomisierte, multizentrische, doppel-verblindete, parallele und aktiv-kontrollierte Phase III-Studie. An die 110-wöchige doppel-verblindete, aktiv-kontrollierte Behandlungsphase in der die Studienmedikation (Sparsentan oder Irbesartan) eingenommen wurde, folgte eine vierwöchige doppel-verblindete Phase, in der die Studienteilnehmer keine Studienmedikation erhielten und zu ihrer ursprünglichen Behandlung vor der Studie zurückwechselten. Nach dem Abschluss dieser Studienphase konnten die Studienteilnehmer in eine bis zu 156-wöchige OLE-Phase übergehen, in welcher alle teilnehmenden Studienteilnehmer Sparsentan erhielten. Die Gesamtstudiendauer konnte somit bis zu 270 Wochen betragen. Die Prüfarzte, das Studienpersonal und die Sponsoren waren hinsichtlich der Zugehörigkeit der Studienteilnehmer zu den Behandlungsgruppen Sparsentan oder der aktiven Kontrolle Irbesartan während der gesamten 114 Wochen verblindet, bevor die Verblindung für die OLE-Phase aufgehoben wurde. Die in diesem Abschnitt dargestellten Ergebnisse beziehen sich ausschließlich auf die doppel-verblindete, aktiv-kontrollierte Behandlungsphase bis Woche 110.

Umsetzung des ITT-Prinzips

Die Erhebung und Analyse der Endpunkte zu Hospitalisierungen erfolgte auf Grundlage der FAS-Population (Datenschnitt 07.09.2023). Die FAS-Population schließt alle Studienteilnehmer ein, die zu einer Behandlungsgruppe randomisiert wurden und mindestens eine Dosis der Studienmedikation innerhalb der 110-wöchigen, doppelt-verblindeten, aktiv-kontrollierten Behandlungsphase erhalten haben. Das bedeutet, dass die Analysen anhand der Randomisierung folgen, unabhängig von der tatsächlichen Behandlung. Das ITT-Prinzip ist somit gewährleistet.

Ergebnisunabhängige Berichterstattung

Es liegen keine Hinweise vor, die gegen eine ergebnisunabhängige Berichterstattung der Analysen sprechen. In den Studienunterlagen präspezifizierte Analysen wurden nach den Vorgaben der Studienprotokolle und statistischen Analysepläne ausgewertet und transparent in den Studienberichten dargestellt. Analysen, die nach den Vorgaben der Verfo des G-BA oder des IQWiG-Methodenpapiers 7.0 post hoc für die Nutzenbewertung durchgeführt wurden, sind nicht in den Studienberichten enthalten (4, 22).

Sonstige endpunktspezifische Aspekte

Es gab keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene beeinflussen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Hospitalisierungen für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Anteil an Patienten mit Hospitalisierungen

Tabelle 4-41: Ergebnisse für den Endpunkt Anteil an Patienten mit Hospitalisierungen während der Behandlungsphase aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PROTECT	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Sparsentan vs. Irbesartan			p-Wert ^c
		OR [95 %-KI] ^b	RR [95 %-KI] ^b	RD [95 %-KI] ^b	
Jegliche Hospitalisierungen					
Sparsentan	39/202 (19,3)	1,067 [0,648; 1,758]	1,054 [0,703; 1,581]	1,0 [-7,1; 9,1]	0,899
Irbesartan	37/202 (18,3)				
Nierenbedingte Hospitalisierungen					
Sparsentan	13/202 (6,4)	1,000 [0,452; 2,214]	1,000 [0,475; 2,104]	0,0 [-5,3; 5,3]	1,000
Irbesartan	13/202 (6,4)				
<p>a: Analysepopulation: FAS-Population. b: Für OR und RR wird das zweiseitige 95 %-Wald-KI dargestellt, für RD das zweiseitige 95 %-KI nach Newcombe. c: p-Wert berechnet mittels exaktem Fisher's Test. Quelle: (6), Tabellen: PT2HOS_FMI0, PT2HOK_FMI0 Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>					

Es ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen für den Anteil an Patienten mit Hospitalisierungen während der Behandlungsphase (Tabelle 4-41).

Anzahl an Hospitalisierungen

Tabelle 4-42: Ergebnisse für den Endpunkt Anzahl an Hospitalisierungen während der Behandlungsphase aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PROTECT	n/N (%) ^a	Kumulierte Behandlungszeit (Jahre)	Anzahl an Ereignissen	Ereignisrate der Hospitalisierungen pro Jahr ^b	Rate-Ratio [95 %-KI] p-Wert ^b
Jegliche Hospitalisierungen					
Sparsentan	202/202 (100,0)	443,8	45	0,10	0,904 [0,576; 1,419] 0,660
Irbesartan	202/202 (100,0)	437,2	49	0,11	
Nierenbedingte Hospitalisierungen					
Sparsentan	202/202 (100,0)	443,8	14	0,03	0,878 [0,400; 1,926] 0,745
Irbesartan	202/202 (100,0)	437,2	16	0,04	
a: Analysepopulation: FAS-Population. b: Die Ereignisrate pro Behandlungsgruppe wird zusammen mit dem 95 %-KI und dem p-Wert für das Rate-Ratio angegeben, das anhand eines negativen binomialen Regressionsmodells mit den Faktoren, Behandlung, Randomisierungsstrata und logarithmierter Behandlungsdauer als Offset berechnet wurde. Quelle: (6), Tabellen: PT2HNS_FMN0, PT2HNC_FMN0 Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					

Es ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen für die Anzahl an Hospitalisierungen während der Behandlungsphase (Tabelle 4-42).

Dauer der Hospitalisierungen

Tabelle 4-43: Ergebnisse für den Endpunkt Dauer der Hospitalisierungen während der Behandlungsphase aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PROTECT	n/N (%) ^a	MW (SD) (Tagen)	Zeit des Risikos (Jahren)	Anzahl an Ereignissen	Ereignisrate der Hospitalisierungsdauer ^b	Rate-Ratio [95 %-KI] p-Wert ^b
Jegliche Hospitalisierungen						
Sparsentan	202/202 (100,0)	1,38 (4,77)	443,8	278	0,63	0,740 [0,322; 1,702] 0,479
Irbesartan	202/202 (100,0)	2,12 (9,56)	437,2	428	0,98	
Nierenbedingte Hospitalisierungen						
Sparsentan	202/202 (100,0)	0,43 (2,78)	443,8	86	0,19	1,215 [0,271; 5,447] 0,800
Irbesartan	202/202 (100,0)	0,61 (2,72)	437,2	123	0,28	
<p>a: Analysepopulation: FAS-Population. b: Die Ereignisrate pro Behandlungsgruppe wird zusammen mit dem 95 %-KI und dem p-Wert für das Rate-Ratio angegeben, das anhand eines negativen binomialen Regressionsmodells mit den Faktoren, Behandlung, Randomisierungsstrata und logarithmierter Behandlungsdauer als Offset berechnet wurde. Quelle: (6), Tabellen: PT2HDS_FMN0, PT2HDS_FMB0, PT2HDK_FMN0, PT2HDK_FMB0 Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>						

Es ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen für die Dauer der Hospitalisierungen während der Behandlungsphase (Tabelle 4-43).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wird lediglich eine randomisierte, kontrollierte Studie zur Ableitung des medizinischen Zusatznutzens dargestellt, weshalb eine Meta-Analyse nicht durchführbar ist.

Die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext wird in Abschnitt 4.3.1.2.1 erläutert.

4.3.1.3.1.2.6 Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustands gemessen anhand der EQ-5D VAS

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-44: Operationalisierung der Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes, gemessen anhand der EQ-5D VAS

Studie	Operationalisierung
PROTECT	<p>Erhebung</p> <p>Die EQ-5D VAS ist die visuelle Analogskala des EQ-5D, einem krankheitsübergreifenden, etablierten und häufig verwendeten Prüfinstrument zur standardisierten, indikationsunabhängigen Erhebung des selbstberichteten Gesundheitszustandes erwachsener Patienten (40). Das Messinstrument nutzt eine Skala im Wertebereich von null (denkbar schlechtester Gesundheitszustand) bis 100 (denkbar bester Gesundheitszustand) (40, 44). In der Studie PROTECT erfolgte die Erhebung des Gesundheitszustandes mittels der EQ-5D VAS erstmalig bei der Randomisierung und im Verlauf ab Visite 7 bei jeder zweiten Visite jeweils vor Beginn der weiteren Untersuchungen. Wurden die Fragebögen bei Randomisierung nicht vollständig ausgefüllt, so wurden die Fragebögen für die Analysen insgesamt ausgeschlossen.</p> <p>Analysesets</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Analysen erfolgen auf Basis der FAS-Population • Die FAS-Population schließt alle Studienteilnehmer ein, die zu einer Behandlungsgruppe randomisiert wurden und mindestens eine Dosis der randomisierten Therapie eingenommen haben. Die Analyse erfolgte entsprechend der Randomisierung, unabhängig von der tatsächlichen Behandlung. <p>Analysen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zeit bis zur Verbesserung/Verschlechterung der Skalenspannweite der EQ-5D VAS um ≥ 15 % während der Behandlungsphase: MID ≥ 15 Punkte • Mittlere Veränderung der EQ-5D VAS von Baseline bis Woche 110 (ergänzende Darstellung in Anhang 4-G) <p>Statistische Methoden</p> <p><u>Zeit bis zur Verbesserung/Verschlechterung der Skalenspannweite der EQ-5D VAS um 15 Punkte während der Behandlungsphase</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl der Studienteilnehmer (N) in der FAS-Population • Studienteilnehmer mit Ereignis (n (%)) • Kaplan-Meier-Analysen und Bestimmung des HR mithilfe eines Cox-Regressionsmodell mit den Faktoren Behandlung, Randomisierungsstrata und Baselinewert als Kovariate analysiert (Ereigniszeitanalyse, siehe Abschnitt 4.2.5.2.3) • Trat bei einem Patienten mehr als eines der Ereignisse ein, so wurde nur das zuerst eingetretene Ereignis in die Analyse einbezogen • Trat kein Ereignis ein, erfolgte eine Zensurierung an der letzten dokumentierten Visite der doppelt-verblindeten, aktiv-kontrollierten Behandlungsphase mit einem vorhandenen Wert • Die grafische Darstellung erfolgt mithilfe einer Kaplan-Meier Kurve <p><u>Weitere Analysen</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Für die Bewertung der Aussagekraft der Analysen wurden die Rücklaufquoten des Fragebogens bestimmt. Die Rücklaufquote wurde berechnet aus der Anzahl der Patienten, für die ein ausgefüllter EQ-5D VAS Wert vorlag, geteilt durch Anzahl an Patienten zum jeweiligen Messzeitpunkt.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-45: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes, gemessen anhand der EQ-5D VAS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
PROTECT	niedrig	ja	ja	ja	nein	hoch
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für die Studie PROTECT wurde das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig und für die Endpunkte zur Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes, gemessen anhand der EQ-5D VAS als hoch eingestuft.

Verblindung

Bei der Studie PROTECT handelt es sich um eine randomisierte, multizentrische, doppelt-verblindete, parallele und aktiv-kontrollierte Phase III-Studie. An die 110-wöchige doppelt-verblindete, aktiv-kontrollierte Behandlungsphase in der die Studienmedikation (Sparsentan oder Irbesartan) eingenommen wurde, folgte eine vierwöchige doppelt-verblindete Phase, in der die Studienteilnehmer keine Studienmedikation erhielten und zu ihrer ursprünglichen Behandlung vor der Studie zurückwechselten. Nach dem Abschluss dieser Studienphase konnten die Studienteilnehmer in eine bis zu 156-wöchige OLE-Phase übergehen, in welcher alle teilnehmenden Studienteilnehmer Sparsentan erhielten. Die Gesamtstudiendauer konnte somit bis zu 270 Wochen betragen. Die Prüfarzte, das Studienpersonal und die Sponsoren waren hinsichtlich der Zugehörigkeit der Studienteilnehmer zu den Behandlungsgruppen Sparsentan oder der aktiven Kontrolle Irbesartan während der gesamten 114 Wochen verblindet, bevor die Verblindung für die OLE-Phase aufgehoben wurde. Die in diesem Abschnitt dargestellten Ergebnisse beziehen sich ausschließlich auf die doppelt-verblindete, aktiv-kontrollierte Behandlungsphase bis Woche 110.

Umsetzung des ITT-Prinzips

Die Erhebung und Analyse der Endpunkte zur Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes, gemessen anhand der EQ-5D VAS, erfolgte auf Grundlage der FAS-Population (Datenschnitt 07.09.2023). Die FAS-Population schließt alle Studienteilnehmer ein, die zu einer Behandlungsgruppe randomisiert wurden und mindestens eine Dosis der Studienmedikation innerhalb der 110-wöchigen, doppelt-verblindeten, aktiv-kontrollierten Behandlungsphase erhalten haben. Das bedeutet, dass die Analysen anhand der Randomisierung folgen, unabhängig von der tatsächlichen Behandlung. Das ITT-Prinzip ist somit gewährleistet.

Ergebnisunabhängige Berichterstattung

Es liegen keine Hinweise vor, die gegen eine ergebnisunabhängige Berichterstattung der Analysen sprechen. In den Studienunterlagen präspezifizierte Analysen wurden nach den Vorgaben der Studienprotokolle und statistischen Analysepläne ausgewertet und transparent in den Studienberichten dargestellt. Zusätzlich wurden die vom G-BA geforderten Responderanalysen nachträglich definiert und ausgewertet. Diese Analysen sind nicht im Studienbericht enthalten.

Sonstige endpunktspezifische Aspekte

Die Rücklaufquoten bezogen auf die FAS-Population lagen zu Baseline und Woche 24 in beiden Studienarmen über den gemäß des Methodenpapiers des IQWiG geforderten 70 % (22). Bereits ab Woche 48 fiel die Rücklaufquote im Irbesartan-Arm unter 70 %, während die Rücklaufquote im Sparsentan-Arm zu allen erhobenen Zeitpunkten bei über 70 % lag (Tabelle 4-46). Aufgrund der Unterschreitung der geforderten Rücklaufquoten von mindestens 70 % liegen sonstige verzerrende endpunktspezifische Aspekte vor, die ein erhöhtes Verzerrungspotenzial bedingen.

Tabelle 4-46: Rücklaufquoten der EQ-5D VAS

PROTECT				
	Rücklaufquoten ^a ITT-Population			
Zeitpunkt	Sparsentan		Irbesartan	
	Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population			
	202		202	
	Anzahl Fragebögen			
	Erwartet N	Erhalten n (%)	Erwartet N	Erhalten n (%)
Baseline	202	191 (94,6)	202	184 (91,1)
Woche 24	202	164 (81,2)	202	143 (70,8)
Woche 48	202	168 (83,2)	202	132 (65,3)
Woche 70	202	166 (82,2)	202	136 (67,3)
Woche 94	202	156 (77,2)	202	136 (67,3)
Woche 110	202	152 (75,2)	202	121 (59,9)

a: Die Rücklaufquote wurde berechnet aus der Anzahl der Patienten, für die ein auswertbarer EQ-5D-VAS vorlag, geteilt durch die Anzahl an Patienten zum jeweiligen Messzeitpunkt.
Quelle: (6), Tabellen: PT2VSC_FMH0
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Zeit bis zur klinisch relevanten Verbesserung bzw. Verschlechterung der EQ-5D VAS

Tabelle 4-47: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur klinisch relevanten Verbesserung der EQ-5D VAS während der Behandlungsphase aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PROTECT	n/N (%) ^a	Mediane Zeit in Wochen [95 %-KI] ^b	Sparsentan vs. Irbesartan
			HR [95 %-KI] p-Wert ^c
EQ-5D VAS (Verbesserung um \geq 15 Punkte)			
Sparsentan	45/202 (22,3)	NE [NE; NE]	0,996 [0,650; 1,528] 0,987
Irbesartan	43/202 (21,2)	117,1 [117,1; NE]	
a: Analysepopulation: FAS-Population. b: Darstellung des Medians inkl. 95 %-KI nach Brookmeyer und Crowley. c: HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox-Regressionsmodell mit den Faktoren Behandlung, Randomisierungsstrata und Baselinewert als Kovariate. Quelle: (6), Tabellen: PT2VSIT_FMT0 Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

Es ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen für die Zeit bis zur klinisch relevanten Verbesserung der EQ-5D VAS während der Behandlungsphase (Tabelle 4-47).

Die zugehörige Kaplan-Meier-Kurve befindet sich in Anhang 4-G.

Tabelle 4-48: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der EQ-5D VAS während der Behandlungsphase aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PROTECT	n/N (%) ^a	Mediane Zeit in Wochen [95 %-KI] ^b	Sparsentan vs. Irbesartan
			HR [95 %-KI] p-Wert ^c
EQ-5D VAS (Verschlechterung um \geq 15 Punkte)			
Sparsentan	49/202 (24,3)	NE [NE; NE]	1,330 [0,850; 2,081] 0,212
Irbesartan	32/202 (15,8)	118,1 [NE; NE]	
a: Analysepopulation: FAS-Population. b: Darstellung des Medians inkl. 95 %-KI nach Brookmeyer und Crowley. c: HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox-Regressionsmodell mit den Faktoren Behandlung, Randomisierungsstrata und Baselinewert als Kovariate. Quelle: (6), Tabellen: PT2VSDT_FMT0 Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

Es ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen für die Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der EQ-5D VAS während der Behandlungsphase (Tabelle 4-48).

Die zugehörige Kaplan-Meier-Kurve befindet sich in Anhang 4-G.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wird lediglich eine randomisierte, kontrollierte Studie zur Ableitung des medizinischen Zusatznutzens dargestellt, weshalb eine Meta-Analyse nicht durchführbar ist.

Die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext wird in Abschnitt 4.3.1.2.1 erläutert.

4.3.1.3.1.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT

4.3.1.3.1.3.1 Veränderung der krankheitsspezifischen Lebensqualität, gemessen anhand des KDQOL-36 Fragebogens

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-49: Operationalisierung der Veränderung der krankheitsspezifischen Lebensqualität, gemessen anhand des KDQOL-36 Fragebogens

Studie	Operationalisierung
PROTECT	<p>Erhebung</p> <p>Der Endpunkt Veränderung der krankheitsspezifischen Lebensqualität wurde anhand des KDQOL-36 Fragebogens ermittelt, welcher ein validiertes Messinstrument zur Erhebung der krankheitsspezifischen Lebensqualität bei Patienten mit Niereninsuffizienz darstellt. Der KDQOL-36 Fragebogen besteht aus dem generischen Kernfragebogen SF-12 v2 sowie nieren-spezifischen Domänen des KDQOL-SF v1.3. Die Fragen decken die Krankheitslast durch die Nierenerkrankung, die Symptome/Probleme mit der Nierenerkrankung, die Auswirkungen der Nierenerkrankung sowie die physische (PCS) und mentale (MCS) Komponente ab.</p> <p>Die Patienten können in den Auswahllisten die jeweilige Ausprägung wählen bzw. die Fragen mit Ja/Nein beantworten. Zur Erfassung der PCS und MCS werden die Fragen 1 bis 12 rekodiert, auf eine Skala von 0 bis 100 transformiert und in eine normorientierte Bewertung umgewandelt. Für die Bewertung der Fragen 13 bis 36 werden die Antworten jeder Subskala in Summenwerte von 0 bis 100 transformiert. Insgesamt implizieren höhere Werte dabei eine bessere Lebensqualität im Hinblick auf die Niereninsuffizienz.</p> <p>Die MIDs der jeweiligen Subskalen des KDQOL-36 zur Zeit bis zur Verbesserung/Verschlechterung entsprechen den Skalenspannweiten von $\geq 15\%$ und erfüllen damit die Kriterien des IQWiG an geeignete und somit relevante Responsekriterien bei der Auswertung von stetigen Variablen.</p> <p>In der Studie PROTECT wurde die Lebensqualität anhand des Fragebogens erstmalig bei der Randomisierung und im Verlauf ab Visite 7 bei jeder zweiten Visite jeweils vor Beginn der weiteren Untersuchungen ermittelt. Lag zu Baseline kein ausgefüllter Fragebogen vor, so wurden die Fragebögen für die Analysen insgesamt ausgeschlossen.</p> <p>Analysesets</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Analysen erfolgen auf Basis der FAS-Population • Die FAS-Population schließt alle Studienteilnehmer ein, die zu einer Behandlungsgruppe randomisiert wurden und mindestens eine Dosis der randomisierten Therapie eingenommen haben. Die Analyse erfolgte entsprechend der Randomisierung, unabhängig von der tatsächlichen Behandlung. <p>Analysen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zeit bis zur Verbesserung/Verschlechterung der Skalenspannweite des KDQOL-36 um $\geq 15\%$ für jede Subskala während der Behandlungsphase <ul style="list-style-type: none"> ○ Krankheitslast durch die Nierenerkrankung: MID ≥ 15 Punkte ○ Symptome/Probleme mit der Nierenerkrankung: MID ≥ 15 Punkte ○ Auswirkungen der Nierenerkrankungen: MID ≥ 15 Punkte ○ Physische Subskala des SF-12 (PCS): MID $\geq 8,4$ Punkte ○ Mentale Subskala des SF-12 (MCS): MID ≥ 9 Punkte • Mittlere Veränderung des KDQOL-36, für jede Subskala, von Baseline bis Woche 110 (ergänzende Darstellung in Anhang 4-G)

Studie	Operationalisierung
	<p>Statistische Methoden</p> <p><u>Zeit bis zur Verbesserung/Verschlechterung der Skalenspannweite um $\geq 15\%$ für jede Subskala während der Behandlungsphase</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl der Studienteilnehmer (N) in der FAS-Population • Studienteilnehmer mit Ereignis (n (%)) • Kaplan-Meier-Analysen und Bestimmung des HR mithilfe eines Cox-Regressionsmodell mit den Faktoren Behandlung, Randomisierungsstrata und Baselinewert als Kovariate analysiert (Ereigniszeitanalyse, siehe Abschnitt 4.2.5.2.3) • Trat bei einem Patienten mehr als eines der Ereignisse ein, so wurde nur das zuerst eingetretene Ereignis in die Analyse einbezogen • Trat kein Ereignis ein, erfolgte eine Zensurierung an der letzten dokumentierten Visite der doppelt-verblindeten, aktiv-kontrollierten Behandlungsphase mit einem vorhandenen Wert • Die grafische Darstellung erfolgt mithilfe einer Kaplan-Meier Kurve <p><u>Weitere Analysen</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Für die Bewertung der Aussagekraft der Analysen wurden die Rücklaufquoten des Fragebogens bestimmt. Die Rücklaufquote wurde berechnet aus der Anzahl der Patienten, für die ein ausgefüllter KDQOL-36 Fragebogen der Subskalen Krankheitslast durch die Nierenerkrankung, Symptome/Probleme mit der Nierenerkrankung sowie Auswirkungen der Nierenerkrankungen vorlag, geteilt durch die Anzahl an Patienten zum jeweiligen Messzeitpunkt. Für den SF-12 (Subskalen PCS und MCS) wurden die Rücklaufquoten separat nach dem gleichen Schema berechnet.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-50: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Veränderung der krankheitsspezifischen Lebensqualität, gemessen anhand des KDQOL-36 Fragebogens in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
PROTECT	niedrig	ja	ja	ja	nein	hoch
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für die Studie PROTECT wurde das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig und für den Endpunkt Veränderung der krankheitsspezifischen Lebensqualität, gemessen anhand des KDQOL-36 Fragebogens als hoch eingestuft.

Verblindung

Bei der Studie PROTECT handelt es sich um eine randomisierte, multizentrische, doppel-verblindete, parallele und aktiv-kontrollierte Phase III-Studie. An die 110-wöchige doppel-verblindete, aktiv-kontrollierte Behandlungsphase in der die Studienmedikation (Sparsentan oder Irbesartan) eingenommen wurde, folgte eine vierwöchige doppel-verblindete Phase, in der die Studienteilnehmer keine Studienmedikation erhielten und zu ihrer ursprünglichen Behandlung vor der Studie zurückwechselten. Nach dem Abschluss dieser Studienphase konnten die Studienteilnehmer in eine bis zu 156-wöchige OLE-Phase übergehen, in welcher alle teilnehmenden Studienteilnehmer Sparsentan erhielten. Die Gesamtstudiendauer konnte somit bis zu 270 Wochen betragen. Die Prüfer, das Studienpersonal und die Sponsoren waren hinsichtlich der Zugehörigkeit der Studienteilnehmer zu den Behandlungsgruppen Sparsentan oder der aktiven Kontrolle Irbesartan während der gesamten 114 Wochen verblindet, bevor die Verblindung für die OLE-Phase aufgehoben wurde. Die in diesem Abschnitt dargestellten Ergebnisse beziehen sich ausschließlich auf die doppel-verblindete, aktiv-kontrollierte Behandlungsphase bis Woche 110.

Umsetzung des ITT-Prinzips

Die Erhebung und Analyse des Endpunktes EQ-5D VAS erfolgte auf der FAS-Population (Datenschnitt 07.09.2023). Die FAS-Population schließt alle Studienteilnehmer ein, die zu einer Behandlungsgruppe randomisiert wurden und mindestens eine Dosis der Studienmedikation innerhalb der 110-wöchigen, doppel-verblindeten, aktiv-kontrollierten Behandlungsphase erhalten haben. Das bedeutet, dass die Analysen anhand der Randomisierung folgen, unabhängig von der tatsächlichen Behandlung. Das ITT-Prinzip ist somit gewährleistet.

Ergebnisunabhängige Berichterstattung

Es liegen keine Hinweise vor, die gegen eine ergebnisunabhängige Berichterstattung der Analysen sprechen. In den Studienunterlagen präspezifizierte Analysen wurden nach den Vorgaben der Studienprotokolle und statistischen Analysepläne ausgewertet und transparent in den Studienberichten dargestellt. Zusätzlich wurden die vom G-BA geforderten Responderanalysen nachträglich definiert und ausgewertet. Diese Analysen sind nicht im Studienbericht enthalten.

Sonstige endpunktspezifische Aspekte

Die Rücklaufquoten bezogen auf die FAS-Population lagen zu Baseline und Woche 24 in beiden Studienarmen über den gemäß des Methodenpapiers des IQWiG geforderten 70 % (22). Ab Woche 24 fiel die Rücklaufquote im Irbesartan-Arm unter 70 %, während die Rücklaufquote im Sparsentan-Arm zu allen erhobenen Zeitpunkten bei über 70 % lag (Tabelle 4-51, Tabelle 4-52). Aufgrund der Unterschreitung der geforderten Rücklaufquoten von mindestens 70 % liegen sonstige verzerrende endpunktspezifische Aspekte vor, die ein erhöhtes Verzerrungspotenzial bedingen.

Tabelle 4-51: Rücklaufquoten für die Subskalen Krankheitslast durch die Nierenerkrankung, Symptome/Probleme mit der Nierenerkrankung sowie Auswirkungen der Nierenerkrankungen des KDQOL-36 Fragebogens

PROTECT				
	Rücklaufquoten ^a FAS-Population			
Zeitpunkt	Sparsentan		Irbesartan	
	Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population			
	202		202	
	Anzahl Fragebögen			
	Erwartet N	Erhalten n (%)	Erwartet N	Erhalten n (%)
Baseline	202	187 (92,6)	202	182 (90,1)
Woche 24	202	157 (77,7)	202	131 (64,9)
Woche 48	202	162 (80,2)	202	124 (61,4)
Woche 70	202	160 (79,2)	202	130 (64,4)
Woche 94	202	151 (74,8)	202	130 (64,4)
Woche 110	202	149 (73,8)	202	121 (59,9)

a: Die Rücklaufquote wurde berechnet aus der Anzahl der Patienten, für die eine auswertbare Subskala vorlag, geteilt durch die Anzahl an Patienten zum jeweiligen Messzeitpunkt.
Quelle: (6), Tabellen: PT2KBUC_FMH0, PT2KEFC_FMH0, PT2KSYC_FMH0
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Tabelle 4-52: Rücklaufquoten für die Subskalen PCS und MCS des KDQOL-36 Fragebogens

PROTECT				
	Rücklaufquoten ^a FAS-Population			
Zeitpunkt	Sparsentan		Irbesartan	
	Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population			
	202		202	
	Anzahl Fragebögen			
	Erwartet N	Erhalten n (%)	Erwartet N	Erhalten n (%)
Baseline	202	188 (93,1)	202	183 (90,6)
Woche 24	202	159 (78,7)	202	138 (68,3)
Woche 48	202	165 (81,7)	202	127 (62,9)
Woche 70	202	163 (80,7)	202	135 (66,8)
Woche 94	202	155 (76,7)	202	133 (65,8)
Woche 110	202	150 (74,3)	202	121 (59,9)

a: Die Rücklaufquote wurde berechnet aus der Anzahl der Patienten, für die ein auswertbarer PCS- und MCS-Wert vorlag, geteilt durch die Anzahl an Patienten zum jeweiligen Messzeitpunkt.
Quelle: (6), Tabellen: PT2KMSC_FMH0, PT2KPSC_FMH0
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung der krankheitsspezifischen Lebensqualität, gemessen anhand des KDQOL-36 Fragebogens für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Zeit bis zur klinisch relevanten Verbesserung bzw. Verschlechterung des KDQOL-36 Fragebogens

Tabelle 4-53: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur klinisch relevanten Verbesserung des KDQOL-36 Fragebogens während der Behandlungsphase aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PROTECT	n/N (%) ^a	Mediane Zeit in Wochen [95 %-KI] ^b	Sparsentan vs. Irbesartan
			HR [95 %-KI] p-Wert ^c
Krankheitslast durch die Nierenerkrankung (Verbesserung um ≥ 15 Punkte)			
Sparsentan	82/202 (40,6)	NE [NE; NE]	1,387 [0,968; 1,989] 0,075
Irbesartan	49/202 (24,3)	NE [NE; NE]	
Symptome/Probleme mit der Nierenerkrankung (Verbesserung um ≥ 15 Punkte)			
Sparsentan	20/202 (9,9)	NE [NE; NE]	1,236 [0,569; 2,681] 0,593
Irbesartan	13/202 (6,4)	NE [NE; NE]	
Auswirkungen der Nierenerkrankung (Verbesserung um ≥ 15 Punkte)			
Sparsentan	35/202 (17,3)	NE [NE; NE]	1,367 [0,788; 2,374] 0,266
Irbesartan	22/202 (10,9)	NE [NE; NE]	
Physische Subskala des SF-12 (PCS) (Verbesserung um ≥ 8,4 Punkte)			
Sparsentan	32/202 (15,8)	NE [NE; NE]	1,046 [0,600; 1,823] 0,874
Irbesartan	24/202 (11,9)	117,0 [117,0; NE]	
Mentale Subskala des SF-12 (MCS) (Verbesserung um ≥ 9 Punkte)			
Sparsentan	51/202 (25,2)	NE [NE; NE]	1,898 [1,170; 3,078] 0,009
Irbesartan	25/202 (12,4)	NE [NE; NE]	
<p>a: Analysepopulation: FAS-Population. b: Darstellung des Medians inkl. 95 %-KI nach Brookmeyer und Crowley. c: HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox-Regressionsmodell mit den Faktoren Behandlung, Randomisierungsstrata und Baselinewert als Kovariate. Quelle: (6), Tabellen: PT2KBUIT_FMT0, PT2KSYIT_FMT0, PT2KEFIT_FMT0, PT2KPSIT_FMT0, PT2KMSIT_FMT0 Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>			

Für die Zeit bis zur klinisch relevanten Verbesserung des KDQOL-36 Fragebogens zeigte sich nur für die Subskala MCS ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen während der Behandlungsphase. Dieser Behandlungseffekt war zugunsten von Sparsentan (HR: 1,898 [1,170; 3,078]; $p = 0,009$). Im Sparsentan-Arm erreichten während der Behandlungsphase 51 Patienten (25,2 %) eine klinisch relevante Verbesserung des MCS im Vergleich zu 25 Patienten (12,4 %) im Irbesartan-Arm. Der Median wurde in beiden Behandlungsarmen nicht erreicht (Tabelle 4-53).

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven befinden sich in Anhang 4-G.

Tabelle 4-54: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung des KDQOL-36 Fragebogens während der Behandlungsphase aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PROTECT	n/N (%) ^a	Mediane Zeit in Wochen [95 %-KI] ^b	Sparsentan vs. Irbesartan
			HR [95 %-KI] p-Wert ^c
Krankheitslast durch die Nierenerkrankung (Verschlechterung um ≥ 15 Punkte)			
Sparsentan	49/202 (24,3)	NE [NE; NE]	0,661 [0,453; 0,963] 0,031
Irbesartan	65/202 (32,2)	116,0 [114,1; NE]	
Symptome/Probleme mit der Nierenerkrankung (Verschlechterung um ≥ 15 Punkte)			
Sparsentan	45/202 (22,3)	NE [NE; NE]	1,147 [0,731; 1,799] 0,550
Irbesartan	33/202 (16,3)	NE [NE; NE]	
Auswirkungen der Nierenerkrankung (Verschlechterung um ≥ 15 Punkte)			
Sparsentan	31/202 (15,3)	NE [NE; NE]	0,886 [0,533; 1,472] 0,640
Irbesartan	29/202 (14,4)	NE [NE; NE]	
Physische Subskala des SF-12 (PCS) (Verschlechterung um $\geq 8,4$ Punkte)			
Sparsentan	58/202 (28,7)	NE [NE; NE]	1,129 [0,766; 1,663] 0,540
Irbesartan	46/202 (22,8)	NE [NE; NE]	
Mentale Subskala des SF-12 (MCS) (Verschlechterung um ≥ 9 Punkte)			
Sparsentan	57/202 (28,2)	NE [NE; NE]	1,133 [0,768; 1,672] 0,528
Irbesartan	48/202 (23,8)	NE [NE; NE]	

PROTECT	n/N (%) ^a	Mediane Zeit in Wochen [95 %-KI] ^b	Sparsentan vs. Irbesartan
			HR [95 %-KI] p-Wert ^c
<p>a: Analysepopulation: FAS-Population. b: Darstellung des Medians inkl. 95 %-KI nach Brookmeyer und Crowley. c: HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell mit den Faktoren Behandlung, Randomisierungsstrata und Baselinewert als Kovariate. Quelle: (6), Tabellen: PT2KBUDT_FMT0, PT2KSYDT_FMT0, PT2KEFDT_FMT0, PT2KPSDT_FMT0, PT2KMSDT_FMT0 Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>			

Für die Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung des KDQOL-36 Fragebogens zeigte sich nur für die Subskala Krankheitslast durch die Nierenerkrankung ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen während der Behandlungsphase. Dieser Behandlungseffekt war zugunsten von Sparsentan (HR: 0,661 [0,453; 0,963]; p = 0,031). Im Sparsentan-Arm erreichten während der Behandlungsphase 49 Patienten (24,3 %) eine klinisch relevante Verschlechterung der Krankheitslast durch die Nierenerkrankung im Vergleich zu 65 Patienten (32,2 %) im Irbesartan-Arm. Der Median wurde im Sparsentan-Arm nicht erreicht (Tabelle 4-54).

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven befinden sich in Anhang 4-G.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wird lediglich eine randomisierte, kontrollierte Studie zur Ableitung des medizinischen Zusatznutzens dargestellt, weshalb eine Meta-Analyse nicht durchführbar ist.

Die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext wird in Abschnitt 4.3.1.2.1 erläutert.

4.3.1.3.1.4 Verträglichkeit – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-55: Operationalisierung der UE

Studie	Operationalisierung
PROTECT	<p>Erhebung</p> <p>Ein UE ist definiert als jedes unerwünschte medizinisches Ereignis, das mit der Anwendung der Studienmedikation (Wirkstoff oder Placebo, biologisches Präparat oder Gerät) bei einem Patienten im Rahmen einer klinischen Prüfung zusammenhängt, das nicht notwendigerweise in einem kausalen Zusammenhang mit der Studienmedikation steht. Ein UE kann daher jedes ungünstige und unbeabsichtigte Anzeichen (z. B. ein abnormaler Laborbefund), Symptom oder jede Krankheit sein, die zeitlich mit der Anwendung des Studienmedikaments in Verbindung steht, unabhängig davon, ob ein Zusammenhang mit dem Studienmedikament angenommen wird oder nicht. Die UE wurden kontinuierlich ab dem Zeitpunkt der unterschriebenen Einverständniserklärung bis zum Ende der doppelt-verblindeten Studienphase in Woche 114 dokumentiert. Die Kodierung von UE erfolgte mittels MedDRA Version 23.0 in SOC und PT.</p> <p>Analysesets</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Analysen basieren auf Basis der Verträglichkeitspopulation • Die Verträglichkeitspopulation umfasst alle Patienten, die randomisiert sind und mindestens eine Dosis der doppelt-verblindeten Studienmedikation erhalten haben. <p>Analysen^a</p> <p><u>Übersicht der UE</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • UE (gesamt) • UE differenziert nach Schweregrad (nicht schwer, schwer) • SUE • UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten • UE, die zum Tod führten <p><u>Gesamtraten ohne krankheitsbezogene UE</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • UE (gesamt) • UE differenziert nach Schweregrad (nicht schwer, schwer) • SUE <p><u>Detaildarstellung der UE, SUE und schweren UE auf Ebene der SOC und PT</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • UE mit ≥ 10 % Inzidenz an Patienten in mindestens einem Studienarm • SUE mit ≥ 5 % Inzidenz an Patienten in mindestens einem Studienarm • Schwere UE mit ≥ 5 % Inzidenz an Patienten in mindestens einem Studienarm • UE bei \geq zehn Patienten und mit ≥ 1 % Inzidenz an Patienten in mindestens einem Studienarm • UE, die zum Studienabbruch führten (nur deskriptiv) • UE, die zum Tod führten (nur deskriptiv) <p><u>UE von besonderem Interesse</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • UE (gesamt), UE differenziert nach Schweregrad (nicht schwer, schwer), SUE • Abnormale Leberfunktionstestergebnisse • COVID-19 UE • UE in Zusammenhang mit dem kardiovaskulären System • UE in Zusammenhang mit kardialer Arrhythmie

Studie	Operationalisierung
	<ul style="list-style-type: none"> • Hypotonie-assoziierte UE • Leber-assoziierte UE • UE im Zusammenhang mit der Bauchspeicheldrüse • Flüssigkeitsretention-assoziierte UE • Anämie-assoziierte UE • Hyperkaliämie-assoziierte UE <p><u>Weitere UE von Interesse</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Akute Nierenschädigung <p>Statistische Methoden</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl der Studienteilnehmer (N) der Verträglichkeitspopulation • Anzahl bzw. der Anteil an Studienteilnehmern (n (%)) zum Auswertungszeitpunkt • OR, RR oder RD sowie 95 %-KI und p-Wert (zweiseitiges $\alpha = 0,05$) für den Vergleich zwischen den Behandlungsarmen (binäre Analyse, s. Abschnitt 4.2.5.2.3) • +: Wenn OR und/oder RR nicht berechnet werden konnten, wurden 0,5 auf alle vier Zellen der Vierfeldertafeln addiert
<p>a: Bis zum Ende der doppelt-verblindeten Studienphase (Woche 114). Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-56: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die UE in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
PROTECT	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für die Studie PROTECT wurde das Verzerrungspotenzial auf Studienebene und für den Endpunkt UE als niedrig eingestuft.

Verblindung

Bei der Studie PROTECT handelt es sich um eine randomisierte, multizentrische, doppel-verblindete, parallele und aktiv-kontrollierte Phase III-Studie. An die 110-wöchige doppel-verblindete, aktiv-kontrollierte Behandlungsphase in der die Studienmedikation (Sparsentan oder Irbesartan) eingenommen wurde, folgte eine vierwöchige doppel-verblindete Phase, in der die Studienteilnehmer keine Studienmedikation erhielten und zu ihrer ursprünglichen Behandlung vor der Studie zurückwechselten. Nach dem Abschluss dieser Studienphase konnten die Studienteilnehmer in eine bis zu 156-wöchige OLE-Phase übergehen, in welcher alle teilnehmenden Studienteilnehmer Sparsentan erhielten. Die Gesamtstudiedauer konnte somit bis zu 270 Wochen betragen. Die Prüferärzte, das Studienpersonal und die Sponsoren waren hinsichtlich der Zugehörigkeit der Studienteilnehmer zu den Behandlungsgruppen Sparsentan oder der aktiven Kontrolle Irbesartan während der gesamten 114 Wochen verblindet, bevor die Verblindung für die OLE-Phase aufgehoben wurde. Die in diesem Abschnitt dargestellten Ergebnisse beziehen sich ausschließlich auf die doppel-verblindete, aktiv-kontrollierte Behandlungsphase bis Woche 110.

Umsetzung des ITT-Prinzips

Die Erhebung und Analyse der Endpunkte bezüglich der UE erfolgten auf Grundlage der Verträglichkeitspopulation. Diese umfasst alle Patienten, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis der Studienmedikation innerhalb der 110-wöchigen, doppel-verblindeten, aktiv-kontrollierten Behandlungsphase erhalten haben. Die Patienten wurden in dem Studienarm ausgewertet, dessen Behandlung sie tatsächlich erhalten haben. Die Verträglichkeitspopulation entspricht der FAS-Population, wodurch das ITT-Prinzip gewährleistet ist.

Ergebnisunabhängige Berichterstattung

Es liegen keine Hinweise vor, die gegen eine ergebnisunabhängige Berichterstattung der Analysen sprechen. Die Auswertungen zu den Endpunkten der UE wurden nach den präspezifizierten Vorgaben in den Studienunterlagen ausgewertet. Zusätzlich wurden die vom G-BA geforderten Analysen nachträglich definiert und ausgewertet. Diese Analysen sind nicht in den Studienberichten.

Sonstige endpunktspezifische Aspekte

Es gab keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene beeinflussen.

4.3.1.3.1.4.1 Übersicht der Gesamtraten der UE

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Übersicht der UE für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-57: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtraten der UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel bis Woche 114

PROTECT	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Sparsentan vs. Irbesartan			
		OR [95 %-KI] ^b	RR [95 %-KI] ^b	RD [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c
Jegliche UE					
Sparsentan	187/202 (92,6)	1,761 [0,899; 3,449]	1,056 [0,990; 1,127]	5,0 [-1,3; 11,3]	0,133
Irbesartan	177/202 (87,6)				
Nicht schwere UE					
Sparsentan	71/202 (35,1)	0,979 [0,651; 1,471]	0,986 [0,758; 1,283]	-0,5 [-10,3; 9,3]	1,000
Irbesartan	72/202 (35,6)				
Schwere UE					
Sparsentan	24/202 (11,9)	0,804 [0,450; 1,436]	0,828 [0,500; 1,371]	-2,5 [-9,5; 4,6]	0,556
Irbesartan	29/202 (14,4)				
SUE					
Sparsentan	75/202 (37,1)	1,090 [0,726; 1,635]	1,056 [0,815; 1,369]	2,0 [-7,9; 11,8]	0,756
Irbesartan	71/202 (35,1)				
UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten					
Sparsentan	21/202 (10,4)	1,186 [0,612; 2,300]	1,167 [0,641; 2,123]	1,5 [-4,8; 7,7]	0,737
Irbesartan	18/202 (8,9)				
UE, die zum Tod führten					
Sparsentan	0/202 (0,0)	0,332 ⁺ [0,013; 8,191]	0,333 ⁺ [0,014; 8,134]	-0,5 [-2,0; 1,0]	1,000
Irbesartan	1/202 (0,5)				
<p>a: Analysepopulation: Verträglichkeitspopulation. b: Für OR und RR wird das zweiseitige 95 %-Wald-KI dargestellt, für RD das zweiseitige 95 %-KI nach Newcombe. c: p-Wert berechnet mittels exaktem Fisher's Test. +: Wenn OR und/oder RR nicht berechnet werden konnten, wurden 0,5 auf alle vier Zellen der Vierfeldertafeln addiert. Quelle: (6), Tabellen: PT2A_SMI0, PT2AN_SMI0, PT2AC_SMI0, PT2AS_SMI0, PT2AT_SMI0, PT2AD_SMI0 Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>					

Die Analyse der Gesamtraten der UE ergab keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen dem Sparsentan-Arm und dem Irbesartan-Arm (Tabelle 4-57).

4.3.1.3.1.4.2 Übersicht der Gesamtraten ohne krankheitsbezogene UE

Tabelle 4-58: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtraten ohne krankheitsbezogene UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel bis Woche 114

PROTECT	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Sparsentan vs. Irbesartan			
		OR [95 %-KI] ^b	RR [95 %-KI] ^b	RD [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c
Jegliche UE					
Sparsentan	186/202 (92,1)	1,949 [1,023; 3,712]	1,075 [1,003; 1,152]	6,4 [-0,2; 13,0]	0,057
Irbesartan	173/202 (85,6)				
Nicht schwere UE					
Sparsentan	186/202 (92,1)	2,107 [1,113; 3,989]	1,088 [1,013; 1,168]	7,4 [0,7; 14,1]	0,029
Irbesartan	171/202 (84,7)				
Schwere UE					
Sparsentan	19/202 (9,4)	0,849 [0,445; 1,623]	0,864 [0,483; 1,546]	-1,5 [-7,9; 4,9]	0,742
Irbesartan	22/202 (10,9)				
SUE					
Sparsentan	68/202 (33,7)	1,120 [0,738; 1,699]	1,079 [0,814; 1,431]	2,5 [-7,1; 12,1]	0,671
Irbesartan	63/202 (31,2)				
Die krankheitsbezogenen UE werden in Abschnitt 4.2.5.2.2.4 aufgeführt. a: Analysepopulation: Verträglichkeitspopulation. b: Für OR und RR wird das zweiseitige 95 %-Wald-KI dargestellt, für RD das zweiseitige 95 %-KI nach Newcombe. c: p-Wert berechnet mittels exaktem Fisher's Test. Quelle: (6), Tabellen: PT2AA_SMI0, PT2AAN_SMI0, PT2AAC_SMI0, PT2AAS_SMI0 Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					

Bei der Analyse des Endpunktes Gesamtraten ohne krankheitsbezogene UE zeigten sich für nicht schwere UE im Sparsentan-Arm 186 Ereignisse (92,1 %) und im Irbesartan-Arm 171 Ereignisse (84,7 %). Beim Vergleich der Studienarme ergab sich für das RR ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten des Sparsentan-Arms (RR = 1,088 [1,013; 1,168]; p = 0,029) (Tabelle 4-58).

4.3.1.3.1.4.3 Detaildarstellung der UE auf Ebene der SOC und PT

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Detaildarstellung der UE nach SOC und PT für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Jegliche UE auf Ebene der SOC und PT mit einer Inzidenz $\geq 10\%$

Tabelle 4-59: Ergebnisse für Jegliche UE nach SOC und PT mit einer Inzidenz $\geq 10\%$ in mindestens einem Studienarm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel bis Woche 114

PROTECT	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Sparsentan vs. Irbesartan			
		OR [95 %-KI] ^b	RR [95 %-KI] ^b	RD [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c
SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems					
Jegliche UE					
Sparsentan	23/202 (11,4)	1,725 [0,861; 3,458]	1,643 [0,871; 3,100]	4,5 [-1,6; 10,6]	0,167
Irbesartan	14/202 (6,9)				
SOC: Herzerkrankungen					
Jegliche UE					
Sparsentan	11/202 (5,4)	0,496 [0,233; 1,059]	0,524 [0,259; 1,058]	-5,0 [-10,7; 0,8]	0,096
Irbesartan	21/202 (10,4)				
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts					
Jegliche UE					
Sparsentan	63/202 (31,2)	1,125 [0,735; 1,723]	1,086 [0,806; 1,464]	2,5 [-6,9; 11,9]	0,664
Irbesartan	58/202 (28,7)				
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort					
Jegliche UE					
Sparsentan	64/202 (31,7)	1,124 [0,736; 1,718]	1,085 [0,808; 1,457]	2,5 [-7,0; 11,9]	0,666
Irbesartan	59/202 (29,2)				
PT: Ödem peripher					
Sparsentan	31/202 (15,3)	1,345 [0,758; 2,384]	1,292 [0,787; 2,121]	3,5 [-3,7; 10,6]	0,384
Irbesartan	24/202 (11,9)				
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
Jegliche UE					
Sparsentan	107/202 (53,0)	0,961 [0,650; 1,421]	0,982 [0,818; 1,178]	-1,0 [-11,2; 9,2]	0,921
Irbesartan	109/202 (54,0)				

PROTECT	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Sparsentan vs. Irbesartan			
		OR [95 %-KI] ^b	RR [95 %-KI] ^b	RD [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c
PT: COVID-19					
Sparsentan	53/202 (26,2)	1,206 [0,766; 1,900]	1,152 [0,817; 1,624]	3,5 [-5,4; 12,3]	0,488
Irbesartan	46/202 (22,8)				
SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen					
Jegliche UE					
Sparsentan	30/202 (14,9)	0,804 [0,474; 1,366]	0,833 [0,535; 1,299]	-3,0 [-10,7; 4,7]	0,501
Irbesartan	36/202 (17,8)				
SOC: Untersuchungen					
Jegliche UE					
Sparsentan	62/202 (30,7)	1,100 [0,717; 1,685]	1,069 [0,792; 1,443]	2,0 [-7,4; 11,4]	0,744
Irbesartan	58/202 (28,7)				
SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen					
Jegliche UE					
Sparsentan	63/202 (31,2)	0,836 [0,552; 1,266]	0,887 [0,672; 1,171]	-4,0 [-13,6; 5,7]	0,460
Irbesartan	71/202 (35,1)				
PT: Hyperkaliämie					
Sparsentan	32/202 (15,8)	1,274 [0,729; 2,228]	1,231 [0,762; 1,988]	3,0 [-4,4; 10,3]	0,478
Irbesartan	26/202 (12,9)				
SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen					
Jegliche UE					
Sparsentan	69/202 (34,2)	1,119 [0,739; 1,694]	1,078 [0,816; 1,425]	2,5 [-7,2; 12,1]	0,672
Irbesartan	64/202 (31,7)				
SOC: Erkrankungen des Nervensystems					
Jegliche UE					
Sparsentan	65/202 (32,2)	1,300 [0,847; 1,997]	1,204 [0,888; 1,631]	5,4 [-3,9; 14,8]	0,275
Irbesartan	54/202 (26,7)				
PT: Schwindelgefühl					
Sparsentan	30/202 (14,9)	2,536 [1,281; 5,019]	2,308 [1,240; 4,294]	8,4 [2,0; 14,9]	0,009
Irbesartan	13/202 (6,4)				

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

PROTECT	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Sparsentan vs. Irbesartan			
		OR [95 %-KI] ^b	RR [95 %-KI] ^b	RD [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c
PT: Kopfschmerzen					
Sparsentan	27/202 (13,4)	1,044 [0,586; 1,861]	1,038 [0,629; 1,716]	0,5 [-6,6; 7,6]	1,000
Irbesartan	26/202 (12,9)				
SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege					
Jegliche UE					
Sparsentan	51/202 (25,2)	0,859 [0,553; 1,336]	0,895 [0,647; 1,237]	-3,0 [-12,1; 6,2]	0,574
Irbesartan	57/202 (28,2)				
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums					
Jegliche UE					
Sparsentan	43/202 (21,3)	1,492 [0,896; 2,484]	1,387 [0,913; 2,108]	5,9 [-2,1; 14,0]	0,157
Irbesartan	31/202 (15,3)				
SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes					
Jegliche UE					
Sparsentan	28/202 (13,9)	0,718 [0,420; 1,225]	0,757 [0,482; 1,187]	-4,5 [-12,1; 3,2]	0,279
Irbesartan	37/202 (18,3)				
SOC: Gefäßerkrankungen					
Jegliche UE					
Sparsentan	58/202 (28,7)	1,489 [0,946; 2,346]	1,349 [0,957; 1,900]	7,4 [-1,5; 16,3]	0,107
Irbesartan	43/202 (21,3)				
PT: Hypertonie					
Sparsentan	22/202 (10,9)	0,760 [0,419; 1,378]	0,786 [0,466; 1,326]	-3,0 [-9,9; 3,9]	0,450
Irbesartan	28/202 (13,9)				
PT: Hypotonie					
Sparsentan	26/202 (12,9)	3,582 [1,581; 8,120]	3,250 [1,508; 7,006]	8,9 [3,1; 14,8]	0,002
Irbesartan	8/202 (4,0)				
<p>a: Analysepopulation: Verträglichkeitspopulation. b: Für OR und RR wird das zweiseitige 95 %-Wald-KI dargestellt, für RD das zweiseitige 95 %-KI nach Newcombe. c: p-Wert berechnet mittels exaktem Fisher's Test. Quelle: (6), Tabelle: PT2A_SMS0 Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>					

Bei der Analyse des Endpunktes Jegliche UE nach SOC und PT mit einer Inzidenz $\geq 10\%$ zeigten sich beim PT Schwindelgefühl im Sparsentan-Arm 30 Ereignisse (14,9 %) und im Irbesartan-Arm 13 Ereignisse (6,4 %). Beim Vergleich der Studienarme ergab sich für das RR ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten des Sparsentan-Arms (RR = 2,308 [1,240; 4,294]; $p = 0,009$) (Tabelle 4-59).

Beim PT Hypotonie sind im Sparsentan-Arm 26 Ereignisse (12,9 %) und im Irbesartan-Arm acht Ereignisse (4,0 %). Beim Vergleich der Studienarme ergab sich für das RR ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten des Sparsentan-Arms (RR = 3,250 [1,508; 7,006]; $p = 0,002$) (Tabelle 4-59).

Schwere UE auf Ebene der SOC und PT mit einer Inzidenz $\geq 5\%$

Für schwere UE nach SOC und PT mit einer Inzidenz $\geq 5\%$ in mindestens einem Studienarm wurde keine SOC-/PT-Kombination mit ausreichend hoher Inzidenz gefunden.

SUE auf Ebene der SOC und PT mit einer Inzidenz $\geq 5\%$

Tabelle 4-60: Ergebnisse für SUE nach SOC und PT mit einer Inzidenz $\geq 5\%$ in mindestens einem Studienarm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel bis Woche 114

PROTECT	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Sparsentan vs. Irbesartan			
		OR [95 %-KI] ^b	RR [95 %-KI] ^b	RD [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
Jegliche UE					
Sparsentan	50/202 (24,8)	1,181 [0,744; 1,875]	1,136 [0,797; 1,621]	3,0 [-5,8; 11,7]	0,556
Irbesartan	44/202 (21,8)				
PT: COVID-19					
Sparsentan	42/202 (20,8)	1,133 [0,694; 1,849]	1,105 [0,746; 1,638]	2,0 [-6,3; 10,2]	0,708
Irbesartan	38/202 (18,8)				
PT: Erkrankungen der Nieren und Harnwege					
Sparsentan	13/202 (6,4)	0,924 [0,423; 2,018]	0,929 [0,448; 1,925]	-0,5 [-5,9; 4,9]	1,000
Irbesartan	14/202 (6,9)				
a: Analysepopulation: Verträglichkeitspopulation. b: Für OR und RR wird das zweiseitige 95 %-Wald-KI dargestellt, für RD das zweiseitige 95 %-KI nach Newcombe. c: p-Wert berechnet mittels exaktem Fisher's Test. Quelle: (6), Tabelle: PT2AS_SMS0 Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					

Bei der Analyse der SUE nach SOC und PT mit einer Inzidenz $\geq 5\%$ in mindestens einem Studienarm zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen dem Sparsentan-Arm und dem Irbesartan-Arm (Tabelle 4-60).

UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten auf Ebene der SOC und PT

Tabelle 4-61: Ergebnisse für UE die zum Abbruch der Studienmedikation führten nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel bis Woche 114

PROTECT	Sparsentan	Irbesartan
	n/N^a (%)	n/N^a (%)
Jegliche UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten	21/202 (10,4)	18/202 (8,9)
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		
Jegliche UE	1/202 (0,5)	1/202 (0,5)
PT: Abdominalschmerz	1/202 (0,5)	0/202 (0,0)
PT: Häufige Darmentleerungen	0/202 (0,0)	1/202 (0,5)
PT: Übelkeit	0/202 (0,0)	1/202 (0,5)
PT: Rektalblutung	1/202 (0,5)	0/202 (0,0)
PT: Erbrechen	1/202 (0,5)	0/202 (0,0)
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		
Jegliche UE	1/202 (0,5)	1/202 (0,5)
PT: Ermüdung	0/202 (0,0)	1/202 (0,5)
PT: Unwohlsein	1/202 (0,5)	0/202 (0,0)
SOC: Leber- und Gallenerkrankungen		
Jegliche UE	1/202 (0,5)	0/202 (0,0)
PT: Hypertransaminasämie	1/202 (0,5)	0/202 (0,0)
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
Jegliche UE	0/202 (0,0)	1/202 (0,5)
PT: COVID-19	0/202 (0,0)	1/202 (0,5)
SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen		
Jegliche UE	0/202 (0,0)	1/202 (0,5)
PT: Exposition des Fetus während der Schwangerschaft	0/202 (0,0)	1/202 (0,5)
SOC: Untersuchungen		
Jegliche UE	5/202 (2,5)	1/202 (0,5)
PT: Alaninaminotransferase erhöht	3/202 (1,5)	0/202 (0,0)
PT: Aspartataminotransferase erhöht	1/202 (0,5)	0/202 (0,0)
PT: Lipase erhöht	2/202 (1,0)	0/202 (0,0)
PT: Schwangerschaftstest im Urin erhöht	0/202 (0,0)	1/202 (0,5)
SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		
Jegliche UE	1/202 (0,5)	1/202 (0,5)
PT: Elektrolytungleichgewicht	1/202 (0,5)	0/202 (0,0)

PROTECT	Sparsentan	Irbesartan
	n/N ^a (%)	n/N ^a (%)
PT: Hyperkaliämie	0/202 (0,0)	1/202 (0,5)
SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		
Jegliche UE	0/202 (0,0)	1/202 (0,5)
PT: Rhabdomyolyse	0/202 (0,0)	1/202 (0,5)
SOC: Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)		
Jegliche UE	1/202 (0,5)	0/202 (0,0)
PT: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom	1/202 (0,5)	0/202 (0,0)
SOC: Erkrankungen des Nervensystems		
Jegliche UE	2/202 (1,0)	0/202 (0,0)
PT: Schwindelgefühl	1/202 (0,5)	0/202 (0,0)
PT: Synkope	1/202 (0,5)	0/202 (0,0)
SOC: Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen		
Jegliche UE	0/202 (0,0)	1/202 (0,5)
PT: Schwangerschaft	0/202 (0,0)	1/202 (0,5)
SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege		
Jegliche UE	7/202 (3,5)	10/202 (5,0)
PT: Akute Nierenschädigung	3/202 (1,5)	0/202 (0,0)
PT: Chronische Nierenerkrankung	3/202 (1,5)	3/202 (1,5)
PT: IgA Nephropathie	0/202 (0,0)	1/202 (0,5)
PT: Nephrotisches Syndrom	0/202 (0,0)	1/202 (0,5)
PT: Proteinurie	0/202 (0,0)	1/202 (0,5)
PT: Nierenfunktionsbeeinträchtigung	1/202 (0,5)	4/202 (2,0)
SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		
Jegliche UE	1/202 (0,5)	1/202 (0,5)
PT: Ausschlag	1/202 (0,5)	1/202 (0,5)
SOC: Gefäßerkrankungen		
Jegliche UE	3/202 (1,5)	0/202 (0,0)
PT: Hypotonie	2/202 (1,0)	0/202 (0,0)
PT: Orthostasesyndrom	1/202 (0,5)	0/202 (0,0)
a: Analysepopulation: Verträglichkeitspopulation. Quelle: (6), Tabellen: PT2AT_SMI0, PT2AT_SMSD Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Unter Sparsentan traten bei insgesamt 21 Patienten (10,4 %) UE auf, die zum Abbruch der Studienmedikation führten. Im Irbesartan-Arm brachen 18 Patienten (8,9 %) die Studienmedikation aufgrund von UE ab.

Die meisten Therapieabbrüche unter Sparsentan erfolgten aufgrund von Erkrankungen der Nieren und Harnwege (3,5 %), Untersuchungen (2,5 %) oder Gefäßerkrankungen (1,5 %). Im Irbesartan-Arm erfolgten die meisten Therapieabbrüche aufgrund von Erkrankungen der Nieren und Harnwege (5 %).

UE, die zum Tod führten auf Ebene der SOC und PT

Während der Studienphase kam es zu keinem Todesfall im Sparsentan-Arm. Im Irbesartan-Arm trat ein Todesfall auf. Dieser wurde der SOC Herzerkrankungen und dem PT kardiorespiratorischer Arrest zugeordnet.

4.3.1.3.1.4.4 UE von besonderem Interesse – RCT

Tabelle 4-62: Ergebnisse für den Endpunkt UE von besonderem Interesse – abnormale Leberfunktionstestergebnisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel bis Woche 114

PROTECT	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Sparsentan vs. Irbesartan			
		OR [95 %-KI] ^b	RR [95 %-KI] ^b	RD [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c
Jegliche UE					
Sparsentan	5/202 (2,5)	0,707 [0,221; 2,266]	0,714 [0,231; 2,213]	-1,0 [-4,8; 2,8]	0,771
Irbesartan	7/202 (3,5)				
Nicht schwere UE					
Sparsentan	5/202 (2,5)	0,707 [0,221; 2,266]	0,714 [0,231; 2,213]	-1,0 [-4,8; 2,8]	0,771
Irbesartan	7/202 (3,5)				
Schwere UE					
Sparsentan	1/202 (0,5)	3,015 ⁺ [0,122; 74,448]	3,000 ⁺ [0,123; 73,208]	0,5 [-1,0; 2,0]	1,000
Irbesartan	0/202 (0,0)				
SUE					
Sparsentan	0/202 (0,0)	0,141 ⁺ [0,007; 2,742]	0,143 ⁺ [0,007; 2,748]	-1,5 [-3,6; 0,7]	0,248
Irbesartan	3/202 (1,5)				

a: Analysepopulation: Verträglichkeitspopulation.
b: Für OR und RR wird das zweiseitige 95 %-Wald-KI dargestellt, für RD das zweiseitige 95 %-KI nach Newcombe.
c: p-Wert berechnet mittels exaktem Fisher's Test.
+: Wenn OR und/oder RR nicht berechnet werden konnten, wurden 0,5 auf alle vier Zellen der Vierfeldertafeln addiert.
Quelle: (6), Tabellen: PT2AEF_SMI0, PT2AEFN_SMI0, PT2AEFC_SMI0, PT2AEFS_SMI0
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Bei der Analyse für den Endpunkt UE von besonderem Interesse – abnormale Leberfunktions-testergebnisse zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen dem Sparsentan-Arm und dem Irbesartan-Arm (Tabelle 4-62).

Tabelle 4-63: Ergebnisse für den Endpunkt UE von besonderem Interesse – COVID-19 UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel bis Woche 114

PROTECT	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Sparsentan vs. Irbesartan			
		OR [95 %-KI] ^b	RR [95 %-KI] ^b	RD [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c
Jegliche UE					
Sparsentan	53/202 (26,2)	1,206 [0,766; 1,900]	1,152 [0,817; 1,624]	3,5 [-5,4; 12,3]	0,488
Irbesartan	46/202 (22,8)				
Nicht schwere UE					
Sparsentan	49/202 (24,3)	1,117 [0,704; 1,773]	1,089 [0,764; 1,552]	2,0 [-6,8; 10,7]	0,724
Irbesartan	45/202 (22,3)				
Schwere UE					
Sparsentan	4/202 (2,0)	4,061 [0,450; 36,650]	4,000 [0,451; 35,478]	1,5 [-1,2; 4,1]	0,372
Irbesartan	1/202 (0,5)				
SUE					
Sparsentan	42/202 (20,8)	1,133 [0,694; 1,849]	1,105 [0,746; 1,638]	2,0 [-6,3; 10,2]	0,708
Irbesartan	38/202 (18,8)				
<p>a: Analysepopulation: Verträglichkeitspopulation. b: Für OR und RR wird das zweiseitige 95 %-Wald-KI dargestellt, für RD das zweiseitige 95 %-KI nach Newcombe. c: p-Wert berechnet mittels exaktem Fisher's Test. Quelle: (6), Tabellen: PT2AEV_SMI0, PT2AEVN_SMI0, PT2AEVC_SMI0, PT2AEVS_SMI0 Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>					

Bei der Analyse für den Endpunkt UE von besonderem Interesse – COVID-19 UE zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen dem Sparsentan-Arm und dem Irbesartan-Arm (Tabelle 4-63).

Tabelle 4-64: Ergebnisse für den Endpunkt UE von besonderem Interesse – UE in Zusammenhang mit dem kardiovaskulären System aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel bis Woche 114

PROTECT	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Sparsentan vs. Irbesartan			p-Wert ^c
		OR [95 %-KI] ^b	RR [95 %-KI] ^b	RD [95 %-KI] ^b	
Jegliche UE					
Sparsentan	63/202 (31,2)	1,073 [0,702; 1,639]	1,050 [0,782; 1,410]	1,5 [-8,0; 11,0]	0,829
Irbesartan	60/202 (29,7)				
Nicht schwere UE					
Sparsentan	62/202 (30,7)	1,100 [0,717; 1,685]	1,069 [0,792; 1,443]	2,0 [-7,4; 11,4]	0,744
Irbesartan	58/202 (28,7)				
Schwere UE					
Sparsentan	3/202 (1,5)	0,746 [0,165; 3,377]	0,750 [0,170; 3,309]	-0,5 [-3,5; 2,5]	1,000
Irbesartan	4/202 (2,0)				
SUE					
Sparsentan	4/202 (2,0)	0,796 [0,211; 3,008]	0,800 [0,218; 2,936]	-0,5 [-3,9; 2,9]	1,000
Irbesartan	5/202 (2,5)				
<p>a: Analysepopulation: Verträglichkeitspopulation. b: Für OR und RR wird das zweiseitige 95 %-Wald-KI dargestellt, für RD das zweiseitige 95 %-KI nach Newcombe. c: p-Wert berechnet mittels exaktem Fisher's Test. Quelle: (6), Tabellen: PT2AEC_SMI0, PT2AECN_SMI0, PT2AECC_SMI0, PT2AECS_SMI0 Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>					

Bei der Analyse für den Endpunkt UE von besonderem Interesse – UE in Zusammenhang mit dem kardiovaskulären System zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen dem Sparsentan-Arm und dem Irbesartan-Arm (Tabelle 4-64).

Tabelle 4-65: Ergebnisse für den Endpunkt UE von besonderem Interesse – Hypotonie-assoziierte UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel bis Woche 114

PROTECT	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Sparsentan vs. Irbesartan			
		OR [95 %-KI] ^b	RR [95 %-KI] ^b	RD [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c
Jegliche UE					
Sparsentan	58/202 (28,7)	2,852 [1,699; 4,787]	2,320 [1,515; 3,554]	16,3 [8,1; 24,5]	< 0,001
Irbesartan	25/202 (12,4)				
Nicht schwere UE					
Sparsentan	57/202 (28,2)	2,783 [1,656; 4,676]	2,280 [1,486; 3,497]	15,8 [7,7; 24,0]	< 0,001
Irbesartan	25/202 (12,4)				
Schwere UE					
Sparsentan	1/202 (0,5)	3,015 ⁺ [0,122; 74,448]	3,000 ⁺ [0,123; 73,208]	0,5 [-1,0; 2,0]	1,000
Irbesartan	0/202 (0,0)				
SUE					
Sparsentan	4/202 (2,0)	4,061 [0,450; 36,650]	4,000 [0,451; 35,478]	1,5 [-1,2; 4,1]	0,372
Irbesartan	1/202 (0,5)				
<p>a: Analysepopulation: Verträglichkeitspopulation. b: Für OR und RR wird das zweiseitige 95 %-Wald-KI dargestellt, für RD das zweiseitige 95 %-KI nach Newcombe. c: p-Wert berechnet mittels exaktem Fisher's Test. +: Wenn OR und/oder RR nicht berechnet werden konnten, wurden 0,5 auf alle vier Zellen der Vierfeldertafeln addiert. Quelle: (6), Tabellen: PT2AEH_SMI0, PT2AEHN_SMI0, PT2AEHC_SMI0, PT2AEHS_SMI0 Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>					

Bei der Analyse des Endpunktes jegliche UE von besonderem Interesse – Hypotonie-assoziierte UE zeigten sich im Sparsentan-Arm 58 Ereignisse (28,7 %) und im Irbesartan-Arm 25 Ereignisse (12,4 %). Der Vergleich der Studienarme zeigte für das RR einen statistisch signifikanten Unterschied zuungunsten des Sparsentan-Arms (RR = 2,320 [1,515; 3,553]; $p < 0,001$). Dieser Unterschied ist zurückzuführen auf die nicht schweren UE von besonderem Interesse – Hypotonie-assoziierte UE, da sich hier im Sparsentan-Arm 57 Ereignisse (28,2 %) und im Irbesartan-Arm 25 Ereignisse (12,4 %) zeigen (RR = 2,280 [1,486; 3,497]; $p < 0,001$) (Tabelle 4-65).

Tabelle 4-66: Ergebnisse für den Endpunkt UE von besonderem Interesse – Leber-assoziierte UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel bis Woche 114

PROTECT	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Sparsentan vs. Irbesartan			
		OR [95 %-KI] ^b	RR [95 %-KI] ^b	RD [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c
Jegliche UE					
Sparsentan	18/202 (8,9)	1,549 [0,726; 3,306]	1,500 [0,742; 3,032]	3,0 [-2,6; 8,6]	0,343
Irbesartan	12/202 (5,9)				
Nicht schwere UE					
Sparsentan	18/202 (8,9)	1,549 [0,726; 3,306]	1,500 [0,742; 3,032]	3,0 [-2,6; 8,6]	0,343
Irbesartan	12/202 (5,9)				
Schwere UE					
Sparsentan	1/202 (0,5)	3,015 ⁺ [0,122; 74,448]	3,000 ⁺ [0,123; 73,208]	0,5 [-1,0; 2,0]	1,000
Irbesartan	0/202 (0,0)				
SUE					
Sparsentan	0/202 (0,0)	0,198 ⁺ [0,009; 4,151]	0,200 ⁺ [0,010; 4,140]	-1,0 [-2,9; 0,9]	0,499
Irbesartan	1/202 (0,5)				

a: Analysepopulation: Verträglichkeitspopulation.
b: Für OR und RR wird das zweiseitige 95 %-Wald-KI dargestellt, für RD das zweiseitige 95 %-KI nach Newcombe.
c: p-Wert berechnet mittels exaktem Fisher's Test.
+: Wenn OR und/oder RR nicht berechnet werden konnten, wurden 0,5 auf alle vier Zellen der Vierfeldertafeln addiert.
Quelle: (6), Tabellen: PT2AEL_SMI0, PT2AELN_SMI0, PT2AELC_SMI0, PT2AELS_SMI0
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Bei der Analyse für den Endpunkt UE von besonderem Interesse – Leber-assoziierte UE zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen dem Sparsentan-Arm und dem Irbesartan-Arm (Tabelle 4-66).

Tabelle 4-67: Ergebnisse für den Endpunkt UE von besonderem Interesse – UE im Zusammenhang mit der Bauchspeicheldrüse mit dem zu bewertenden Arzneimittel bis Woche 114

PROTECT	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Sparsentan vs. Irbesartan			
		OR [95 %-KI] ^b	RR [95 %-KI] ^b	RD [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c
Jegliche UE					
Sparsentan	15/202 (7,4)	1,077 [0,506; 2,294]	1,071 [0,531; 2,161]	0,5 [-5,0; 6,0]	1,000
Irbesartan	14/202 (6,9)				
Nicht schwere UE					
Sparsentan	15/202 (7,4)	1,077 [0,506; 2,294]	1,071 [0,531; 2,161]	0,5 [-5,0; 6,0]	1,000
Irbesartan	14/202 (6,9)				
Schwere UE					
Sparsentan	0/202 (0,0)	NA	NA	NA	NA
Irbesartan	0/202 (0,0)				
SUE					
Sparsentan	0/202 (0,0)	NA	NA	NA	NA
Irbesartan	0/202 (0,0)				
<p>a: Analysepopulation: Verträglichkeitspopulation. b: Für OR und RR wird das zweiseitige 95 %-Wald-KI dargestellt, für RD das zweiseitige 95 %-KI nach Newcombe. c: p-Wert berechnet mittels exaktem Fisher's Test. NA: Nicht auswertbar, da keine Fälle aufgetreten sind. Quelle: (6), Tabellen: PT2AEP_SMI0, PT2AEPN_SMI0, PT2AEP_C_SMI0, PT2AEP_S_SMI0 Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>					

Bei der Analyse für den Endpunkt UE von besonderem Interesse – UE im Zusammenhang mit der Bauchspeicheldrüse zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen dem Sparsentan-Arm und dem Irbesartan-Arm (Tabelle 4-67).

Tabelle 4-68: Ergebnisse für den Endpunkt UE von besonderem Interesse – Flüssigkeitsretention-assoziierte UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel bis Woche 114

PROTECT	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Sparsentan vs. Irbesartan			
		OR [95 %-KI] ^b	RR [95 %-KI] ^b	RD [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c
Jegliche UE					
Sparsentan	36/202 (17,8)	1,196 [0,707; 2,023]	1,161 [0,749; 1,801]	2,5 [-5,3; 10,2]	0,593
Irbesartan	31/202 (15,3)				
Nicht schwere UE					
Sparsentan	36/202 (17,8)	1,243 [0,732; 2,111]	1,200 [0,770; 1,870]	3,0 [-4,7; 10,7]	0,501
Irbesartan	30/202 (14,9)				
Schwere UE					
Sparsentan	0/202 (0,0)	0,332 ⁺ [0,013; 8,191]	0,333 ⁺ [0,014; 8,134]	-0,5 [-2,0; 1,0]	1,000
Irbesartan	1/202 (0,5)				
SUE					
Sparsentan	1/202 (0,5)	1,000 [0,062; 16,098]	1,000 [0,063; 15,878]	0,0 [-1,9; 1,9]	1,000
Irbesartan	1/202 (0,5)				
<p>a: Analysepopulation: Verträglichkeitspopulation. b: Für OR und RR wird das zweiseitige 95 %-Wald-KI dargestellt, für RD das zweiseitige 95 %-KI nach Newcombe. c: p-Wert berechnet mittels exaktem Fisher's Test. +: Wenn OR und/oder RR nicht berechnet werden konnten, wurden 0,5 auf alle vier Zellen der Vierfeldertafeln addiert. Quelle: (6), Tabellen: PT2AEO_SMI0, PT2AEON_SMI0, PT2AEOC_SMI0, PT2AEOS_SMI0 Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>					

Bei der Analyse für den Endpunkt UE von besonderem Interesse – Flüssigkeitsretention-assoziierte UE zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen dem Sparsentan-Arm und dem Irbesartan-Arm (Tabelle 4-68).

Tabelle 4-69: Ergebnisse für den Endpunkt UE von besonderem Interesse – Anämie-assoziierte UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel bis Woche 114

PROTECT	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Sparsentan vs. Irbesartan			
		OR [95 %-KI] ^b	RR [95 %-KI] ^b	RD [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c
Jegliche UE					
Sparsentan	21/202 (10,4)	2,015 [0,945; 4,296]	1,909 [0,945; 3,856]	5,0 [-0,8; 10,7]	0,096
Irbesartan	11/202 (5,4)				
Nicht schwere UE					
Sparsentan	21/202 (10,4)	2,015 [0,945; 4,296]	1,909 [0,945; 3,856]	5,0 [-0,8; 10,7]	0,096
Irbesartan	11/202 (5,4)				
Schwere UE					
Sparsentan	0/202 (0,0)	NA	NA	NA	NA
Irbesartan	0/202 (0,0)				
SUE					
Sparsentan	1/202 (0,5)	3,015 ⁺ [0,122; 74,448]	3,000 ⁺ [0,123; 73,208]	0,5 [-1,0; 2,0]	1,000
Irbesartan	0/202 (0,0)				
<p>a: Analysepopulation: Verträglichkeitspopulation. b: Für OR und RR wird das zweiseitige 95 %-Wald-KI dargestellt, für RD das zweiseitige 95 %-KI nach Newcombe. c: p-Wert berechnet mittels exaktem Fisher's Test. NA: Nicht auswertbar, da keine Fälle aufgetreten sind. +: Wenn OR und/oder RR nicht berechnet werden konnten, wurden 0,5 auf alle vier Zellen der Vierfeldertafeln addiert. Quelle: (6), Tabellen: PT2AEA_SMI0, PT2AEAN_SMI0, PT2AEAC_SMI0, PT2AEAS_SMI0 Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>					

Bei der Analyse für den Endpunkt UE von besonderem Interesse – Anämie-assoziierte UE zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen dem Sparsentan-Arm und dem Irbesartan-Arm (Tabelle 4-69).

Tabelle 4-70: Ergebnisse für den Endpunkt UE von besonderem Interesse – Hyperkaliämie-assoziierte UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel bis Woche 114

PROTECT	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Sparsentan vs. Irbesartan			
		OR [95 %-KI] ^b	RR [95 %-KI] ^b	RD [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c
Jegliche UE					
Sparsentan	34/202 (16,8)	1,312 [0,758; 2,269]	1,259 [0,790; 2,007]	3,5 [-4,0; 10,9]	0,405
Irbesartan	27/202 (13,4)				
Nicht schwere UE					
Sparsentan	34/202 (16,8)	1,312 [0,758; 2,269]	1,259 [0,790; 2,007]	3,5 [-4,0; 10,9]	0,405
Irbesartan	27/202 (13,4)				
Schwere UE					
Sparsentan	0/202 (0,0)	0,332 ⁺ [0,013; 8,191]	0,333 ⁺ [0,014; 8,134]	-0,5 [-2,0; 1,0]	1,000
Irbesartan	1/202 (0,5)				
SUE					
Sparsentan	0/202 (0,0)	0,332 ⁺ [0,013; 8,191]	0,333 ⁺ [0,014; 8,134]	-0,5 [-2,0; 1,0]	1,000
Irbesartan	1/202 (0,5)				

a: Analysepopulation: Verträglichkeitspopulation.
b: Für OR und RR wird das zweiseitige 95 %-Wald-KI dargestellt, für RD das zweiseitige 95 %-KI nach Newcombe.
c: p-Wert berechnet mittels exaktem Fisher's Test.
+: Wenn OR und/oder RR nicht berechnet werden konnten, wurden 0,5 auf alle vier Zellen der Vierfeldertafeln addiert.
Quelle: (6), Tabellen: PT2AEU_SMI0, PT2AEUN_SMI0, PT2AEUC_SMI0, PT2AEUS_SMI0
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Bei der Analyse für den Endpunkt UE von besonderem Interesse – Hyperkaliämie-assoziierte UE zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen dem Sparsentan-Arm und dem Irbesartan-Arm (Tabelle 4-70).

Tabelle 4-71: Ergebnisse für den Endpunkt UE von besonderem Interesse – kardiale Arrhythmien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel bis Woche 114

PROTECT	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Sparsentan vs. Irbesartan			
		OR [95 %-KI] ^b	RR [95 %-KI] ^b	RD [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c
Jegliche UE					
Sparsentan	12/202 (5,9)	0,544 [0,260; 1,139]	0,571 [0,289; 1,130]	-4,5 [-10,3; 1,4]	0,145
Irbesartan	21/202 (10,4)				
Nicht schwere UE					
Sparsentan	12/202 (5,9)	0,608 [0,287; 1,289]	0,632 [0,315; 1,267]	-3,5 [-9,1; 2,2]	0,262
Irbesartan	19/202 (9,4)				
Schwere UE					
Sparsentan	1/202 (0,5)	0,498 [0,045; 5,531]	0,500 [0,046; 5,471]	-0,5 [-2,7; 1,7]	1,000
Irbesartan	2/202 (1,0)				
SUE					
Sparsentan	2/202 (1,0)	2,010 [0,181; 22,344]	2,000 [0,183; 21,882]	0,5 [-1,7; 2,7]	1,000
Irbesartan	1/202 (0,5)				
<p>a: Analysepopulation: Verträglichkeitspopulation. b: Für OR und RR wird das zweiseitige 95 %-Wald-KI dargestellt, für RD das zweiseitige 95 %-KI nach Newcombe. c: p-Wert berechnet mittels exaktem Fisher's Test. Quelle: (6), Tabellen: PT2AEY_SMI0, PT2AEYN_SMI0, PT2AEYC_SMI0, PT2AEYS_SMI0 Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>					

Bei der Analyse für den Endpunkt UE von besonderem Interesse – kardiale Arrhythmien zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen dem Sparsentan-Arm und dem Irbesartan-Arm (Tabelle 4-71).

4.3.1.3.1.4.5 Weitere UE von Interesse – RCT

Tabelle 4-72: Ergebnisse für den Endpunkt weitere UE von Interesse – akute Nierenschädigung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel bis Woche 114

PROTECT	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Sparsentan vs. Irbesartan			
		OR [95 %-KI] ^b	RR [95 %-KI] ^b	RD [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c
Jegliche UE					
Sparsentan	12/202 (5,9)	2,488 [0,860; 7,198]	2,400 [0,861; 6,688]	3,5 [-0,9; 7,9]	0,135
Irbesartan	5/202 (2,5)				
Nicht schwere UE					
Sparsentan	8/202 (4,0)	1,625 [0,522; 5,054]	1,600 [0,532; 4,808]	1,5 [-2,4; 5,4]	0,575
Irbesartan	5/202 (2,5)				
Schwere UE					
Sparsentan	4/202 (2,0)	9,181 ⁺ [0,491; 171,652]	9,000 ⁺ [0,488; 166,082]	2,0 [-0,4; 4,4]	0,123
Irbesartan	0/202 (0,0)				
SUE					
Sparsentan	4/202 (2,0)	4,061 [0,450; 36,650]	4,000 [0,451; 35,478]	1,5 [-1,2; 4,1]	0,372
Irbesartan	1/202 (0,5)				
<p>a: Analysepopulation: Verträglichkeitspopulation. b: Für OR und RR wird das zweiseitige 95 %-Wald-KI dargestellt, für RD das zweiseitige 95 %-KI nach Newcombe. c: p-Wert berechnet mittels exaktem Fisher's Test. +: Wenn OR und/oder RR nicht berechnet werden konnten, wurden 0,5 auf alle vier Zellen der Vierfeldertafeln addiert. Quelle: (6), Tabellen: PT2AEI_SMI0, PT2AEIN_SMI0, PT2AEIC_SMI0, PT2AEIS_SMI0 Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>					

Bei der Analyse für den Endpunkt UE von besonderem Interesse – akute Nierenschädigung zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen dem Sparsentan-Arm und dem Irbesartan-Arm (Tabelle 4-72).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wird lediglich eine randomisierte, kontrollierte Studie zur Ableitung des medizinischen Zusatznutzens dargestellt, weshalb eine Meta-Analyse nicht durchführbar ist.

Die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext wird in Abschnitt 4.3.1.2.1 erläutert.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.¹⁶

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

¹⁶ unbesetzt

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.

Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Für die Studie PROTECT waren die in Tabelle 4-5 dargestellten Subgruppencharakteristika a priori in den Studienunterlagen definiert und werden in der vorliegenden Nutzenbewertung dargestellt.

In Anlehnung an das IQWiG-Methodenpapier 7.0 (22), das ausschließlich einen Grenzwert von $p < 0,05$ als Beleg für eine Effektmodifikation berücksichtigt, werden im Hauptteil des vorliegenden Dossier lediglich die Detailanalysen von Subgruppen mit einer signifikanten Effektmodifikation (p -Wert $< 0,05$) dargestellt, verglichen und bewertet. Die Subgruppenanalysen ohne Belege und statistische Signifikanz werden vollständig in Anhang 4-G dargestellt.

Dabei wurde entsprechend den Vorgaben der Dossievorlage des G-BA und IQWiG-Methodenpapier 7.0 vorgegangen. Eine Subgruppenanalyse wurde ausschließlich für solche Subgruppen durchgeführt, die mindestens zehn Patienten je Merkmalsausprägung und für binäre Endpunkte zusätzlich mindestens zehn Ereignisse in mindestens einer Merkmalsausprägung aufweisen. Zu a priori definierte Ereignisse (z. B. UE von besonderem Interesse) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) wurden Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt. Subgruppenanalysen der UE auf SOC- und PT-Ebene erfolgten ausschließlich für solche Ereignisse, die im Dossier darzustellen waren und für die ein signifikanter Behandlungseffekt ($p < 0,05$) in der Gesamtpopulation vorlag.

Subgruppenanalysen, für welche kein Ergebnis berechnet werden konnte, sind in den entsprechenden Tabellen im Dossier als nicht auswertbar (not evaluable, NE) gekennzeichnet.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-73: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen zu patientenrelevanten Endpunkten der Studie PROTECT

Endpunkt PROTECT	Geschlecht ^a	Alter ^b	Alter bei Diagnose ^c	Geografische Region ^d	BMI ^e	Randomisierungsstrata ^f	eGFR Kategorie I ^g	eGFR Kategorie II ^h	Proteinausscheidung im Urin ⁱ	Verwendung von blutdrucksenkenden Medikamenten ^j	Zeit seit Nierenbiopsie ^k	Bluthochdruck in der Vergangenheit ^l
Morbidität												
Veränderung der Nierenfunktion, gemessen anhand der Proteinurie												
Prozentuale Veränderung der UP/C-Ratio	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Mittlere Veränderung der Urin-Proteinausscheidung	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Anteil an Patienten mit Erreichen einer partiellen Remission ^m	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Anteil an Patienten mit Erreichen einer kompletten Remission ⁿ	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Zeit bis zum Erreichen einer partiellen Remission ^m	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Zeit bis zum Erreichen einer kompletten Remission ⁿ	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt PROTECT	Geschlecht ^a	Alter ^b	Alter bei Diagnose ^c	Geografische Region ^d	BMI ^e	Randomisierungsstrata ^f	eGFR Kategorie I ^g	eGFR Kategorie II ^h	Proteinausscheidung im Urin ⁱ	Verwendung von blutdrucksenkenden Medikamenten ^j	Zeit seit Nierenbiopsie ^k	Bluthochdruck in der Vergangenheit ^l
Veränderung der Nierenfunktion, gemessen anhand der eGFR												
Änderungsrate der eGFR nach Beginn der randomisierten Therapie ^o (Baseline bis Woche 58)	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Änderungsrate der eGFR nach Beginn der randomisierten Therapie ^o (Baseline bis Woche 110)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Änderungsrate der eGFR nach akuter Wirkung der randomisierten Therapie ^p (Woche 6 bis Woche 58)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Änderungsrate der eGFR nach akuter Wirkung der randomisierten Therapie ^p (Woche 6 bis Woche 110)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Mittlere Veränderung der eGFR	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Progression der Nierenerkrankung												
Anteil an Patienten, die eine bestätigte 40 %-igen Reduktion der eGFR, ESRD oder Tod erreichen												
Jegliche	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
eGFR ^q	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
ESRD	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt PROTECT	Geschlecht ^a	Alter ^b	Alter bei Diagnose ^c	Geografische Region ^d	BMI ^e	Randomisierungsstrata ^f	eGFR Kategorie I ^g	eGFR Kategorie II ^h	Proteinausscheidung im Urin ⁱ	Verwendung von blutdrucksenkenden Medikamenten ^j	Zeit seit Nierenbiopsie ^k	Bluthochdruck in der Vergangenheit ^l
Tod ^r	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Zeit bis zum Erreichen einer bestätigten 40 %-igen Reduktion der eGFR, ESRD oder Tod												
Jegliche	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
eGFR ^q	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
ESRD	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Tod ^r	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Erreichen eines CKD-Stadiums 4 oder 5												
Anteil an Patienten, die das CKD-Stadium 4 oder 5 erreichen	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Zeit bis zum Erreichen eines CKD-Stadiums 4 oder 5	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Systemische immunsuppressive Therapie												
Anteil an Patienten, die eine system-ische immunsuppressive Therapie benötigen (jegliche)	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Anteil der Patienten, die eine systemische immunsuppressive Therapie benötigen (mit renaler Indikation)	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt PROTECT	Geschlecht^a	Alter^b	Alter bei Diagnose^c	Geografische Region^d	BMI^e	Randomisierungsstrata^f	eGFR Kategorie I^g	eGFR Kategorie II^h	Proteinausscheidung im Urinⁱ	Verwendung von blutdrucksenkenden Medikamenten^j	Zeit seit Nierenbiopsie^k	Bluthochdruck in der Vergangenheit^l
Zeit bis zum Beginn einer systemischen immunsuppressiven Therapie (jegliche)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Zeit bis zum Beginn einer systemische immunsuppressive Therapie benötigen (mit renaler Indikation)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hospitalisierungen												
Anteil an Patienten mit Hospitalisierungen (jegliche)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Anteil an Patienten mit Hospitalisierungen (nierenbedingt)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Anzahl an Hospitalisierungen (jegliche)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Anzahl an Hospitalisierungen (nierenbedingt)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Dauer der Hospitalisierungen (jegliche)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Dauer der Hospitalisierungen (nierenbedingt)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt PROTECT	Geschlecht^a	Alter^b	Alter bei Diagnose^c	Geografische Region^d	BMI^e	Randomisierungsstrata^f	eGFR Kategorie I^g	eGFR Kategorie II^h	Proteinausscheidung im Urinⁱ	Verwendung von blutdrucksenkenden Medikamenten^j	Zeit seit Nierenbiopsie^k	Bluthochdruck in der Vergangenheit^l
Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustands, gemessen anhand der EQ-5D VAS												
Zeit bis zur klinisch relevanten Verbesserung der EQ-5D VAS ^s	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der EQ-5D VAS ^s	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Gesundheitsbezogene Lebensqualität												
Veränderung der krankheitsspezifischen Lebensqualität, gemessen anhand des KDQOL-36 Fragebogens												
Zeit bis zur klinisch relevanten Verbesserung der Krankheits-last durch die Nieren-erkrankung ^s	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Zeit bis zur klinisch relevanten Verbesserung der Symptome/ Probleme mit der Nieren-erkrankung ^s	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Zeit bis zur klinisch relevanten Verbesserung der Auswirkungen der Nierenerkrankung ^s	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Zeit bis zur klinisch relevanten Verbesserung der PCS ^t	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt PROTECT	Geschlecht^a	Alter^b	Alter bei Diagnose^c	Geografische Region^d	BMI^e	Randomisierungsstrata^f	eGFR Kategorie I^g	eGFR Kategorie II^h	Proteinausscheidung im Urinⁱ	Verwendung von blutdrucksenkenden Medikamenten^j	Zeit seit Nierenbiopsie^k	Bluthochdruck in der Vergangenheit^l
Zeit bis zur klinisch relevanten Verbesserung der MCS ^u	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der Krankheitslast durch die Nierenerkrankung ^s	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der Symptome/ Probleme mit der Nierenerkrankung ^s	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der Auswirkungen der Nierenerkrankungen ^s	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der PCS ^t	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der MCS ^u	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt PROTECT	Geschlecht ^a	Alter ^b	Alter bei Diagnose ^c	Geografische Region ^d	BMI ^e	Randomisierungsstrata ^f	eGFR Kategorie I ^g	eGFR Kategorie II ^h	Proteinausscheidung im Urin ⁱ	Verwendung von blutdrucksenkenden Medikamenten ^j	Zeit seit Nierenbiopsie ^k	Bluthochdruck in der Vergangenheit ^l
Sicherheit – Unerwünschte Ereignisse												
Gesamtraten der UE												
Jegliche UE	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Nicht schwere UE	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Schwere UE	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
SUE	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
UE, die zum Tod führten ^m	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Gesamtraten der UE ohne krankheitsbezogene UE												
Jegliche UE	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Nicht schwere UE	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Schwere UE	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
SUE	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
UE nach SOC und PT												
Jegliche UE	○	●	●	○	○	●	○	○	○	○	○	○
Nicht schwere UE	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Schwere UE	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
SUE	○	●	●	○	○	●	○	○	○	○	○	○

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt PROTECT	Geschlecht^a	Alter^b	Alter bei Diagnose^c	Geografische Region^d	BMI^e	Randomisierungsstrata^f	eGFR Kategorie I^g	eGFR Kategorie II^h	Proteinausscheidung im Urinⁱ	Verwendung von blutdrucksenkenden Medikamenten^j	Zeit seit Nierenbiopsie^k	Bluthochdruck in der Vergangenheit^l
UE von besonderem Interesse – abnormale Leberfunktionstestergebnisse												
Jegliche UE	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nicht schwere UE	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Schwere UE	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
SUE	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
UE von besonderem Interesse – COVID-19 UE												
Jegliche UE	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nicht schwere UE	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Schwere UE	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
SUE	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
UE von besonderem Interesse – UE in Zusammenhang mit dem kardiovaskulären System												
Jegliche UE	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nicht schwere UE	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Schwere UE	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
SUE	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
UE von besonderem Interesse – Hypotonie-assoziierte UE												
Jegliche UE	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nicht schwere UE	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt PROTECT	Geschlecht^a	Alter^b	Alter bei Diagnose^c	Geografische Region^d	BMI^e	Randomisierungsstrata^f	eGFR Kategorie I^g	eGFR Kategorie II^h	Proteinausscheidung im Urinⁱ	Verwendung von blutdrucksenkenden Medikamenten^j	Zeit seit Nierenbiopsie^k	Bluthochdruck in der Vergangenheit^l
Schwere UE	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
SUE	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
UE von besonderem Interesse – Leber-assoziierte UE												
Jegliche UE	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Nicht schwere UE	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Schwere UE	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
SUE	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
UE von besonderem Interesse – UE im Zusammenhang mit der Bauchspeicheldrüse												
Jegliche UE	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Nicht schwere UE	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Schwere UE	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
SUE	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
UE von besonderem Interesse – Flüssigkeitsretention-assoziierte UE												
Jegliche UE	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Nicht schwere UE	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Schwere UE	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
SUE	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt PROTECT	Geschlecht^a	Alter^b	Alter bei Diagnose^c	Geografische Region^d	BMI^e	Randomisierungsstrata^f	eGFR Kategorie I^g	eGFR Kategorie II^h	Proteinausscheidung im Urinⁱ	Verwendung von blutdrucksenkenden Medikamenten^j	Zeit seit Nierenbiopsie^k	Bluthochdruck in der Vergangenheit^l
UE von besonderem Interesse – Anämie-assoziierte UE												
Jegliche UE	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nicht schwere UE	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Schwere UE	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
SUE	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
UE von besonderem Interesse – Hyperkaliämie-assoziierte UE												
Jegliche UE	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nicht schwere UE	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Schwere UE	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
SUE	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
UE von besonderem Interesse – kardiale Arrhythmien												
Jegliche UE	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nicht schwere UE	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Schwere UE	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
SUE	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Weitere UE von Interesse – akute Nierenschädigung												
Jegliche UE	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nicht schwere UE	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt PROTECT	Geschlecht ^a	Alter ^b	Alter bei Diagnose ^c	Geografische Region ^d	BMI ^e	Randomisierungsstrata ^f	eGFR Kategorie I ^g	eGFR Kategorie II ^h	Proteinausscheidung im Urin ⁱ	Verwendung von blutdrucksenkenden Medikamenten ^j	Zeit seit Nierenbiopsie ^k	Bluthochdruck in der Vergangenheit ^l
Schwere UE	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
SUE	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

a: Geschlecht: männlich vs. weiblich.
 b: Alter: ≤ 45 Jahre vs. > 45 Jahre.
 c: Alter bei Diagnose: ≤ 18 Jahre vs. > 18 - 40 Jahre vs. > 40 Jahre.
 d: Geografische Region: Nordamerika vs. Europa vs. Asiatisch-pazifischer Raum.
 e: BMI zu Baseline: < 27 kg/m² vs. ≥ 27 kg/m².
 f: Randomisierungsstrata: niedrige eGFR (30 - < 60 ml/min/1,73 m²) und hohe UP (> 1,75 g/Tag) vs. niedrige eGFR (30 - < 60 ml/min/1,73 m²) und niedrige UP (≤ 1,75 g/Tag) vs. hohe eGFR (≥ 60 ml/min/1,73 m²) und hohe UP (> 1,75 g/Tag) vs. hohe eGFR (≥ 60 ml/min/1,73 m²) und niedrige UP (≤ 1,75 g/Tag).
 g: eGFR Kategorie I zu Baseline: < 60 ml/min/1,73 m² vs. 60 - < 90 ml/min/1,73 m² vs. ≥ 60 ml/min/1,73 m².
 h: eGFR Kategorie II zu Baseline: < 45 ml/min/1,73 m² vs. 45 - < 60 ml/min/1,73 m² vs. 60 - < 90 ml/min/1,73 m² vs. ≥ 90 ml/min/1,73 m².
 i: Proteinausscheidung im Urin zu Baseline: ≤ 1,75 g/Tag vs. > 1,75 g/Tag.
 j: Verwendung von blutdrucksenkenden Medikamenten zu Baseline (außer ACE-Hemmer, Aldosteronblocker, Aliskiren oder ARB): ja vs. nein.
 k: Zeit seit Nierenbiopsie: ≤ 5 Jahre vs. > 5 Jahre.
 l: Bluthochdruck in der Vergangenheit: ja vs. nein.
 m: Urin-Proteinausscheidung < 1 g/Tag.
 n: Urin-Proteinausscheidung < 0,3 g/Tag.
 o: Gesamtveränderung.
 p: Chronische Veränderung.
 q: 40 %ige Reduktion.
 r: Die Subgruppenanalyse konnte nicht durchgeführt werden, da nur ein Todesfall in der Studie auftrat.
 s: Veränderung um ≥ 15 Punkte.
 t: Veränderung um ≥ 8,4 Punkte.
 u: Veränderung um ≥ 9 Punkte.
 ●: a priori geplante Subgruppenanalyse. ○: post hoc durchgeführte Subgruppenanalyse.
 Quelle: (6)
 Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-74 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ($p < 0,05$) Interaktionsterme.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-74: Ergebnis der Interaktionsterme der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Studie PROTECT

Endpunkt PROTECT	Geschlecht ^a	Alter ^b	Alter bei Diagnose ^c	Geografische Region ^d	BMI ^e	Randomisierungsstrata ^f	eGFR Kategorie I ^g	eGFR Kategorie II ^h	Proteinausscheidung im Urin ⁱ	Verwendung von blutdrucksenkenden Medikamenten ^j	Zeit seit Nierenbiopsie ^k	Bluthochdruck in der Vergangenheit ^l
Morbidität												
Veränderung der Nierenfunktion, gemessen anhand der Proteinurie												
Prozentuale Veränderung der UP/C-Ratio	0,015	0,876	0,698	0,901	0,968	0,126	< 0,001	< 0,001	0,372	0,939	0,555	0,539
Mittlere Veränderung der Urin-Proteinausscheidung	0,037	0,656	0,077	0,061	0,050	0,011	0,008	0,004	< 0,001	0,413	0,955	0,137
Anteil an Patienten mit Erreichen einer partiellen Remission ^m	0,834	0,446	0,701	0,933	0,671	0,282	0,384	0,591	0,177	0,262	0,659	0,659
Anteil an Patienten mit Erreichen einer kompletten Remission ⁿ	0,687	0,762	0,889	0,418	0,766	0,547	0,320	NE	0,930	0,405	0,548	0,555
Zeit bis zum Erreichen einer partiellen Remission ^m	0,530	0,070	0,856	0,736	0,771	0,959	0,401	0,252	0,531	0,147	0,114	0,578

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt PROTECT	Geschlecht ^a	Alter ^b	Alter bei Diagnose ^c	Geografische Region ^d	BMI ^e	Randomisierungsstrata ^f	eGFR Kategorie I ^g	eGFR Kategorie II ^h	Proteinausscheidung im Urin ⁱ	Verwendung von blutdrucksenkenden Medikamenten ^j	Zeit seit Nierenbiopsie ^k	Bluthochdruck in der Vergangenheit ^l
Zeit bis zum Erreichen einer kompletten Remission ⁿ	0,319	0,636	0,674	0,693	0,618	0,719	0,027	0,029	0,617	0,330	0,516	0,807
Veränderung der Nierenfunktion, gemessen anhand der eGFR												
Änderungsrate der eGFR nach Beginn der randomisierten Therapie ^o (Baseline bis Woche 58)	0,015	0,490	< 0,001	0,121	0,078	0,005	0,057	0,043	0,620	0,614	0,393	0,348
Änderungsrate der eGFR nach Beginn der randomisierten Therapie ^o (Baseline bis Woche 110)	0,023	0,147	0,001	0,053	0,019	< 0,001	0,008	0,003	0,718	0,430	0,102	0,205
Änderungsrate der eGFR nach akuter Wirkung der randomisierten Therapie ^p (Woche 6 bis Woche 58)	0,018	0,378	0,005	0,648	0,035	0,002	0,010	0,013	0,817	0,178	0,366	0,768

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt PROTECT	Geschlecht ^a	Alter ^b	Alter bei Diagnose ^c	Geografische Region ^d	BMI ^e	Randomisierungsstrata ^f	eGFR Kategorie I ^g	eGFR Kategorie II ^h	Proteinausscheidung im Urin ⁱ	Verwendung von blutdrucksenkenden Medikamenten ^j	Zeit seit Nierenbiopsie ^k	Bluthochdruck in der Vergangenheit ^l
Änderungsrate der eGFR nach akuter Wirkung der randomisierten Therapie ^p (Woche 6 bis Woche 110)	0,037	0,089	0,005	0,305	0,008	< 0,001	< 0,001	< 0,001	0,447	0,130	0,079	0,445
Mittlere Veränderung der eGFR	0,818	0,879	0,100	0,631	0,187	0,013	0,056	0,098	0,801	0,201	0,949	0,738
Progression der Nierenerkrankung												
Anteil an Patienten, die eine bestätigte 40 %-igen Reduktion der eGFR, ESRD oder Tod erreichen												
Jegliche	0,508	0,553	0,407	0,728	0,246	0,956	0,846	0,893	0,506	0,223	0,503	0,159
eGFR ^q	0,806	0,654	0,542	0,799	0,402	0,929	0,957	0,862	0,538	0,333	0,471	0,324
ESRD	0,487	0,748	0,293	0,223	0,221	0,637	0,989	0,962	0,604	0,189	1,000	0,563
Tod ^r	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE
Zeit bis zum Erreichen einer bestätigten 40 %-igen Reduktion der eGFR, ESRD oder Tod												
Jegliche	0,801	0,319	0,419	0,964	0,355	0,959	NE	NE	0,628	0,201	0,873	0,091
eGFR ^q	0,927	0,384	0,538	0,986	0,509	0,946	NE	NE	0,641	0,294	0,844	0,235
ESRD	0,287	0,889	NE	NE	0,311	NE	NE	NE	0,706	0,184	0,832	0,496
Tod ^r	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt PROTECT	Geschlecht ^a	Alter ^b	Alter bei Diagnose ^c	Geografische Region ^d	BMI ^e	Randomisierungsstrata ^f	eGFR Kategorie I ^g	eGFR Kategorie II ^h	Proteinausscheidung im Urin ⁱ	Verwendung von blutdrucksenkenden Medikamenten ^j	Zeit seit Nierenbiopsie ^k	Bluthochdruck in der Vergangenheit ^l
Erreichen eines CKD-Stadiums 4 oder 5												
Anteil an Patienten, die das CKD-Stadium 4 oder 5 erreichen	0,074	0,042	0,287	0,495	0,796	0,957	0,982	0,997	0,584	0,638	0,769	0,261
Zeit bis zum Erreichen eines CKD-Stadiums 4 oder 5	0,400	0,060	0,525	0,513	0,948	NE	NE	NE	0,382	0,658	0,348	0,358
Systemische immunsuppressive Therapie												
Anteil an Patienten, die eine systemische immunsuppressive Therapie benötigen (jegliche)	0,951	0,056	0,139	0,275	0,295	0,431	0,154	0,259	0,174	0,382	0,046	0,994

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt PROTECT	Geschlecht ^a	Alter ^b	Alter bei Diagnose ^c	Geografische Region ^d	BMI ^e	Randomisierungsstrata ^f	eGFR Kategorie I ^g	eGFR Kategorie II ^h	Proteinausscheidung im Urin ⁱ	Verwendung von blutdrucksenkenden Medikamenten ^j	Zeit seit Nierenbiopsie ^k	Bluthochdruck in der Vergangenheit ^l
Anteil der Patienten, die eine systemische immunsuppressive Therapie benötigen (mit renaler Indikation)	0,973	0,070	0,164	0,193	0,345	0,298	0,135	0,237	0,117	0,448	0,032	0,858
Zeit bis zum Beginn einer systemischen immunsuppressiven Therapie (jegliche)	0,850	0,610	0,112	0,276	0,805	0,273	0,243	NE	0,667	0,505	0,601	0,799
Zeit bis zum Beginn einer systemische immunsuppressive Therapie benötigen (mit renaler Indikation)	0,978	0,677	NE	0,215	0,889	NE	0,155	NE	NE	0,585	0,435	0,639

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt PROTECT	Geschlecht ^a	Alter ^b	Alter bei Diagnose ^c	Geografische Region ^d	BMI ^e	Randomisierungsstrata ^f	eGFR Kategorie I ^g	eGFR Kategorie II ^h	Proteinausscheidung im Urin ⁱ	Verwendung von blutdrucksenkenden Medikamenten ^j	Zeit seit Nierenbiopsie ^k	Bluthochdruck in der Vergangenheit ^l
Hospitalisierungen												
Anteil an Patienten mit Hospitalisierungen (jegliche)	0,713	0,365	0,330	0,805	0,851	0,150	0,244	0,329	0,742	0,928	0,001	0,266
Anteil an Patienten mit Hospitalisierungen (nierenbedingt)	0,909	0,701	0,557	0,649	0,089	0,154	0,156	0,281	0,184	0,449	0,363	0,846
Anzahl an Hospitalisierungen (jegliche)	0,559	0,981	0,367	0,651	0,900	0,218	0,488	0,399	0,989	0,689	< 0,001	0,329
Anzahl an Hospitalisierungen (nierenbedingt)	0,505	0,944	0,516	0,555	0,027	NE	NE	NE	0,135	0,430	0,165	0,915
Dauer der Hospitalisierungen (jegliche)	0,709	0,850	0,783	0,955	0,598	0,216	0,419	0,272	0,561	0,285	0,048	0,399

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt PROTECT	Geschlecht ^a	Alter ^b	Alter bei Diagnose ^c	Geografische Region ^d	BMI ^e	Randomisierungsstrata ^f	eGFR Kategorie I ^g	eGFR Kategorie II ^h	Proteinausscheidung im Urin ⁱ	Verwendung von blutdrucksenkenden Medikamenten ^j	Zeit seit Nierenbiopsie ^k	Bluthochdruck in der Vergangenheit ^l
Dauer der Hospitalisierungen (nierenbedingt)	0,036	0,538	0,686	0,985	0,106	NE	NE	NE	0,093	0,818	0,226	0,892
Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustands, gemessen anhand der EQ-5D VAS												
Zeit bis zur klinisch relevanten. Verbesserung der EQ-5D VAS ^s	0,938	0,116	NE	0,298	0,764	0,078	0,181	0,182	0,689	0,048	0,526	0,176
Zeit bis zur klinisch relevanten. Verschlechterung der EQ-5D VAS ^s	0,941	0,510	0,648	0,298	0,087	0,159	0,272	0,009	0,020	0,793	0,557	0,532

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt PROTECT	Geschlecht ^a	Alter ^b	Alter bei Diagnose ^c	Geografische Region ^d	BMI ^e	Randomisierungsstrata ^f	eGFR Kategorie I ^g	eGFR Kategorie II ^h	Proteinausscheidung im Urin ⁱ	Verwendung von blutdrucksenkenden Medikamenten ^j	Zeit seit Nierenbiopsie ^k	Bluthochdruck in der Vergangenheit ^l
Gesundheitsbezogene Lebensqualität												
Veränderung der krankheitsspezifischen Lebensqualität, gemessen anhand des KDQOL-36 Fragebogens												
Zeit bis zur klinisch relevanten Verbesserung der Krankheitslast durch die Nierenerkrankung ^s	0,086	0,921	NE	0,189	0,691	0,665	0,676	0,840	0,284	0,199	0,154	0,551
Zeit bis zur klinisch relevanten Verbesserung der Symptome/ Probleme mit der Nierenerkrankung ^s	0,125	0,130	NE	0,692	0,118	0,247	0,863	0,696	0,472	0,724	0,445	0,786
Zeit bis zur klinisch relevanten Verbesserung der Auswirkungen der Nierenerkrankung ^s	0,438	0,776	< 0,001	0,065	0,676	0,050	0,794	0,909	0,033	0,082	< 0,001	0,163

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt PROTECT	Geschlecht ^a	Alter ^b	Alter bei Diagnose ^c	Geografische Region ^d	BMI ^e	Randomisierungsstrata ^f	eGFR Kategorie I ^g	eGFR Kategorie II ^h	Proteinausscheidung im Urin ⁱ	Verwendung von blutdrucksenkenden Medikamenten ^j	Zeit seit Nierenbiopsie ^k	Bluthochdruck in der Vergangenheit ^l
Zeit bis zur klinisch relevanten Verbesserung der PCS ^t	0,942	0,167	< 0,001	< 0,001	0,674	< 0,001	0,580	0,730	0,017	0,393	0,374	0,034
Zeit bis zur klinisch relevanten Verbesserung der MCS ^u	0,284	0,850	NE	0,261	0,777	0,627	0,221	0,388	0,223	0,508	0,537	0,508
Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der Krankheitslast durch die Nierenerkrankung ^s	0,922	0,991	0,741	0,980	0,530	0,985	0,947	0,379	0,883	0,406	0,840	0,824
Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der Symptome/ Probleme mit der Nierenerkrankung ^s	0,839	0,024	0,117	0,409	0,197	0,799	0,569	0,054	0,580	0,460	0,965	0,490

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt PROTECT	Geschlecht ^a	Alter ^b	Alter bei Diagnose ^c	Geografische Region ^d	BMI ^e	Randomisierungsstrata ^f	eGFR Kategorie I ^g	eGFR Kategorie II ^h	Proteinausscheidung im Urin ⁱ	Verwendung von blutdrucksenkenden Medikamenten ^j	Zeit seit Nierenbiopsie ^k	Bluthochdruck in der Vergangenheit ^l
Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der Auswirkungen der Nierenerkrankungen ^s	0,717	0,770	0,945	0,605	0,518	0,563	0,526	0,012	0,534	0,655	0,432	0,260
Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der PCS ^t	0,797	0,787	NE	0,756	0,510	0,419	0,040	0,001	0,931	0,545	0,809	0,592
Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der MCS ^u	0,441	0,440	0,993	0,731	0,491	0,543	0,794	0,520	0,663	0,738	0,386	0,967
Sicherheit – Unerwünschte Ereignisse												
Gesamtraten der UE												
Jegliche UE	0,396	0,950	0,943	0,896	0,865	0,663	0,239	0,336	0,481	0,481	0,634	0,039
Nicht schwere UE	0,488	0,246	0,571	0,825	0,048	0,989	0,505	0,618	0,315	0,043	0,242	0,002
Schwere UE	0,298	0,453	0,958	0,650	0,688	0,646	0,762	0,882	0,731	0,911	0,779	0,757
SUE	0,635	0,965	0,763	0,591	0,732	0,916	0,746	0,608	0,945	0,178	0,021	0,405

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt PROTECT	Geschlecht ^a	Alter ^b	Alter bei Diagnose ^c	Geografische Region ^d	BMI ^e	Randomisierungsstrata ^f	eGFR Kategorie I ^g	eGFR Kategorie II ^h	Proteinausscheidung im Urin ⁱ	Verwendung von blutdrucksenkenden Medikamenten ^j	Zeit seit Nierenbiopsie ^k	Bluthochdruck in der Vergangenheit ^l
UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten	0,936	0,250	0,587	0,691	0,754	0,216	0,749	0,774	0,576	0,824	0,347	0,582
UE, die zum Tod führten ^t	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE
Gesamtraten der UE ohne krankheitsbezogene UE												
Jegliche UE	0,853	0,814	0,842	0,718	0,535	0,389	0,486	0,577	0,644	0,457	0,894	0,076
Nicht schwere UE	0,982	0,817	0,810	0,562	0,558	0,537	0,595	0,582	0,919	0,495	0,827	0,052
Schwere UE	0,178	0,744	0,615	0,663	0,836	0,497	0,574	0,754	0,558	0,806	0,772	0,619
SUE	0,848	0,559	0,190	0,715	0,586	0,825	0,876	0,675	0,976	0,320	0,032	0,546
UE nach SOC und PT*												
SOC: Erkrankungen des Nervensystems												
PT: Schwindelgefühl	0,558	0,720	0,959	0,326	0,964	0,650	0,608	0,733	0,161	0,912	0,972	0,397
SOC: Gefäßerkrankungen												
PT: Hypotonie	0,904	0,255	0,656	0,814	0,728	0,801	0,531	0,541	0,900	0,525	0,572	0,053

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt PROTECT	Geschlecht ^a	Alter ^b	Alter bei Diagnose ^c	Geografische Region ^d	BMI ^e	Randomisierungsstrata ^f	eGFR Kategorie I ^g	eGFR Kategorie II ^h	Proteinausscheidung im Urin ⁱ	Verwendung von blutdrucksenkenden Medikamenten ^j	Zeit seit Nierenbiopsie ^k	Bluthochdruck in der Vergangenheit ^l
UE von besonderem Interesse – abnormale Leberfunktionstestergebnisse												
Jegliche UE	0,559	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	0,880
Nicht schwere UE	0,559	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	0,880
Schwere UE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE
SUE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE
UE von besonderem Interesse – COVID-19 UE												
Jegliche UE	0,865	0,499	0,079	0,238	0,327	0,067	0,104	0,080	0,581	0,709	0,559	0,410
Nicht schwere UE	0,887	0,894	0,154	0,221	0,333	0,106	0,085	0,086	0,719	0,952	0,374	0,447
Schwere UE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE
SUE	0,884	0,549	0,120	0,106	0,168	0,118	0,327	0,195	0,543	0,429	0,452	0,706
UE von besonderem Interesse – UE in Zusammenhang mit dem kardiovaskulären System												
Jegliche UE	0,040	0,165	0,153	0,357	0,294	0,980	0,953	0,879	0,117	0,987	0,728	0,276
Nicht schwere UE	0,075	0,200	0,183	0,458	0,167	0,989	0,937	0,820	0,088	0,943	0,952	0,256
Schwere UE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE
SUE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt PROTECT	Geschlecht^a	Alter^b	Alter bei Diagnose^c	Geografische Region^d	BMI^e	Randomisierungsstrata^f	eGFR Kategorie I^g	eGFR Kategorie II^h	Proteinausscheidung im Urinⁱ	Verwendung von blutdrucksenkenden Medikamenten^j	Zeit seit Nierenbiopsie^k	Bluthochdruck in der Vergangenheit^l
UE von besonderem Interesse – Hypotonie-assoziierte UE												
Jegliche UE	0,494	0,465	0,541	0,135	0,856	0,626	0,448	0,577	0,117	0,458	0,963	0,209
Nicht schwere UE	0,557	0,514	0,588	0,159	0,792	0,570	0,429	0,587	0,101	0,387	0,895	0,230
Schwere UE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE
SUE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE
UE von besonderem Interesse – Leber-assoziierte UE												
Jegliche UE	0,130	0,106	0,404	0,353	0,282	0,720	0,219	0,370	0,540	0,181	0,135	0,358
Nicht schwere UE	0,130	0,106	0,404	0,353	0,282	0,720	0,219	0,370	0,540	0,181	0,135	0,358
Schwere UE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE
SUE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE
UE von besonderem Interesse – UE im Zusammenhang mit der Bauchspeicheldrüse												
Jegliche UE	0,750	0,484	0,563	0,765	0,366	0,190	0,356	0,564	0,283	0,896	0,316	0,104
Nicht schwere UE	0,750	0,484	0,563	0,765	0,366	0,190	0,356	0,564	0,283	0,896	0,316	0,104
Schwere UE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE
SUE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt PROTECT	Geschlecht^a	Alter^b	Alter bei Diagnose^c	Geografische Region^d	BMI^e	Randomisierungsstrata^f	eGFR Kategorie I^g	eGFR Kategorie II^h	Proteinausscheidung im Urinⁱ	Verwendung von blutdrucksenkenden Medikamenten^j	Zeit seit Nierenbiopsie^k	Bluthochdruck in der Vergangenheit^l
UE von besonderem Interesse – Flüssigkeitsretention-assoziierte UE												
Jegliche UE	0,714	0,813	0,958	0,650	0,498	0,895	0,188	0,265	0,593	0,180	0,089	0,750
Nicht schwere UE	0,800	0,706	0,961	0,433	0,616	0,874	0,176	0,276	0,508	0,132	0,069	0,788
Schwere UE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE
SUE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE
UE von besonderem Interesse – Anämie-assoziierte UE												
Jegliche UE	0,580	0,074	0,735	0,681	0,737	0,647	0,461	0,567	0,448	0,480	0,555	0,661
Nicht schwere UE	0,580	0,074	0,735	0,681	0,737	0,647	0,461	0,567	0,448	0,480	0,555	0,661
Schwere UE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE
SUE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE
UE von besonderem Interesse – Hyperkaliämie-assoziierte UE												
Jegliche UE	0,452	0,975	0,692	0,325	0,914	0,288	0,920	0,915	0,676	0,095	0,419	0,277
Nicht schwere UE	0,452	0,975	0,692	0,325	0,914	0,288	0,920	0,915	0,676	0,095	0,419	0,277
Schwere UE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE
SUE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt PROTECT	Geschlecht ^a	Alter ^b	Alter bei Diagnose ^c	Geografische Region ^d	BMI ^e	Randomisierungsstrata ^f	eGFR Kategorie I ^g	eGFR Kategorie II ^h	Proteinausscheidung im Urin ⁱ	Verwendung von blutdrucksenkenden Medikamenten ^j	Zeit seit Nierenbiopsie ^k	Bluthochdruck in der Vergangenheit ^l
UE von besonderem Interesse – kardiale Arrhythmien												
Jegliche UE	0,327	0,423	0,637	0,172	0,988	0,855	0,754	0,595	0,457	0,819	0,135	0,401
Nicht schwere UE	0,426	0,409	0,590	0,195	1,000	0,703	0,858	0,768	0,441	0,879	0,185	0,363
Schwere UE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE
SUE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE
Weitere UE von Interesse – akute Nierenschädigung												
Jegliche UE	0,813	0,079	0,971	NE	NE	NE	0,792	NE	0,300	0,382	0,594	0,647
Nicht schwere UE	0,670	0,045	0,596	NE	NE	NE	0,953	NE	NE	NE	NE	0,731
Schwere UE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE
SUE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE
<p>a: Geschlecht: männlich vs. weiblich. b: Alter: ≤ 45 Jahre vs. > 45 Jahre. c: Alter bei Diagnose: ≤ 18 Jahre vs. > 18 - 40 Jahre vs. > 40 Jahre. d: Geografische Region: Nordamerika vs. Europa vs. Asiatisch-pazifischer Raum. e: BMI zu Baseline: < 27 kg/m² vs. ≥ 27 kg/m². f: Randomisierungsstrata: niedrige eGFR (30 - < 60 ml/min/1,73 m²) und hohe UP (> 1,75 g/Tag) vs. niedrige eGFR (30 - < 60 ml/min/1,73 m²) und niedrige UP (≤ 1,75 g/Tag) vs. Hohe eGFR (≥ 60 ml/min/1,73 m²) und hohe UP (> 1,75 g/Tag) vs. hohe eGFR (≥ 60 ml/min/1,73 m²) und niedrige UP (≤ 1,75 g/Tag). g: eGFR Kategorie I zu Baseline: < 60 ml/min/1,73 m² vs. 60 - < 90 ml/min/1,73 m² vs. ≥ 60 ml/min/1,73 m². h: eGFR Kategorie II zu Baseline: < 45 ml/min/1,73 m² vs. 45 - < 60 ml/min/1,73 m² vs. 60 - < 90 ml/min/1,73 m² vs. ≥ 90 ml/min/1,73 m². i: Proteinausscheidung im Urin zu Baseline: ≤ 1,75 g/Tag vs. > 1,75 g/Tag. j: Verwendung von blutdrucksenkenden Medikamenten zu Baseline: ja vs. nein. k: Zeit seit Nierenbiopsie: ≤ 5 Jahre vs. > 5 Jahre.</p>												

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Geschlecht ^a	Alter ^b	Alter bei Diagnose ^c	Geografische Region ^d	BMI ^e	Randomisierungsstrata ^f	eGFR Kategorie I ^g	eGFR Kategorie II ^h	Proteinausscheidung im Urin ⁱ	Verwendung von blutdrucksenkenden Medikamenten ^j	Zeit seit Nierenbiopsie ^k	Bluthochdruck in der Vergangenheit ^l
PROTECT												
<p>l: Bluthochdruck in der Vergangenheit: ja vs. nein. m: Urin-Proteinausscheidung < 1 g/Tag. n: Urin-Proteinausscheidung < 0,3 g/Tag. o: Gesamtveränderung. p: Chronische Veränderung. q: 40 %ige Reduktion. r: Die Subgruppenanalyse konnte nicht durchgeführt werden, da nur ein Todesfall in der Studie auftrat. s: Veränderung um ≥ 15 Punkte. t: Veränderung um ≥ 8,4 Punkte. u: Veränderung um ≥ 9 Punkte. NE: Nicht auswertbar, da in einer Subgruppe weniger als ein Ereignis aufgetreten ist oder weniger als zehn Patienten in einer Subgruppenkategorie waren. *: Subgruppenanalysen nach SOC und PT wurden gemäß VerFO des G-BA ausschließlich durchgeführt, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist (4).</p> <p>Quelle: (6), Tabellen: PT2RPR_FSLM, PT2UEC_FSCM, PT2URP_FSPM, PT2URF_FSPM, PT2URPT_FSTM, PT2URFT_FSTM, PT2GGA_FSRM, PT2GGB_FSRM, PT2GGLA_FSRM, PT2GGLB_FSRM, PT2GGC_FSCM, PT2GED_FSIM, PT2G_FSIM, PT2E_FSIM, PT2D_FSIM, PT2GEDT_FSTM, PT2GT_FSTM, PT2ET_FSTM, PT2DT_FSTM, PT2CKD_FSIM, PT2CKDT_FSTM, PT2MIS_FSIM, PT2MIST_FSTM, PT2MIK_FSIM, PT2MIKT_FSTM, PT2HOS_FSIM, PT2HOK_FSIM, PT2HNS_FSNM, PT2HNC_FSNM, PT2HDS_FSNM, PT2HDK_FSNM, PT2VSIT_FSTM, PT2VSDT_FSTM, PT2KBUI_FSTM, PT2KSYIT_FSTM, PT2KEFIT_FSTM, PT2KPSIT_FSTM, PT2KMSIT_FSTM, PT2KBUDT_FSTM, PT2KSYDT_FSTM, PT2KEFDT_FSTM, PT2KPSDT_FSTM, PT2KMSDT_FSTM, PT2A_SSIM, PT2AN_SSIM, PT2AC_SSIM, PT2AS_SSIM, PT2AT_SSIM, PT2AD_SSIM, PT2AA_SSIM, PT2AAN_SSIM, PT2AAC_SSIM, PT2AAS_SSIM, PT2A_SSSM, PT2AS_SSSM, PT2AC_SSSM, PT2AEF_SSIM, PT2AEFN_SSIM, PT2AEFC_SSIM, PT2AEFS_SSIM, PT2AEV_SSIM, PT2AEVN_SSIM, PT2AEVC_SSIM, PT2AEVS_SSIM, PT2AEC_SSIM, PT2AECN_SSIM, PT2AECC_SSIM, PT2AECS_SSIM, PT2AEH_SSIM, PT2AEHN_SSIM, PT2AEHC_SSIM, PT2AEHS_SSIM, PT2AEL_SSIM, PT2AELN_SSIM, PT2AELC_SSIM, PT2AELS_SSIM, PT2AEP_SSIM, PT2AEPN_SSIM, PT2AEP_C_SSIM, PT2AEP_S_SSIM, PT2AEO_SSIM, PT2AEO_N_SSIM, PT2AEO_C_SSIM, PT2AEO_S_SSIM, PT2AEA_SSIM, PT2AEAN_SSIM, PT2AEAC_SSIM, PT2AEAS_SSIM, PT2AEU_SSIM, PT2AEUN_SSIM, PT2AEUC_SSIM, PT2AEUS_SSIM, PT2AEY_SSIM, PT2AEYN_SSIM, PT2AEYC_SSIM, PT2AEYS_SSIM, PT2AEI_SSIM, PT2AEIN_SSIM, PT2AEIC_SSIM, PT2AEIS_SSIM</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>												

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Der Bewertung liegt nur einer RCT (Studie PROTECT) zugrunde. Eine Metaanalyse ist aus diesem Grund nicht durchführbar.

4.3.1.3.2.1 Statistisch signifikante Subgruppenanalysen zu der Nutzendimension Morbidität

4.3.1.3.2.1.1 Statistisch signifikante Subgruppenanalysen zur Veränderung der Nierenfunktion, gemessen anhand der Proteinurie

Statistisch signifikante Subgruppenanalysen zur prozentualen Veränderung der UP/C-Ratio

Tabelle 4-75: Ergebnisse für die prozentuale Veränderung der UP/C-Ratio von Baseline bis Woche 110 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppe	Behandlung	n/N (%) ^a	MW (SD) (g/g)	Prozentuale Veränderung zu Baseline Geometrischer LS-Mean [95 %-KI] ^b	Sparsentan vs. Irbesartan
					LS-Mean-Ratio [95 %-KI] p-Wert ^b
Geschlecht (p = 0,015)^c					
Baseline					
Männlich	Sparsentan	139/139 (100,0)	1,30 (0,79)	/	/
	Irbesartan	143/143 (100,0)	1,33 (0,85)	/	
Weiblich	Sparsentan	63/63 (100,0)	1,71 (1,06)	/	/
	Irbesartan	59/59 (100,0)	1,72 (0,94)	/	
Woche 6					
Männlich	Sparsentan	134/139 (96,4)	0,91 (0,82)	-40,75 [-47,48; -33,15]	0,597 [0,504; 0,707] < 0,001
	Irbesartan	138/143 (96,5)	1,37 (0,87)	-0,76 [-11,89; 11,77]	
Weiblich	Sparsentan	59/63 (93,7)	1,10 (0,73)	-34,29 [-44,52; -22,17]	0,808 [0,633; 1,031] 0,087
	Irbesartan	56/59 (94,9)	1,54 (1,08)	-18,64 [-31,73; -3,04]	
Woche 36					
Männlich	Sparsentan	135/139 (97,1)	0,92 (0,94)	-47,93 [-53,84; -41,25]	0,560 [0,472; 0,664] < 0,001
	Irbesartan	132/143 (92,3)	1,36 (0,98)	-6,98 [-17,51; 4,90]	
Weiblich	Sparsentan	59/63 (93,7)	0,95 (0,69)	-47,56 [-55,75; -37,85]	0,710 [0,556; 0,907] 0,006
	Irbesartan	55/59 (93,2)	1,44 (1,18)	-26,13 [-38,00; -11,99]	
Woche 58					
Männlich	Sparsentan	129/139 (92,8)	0,92 (0,91)	-43,32 [-49,82; -35,96]	0,597 [0,502; 0,709] < 0,001
	Irbesartan	127/143 (88,8)	1,40 (1,03)	-5,01 [-15,93; 7,33]	
Weiblich	Sparsentan	59/63 (93,7)	0,99 (0,68)	-45,59 [-54,10; -35,50]	0,733 [0,573; 0,938] 0,014
	Irbesartan	52/59 (88,1)	1,39 (1,06)	-25,80 [-37,89; -11,35]	

Subgruppe	Behandlung	n/N (%) ^a	MW (SD) (g/g)	Prozentuale Veränderung zu Baseline Geometrischer LS-Mean [95 %-KI] ^b	Sparsentan vs. Irbesartan
					LS-Mean-Ratio [95 %-KI] p-Wert ^b
Woche 110					
Männlich	Sparsentan	116/139 (83,5)	0,93 (0,87)	-41,90 [-48,82; -34,06]	0,608 [0,507; 0,730] < 0,001
	Irbesartan	107/143 (74,8)	1,50 (1,32)	-4,48 [-16,15; 8,81]	
Weiblich	Sparsentan	52/63 (82,5)	1,22 (1,23)	-42,59 [-51,88; -31,52]	0,670 [0,515; 0,872] 0,003
	Irbesartan	42/59 (71,2)	1,60 (1,05)	-14,28 [-29,46; 4,18]	
eGFR Kategorie I zu Baseline (p < 0,001)^c					
Baseline					
< 60 ml/ min/1,73 m ²	Sparsentan	127/127 (100,0)	1,48 (0,98)	/	/
	Irbesartan	129/129 (100,0)	1,52 (0,95)	/	
60 - < 90 ml/ min/1,73 m ²	Sparsentan	49/49 (100,0)	1,25 (0,59)	/	/
	Irbesartan	48/48 (100,0)	1,34 (0,63)	/	
≥ 90 ml/ min/1,73 m ²	Sparsentan	26/26 (100,0)	1,49 (0,98)	/	/
	Irbesartan	25/25 (100,0)	1,24 (0,99)	/	
Woche 6					
< 60 ml/ min/1,73 m ²	Sparsentan	120/127 (94,5)	1,02 (0,74)	-34,74 [-42,25; -26,25]	0,683 [0,575; 0,811] < 0,001
	Irbesartan	126/129 (97,7)	1,48 (0,94)	-4,38 [-15,28; 7,91]	
60 - < 90 ml/ min/1,73 m ²	Sparsentan	48/49 (98,0)	0,88 (0,78)	-46,38 [-56,23; -34,32]	0,525 [0,393; 0,702] < 0,001
	Irbesartan	45/48 (93,8)	1,49 (0,84)	2,08 [-16,99; 25,54]	
≥ 90 ml/ min/1,73 m ²	Sparsentan	25/26 (96,2)	0,91 (1,06)	-42,16 [-55,91; -24,12]	0,806 [0,544; 1,193] 0,279
	Irbesartan	23/25 (92,0)	0,96 (1,03)	-28,21 [-45,84; -4,86]	
Woche 36					
< 60 ml/ min/1,73 m ²	Sparsentan	120/127 (94,5)	1,04 (0,89)	-42,19 [-48,86; -34,65]	0,637 [0,535; 0,757] < 0,001
	Irbesartan	119/129 (92,2)	1,46 (1,04)	-9,20 [-19,61; 2,57]	
60 - < 90 ml/ min/1,73 m ²	Sparsentan	48/49 (98,0)	0,77 (0,81)	-54,63 [-62,98; -44,41]	0,445 [0,332; 0,596] < 0,001
	Irbesartan	45/48 (93,8)	1,47 (0,85)	2,05 [-17,21; 25,79]	
≥ 90 ml/ min/1,73 m ²	Sparsentan	26/26 (100,0)	0,76 (0,83)	-58,02 [-67,96; -45,01]	0,809 [0,548; 1,195] 0,285
	Irbesartan	23/25 (92,0)	0,85 (1,22)	-48,11 [-60,77; -31,37]	

Subgruppe	Behandlung	n/N (%) ^a	MW (SD) (g/g)	Prozentuale Veränderung zu Baseline Geometrischer LS-Mean [95 %-KI] ^b	Sparsentan vs. Irbesartan
					LS-Mean-Ratio [95 %-KI] p-Wert ^b
Woche 58					
< 60 ml/ min/1,73 m ²	Sparsentan	120/127 (94,5)	0,99 (0,86)	-39,68 [-46,66; -31,78]	0,678 [0,570; 0,808] < 0,001
	Irbesartan	116/129 (89,9)	1,45 (1,07)	-11,09 [-21,40; 0,56]	
60 - < 90 ml/ min/1,73 m ²	Sparsentan	43/49 (87,8)	0,83 (0,79)	-50,86 [-60,10; -39,47]	0,480 [0,356; 0,647] < 0,001
	Irbesartan	42/48 (87,5)	1,50 (0,86)	2,45 [-17,23; 26,81]	
≥ 90 ml/ min/1,73 m ²	Sparsentan	25/26 (96,2)	0,86 (0,85)	-50,80 [-62,49; -35,45]	0,748 [0,502; 1,113] 0,151
	Irbesartan	21/25 (84,0)	0,92 (1,06)	-34,19 [-50,71; -12,13]	
Woche 110					
< 60 ml/ min/1,73 m ²	Sparsentan	105/127 (82,7)	1,18 (1,05)	-31,37 [-39,62; -22,00]	0,756 [0,629; 0,910] 0,003
	Irbesartan	96/129 (74,4)	1,56 (1,25)	-9,27 [-20,53; 3,59]	
60 - < 90 ml/ min/1,73 m ²	Sparsentan	42/49 (85,7)	0,71 (0,64)	-58,08 [-66,13; -48,12]	0,381 [0,279; 0,521] < 0,001
	Irbesartan	36/48 (75,0)	1,57 (1,03)	9,98 [-12,31; 37,94]	
≥ 90 ml/ min/1,73 m ²	Sparsentan	21/26 (80,8)	0,87 (1,17)	-53,94 [-65,37; -38,75]	0,635 [0,415; 0,974] 0,038
	Irbesartan	17/25 (68,0)	1,22 (1,65)	-27,53 [-47,20; -0,53]	
eGFR Kategorie II zu Baseline (p < 0,001)^c					
Baseline					
< 45 ml/ min/1,73 m ²	Sparsentan	82/82 (100,0)	1,53 (1,05)	/	/
	Irbesartan	80/80 (100,0)	1,52 (0,95)	/	
45 - < 60 ml/ min/1,73 m ²	Sparsentan	45/45 (100,0)	1,40 (0,83)	/	/
	Irbesartan	49/49 (100,0)	1,51 (0,97)	/	
60 - < 90 ml/ min/1,73 m ²	Sparsentan	49/49 (100,0)	1,25 (0,59)	/	/
	Irbesartan	48/48 (100,0)	1,34 (0,63)	/	
≥ 90 ml/ min/1,73 m ²	Sparsentan	26/26 (100,0)	1,49 (0,98)	/	/
	Irbesartan	25/25 (100,0)	1,24 (0,99)	/	

Subgruppe	Behandlung	n/N (%) ^a	MW (SD) (g/g)	Prozentuale Veränderung zu Baseline Geometrischer LS-Mean [95 %-KI] ^b	Sparsentan vs. Irbesartan
					LS-Mean-Ratio [95 %-KI] p-Wert ^b
Woche 6					
< 45 ml/ min/1,73 m ²	Sparsentan	78/82 (95,1)	1,08 (0,76)	-29,26 [-39,49; -17,31]	0,756 [0,606; 0,944] 0,014
	Irbesartan	78/80 (97,5)	1,42 (0,83)	-6,49 [-20,14; 9,51]	
45 - < 60 ml/ min/1,73 m ²	Sparsentan	42/45 (93,3)	0,92 (0,71)	-43,33 [-53,36; -31,15]	0,572 [0,437; 0,749] < 0,001
	Irbesartan	48/49 (98,0)	1,56 (1,09)	-0,92 [-17,68; 19,24]	
60 - < 90 ml/ min/1,73 m ²	Sparsentan	48/49 (98,0)	0,88 (0,78)	-46,38 [-56,23; -34,32]	0,525 [0,393; 0,702] < 0,001
	Irbesartan	45/48 (93,8)	1,49 (0,84)	2,08 [-16,99; 25,54]	
≥ 90 ml/ min/1,73 m ²	Sparsentan	25/26 (96,2)	0,91 (1,06)	-42,16 [-55,91; -24,12]	0,806 [0,544; 1,193] 0,279
	Irbesartan	23/25 (92,0)	0,96 (1,03)	-28,21 [-45,84; -4,86]	
Woche 36					
< 45 ml/ min/1,73 m ²	Sparsentan	78/82 (95,1)	1,08 (0,86)	-37,10 [-46,21; -26,44]	0,700 [0,560; 0,876] 0,002
	Irbesartan	72/80 (90,0)	1,44 (0,92)	-10,19 [-23,43; 5,34]	
45 - < 60 ml/ min/1,73 m ²	Sparsentan	42/45 (93,3)	0,95 (0,93)	-50,30 [-59,12; -39,59]	0,537 [0,410; 0,704] < 0,001
	Irbesartan	47/49 (95,9)	1,48 (1,21)	-7,48 [-23,16; 11,41]	
60 - < 90 ml/ min/1,73 m ²	Sparsentan	48/49 (98,0)	0,77 (0,81)	-54,63 [-62,98; -44,41]	0,445 [0,332; 0,596] < 0,001
	Irbesartan	45/48 (93,8)	1,47 (0,85)	2,05 [-17,21; 25,79]	
≥ 90 ml/ min/1,73 m ²	Sparsentan	26/26 (100,0)	0,76 (0,83)	-58,02 [-67,96; -45,01]	0,809 [0,548; 1,195] 0,285
	Irbesartan	23/25 (92,0)	0,85 (1,22)	-48,11 [-60,77; -31,37]	
Woche 58					
< 45 ml/ min/1,73 m ²	Sparsentan	77/82 (93,9)	1,09 (0,98)	-36,45 [-45,70; -25,62]	0,743 [0,593; 0,930] 0,010
	Irbesartan	70/80 (87,5)	1,38 (0,94)	-14,42 [-27,15; 0,54]	
45 - < 60 ml/ min/1,73 m ²	Sparsentan	43/45 (95,6)	0,81 (0,54)	-44,99 [-54,75; -33,13]	0,583 [0,444; 0,766] < 0,001
	Irbesartan	46/49 (93,9)	1,56 (1,25)	-5,67 [-21,85; 13,85]	
60 - < 90 ml/ min/1,73 m ²	Sparsentan	43/49 (87,7)	0,83 (0,79)	-50,86 [-60,10; -39,47]	0,480 [0,356; 0,647] < 0,001
	Irbesartan	42/48 (87,5)	1,50 (0,86)	2,45 [-17,23; 26,81]	
≥ 90 ml/ min/1,73 m ²	Sparsentan	25/26 (96,2)	0,86 (0,85)	-50,80 [-62,49; -35,45]	0,748 [0,502; 1,113] 0,151
	Irbesartan	21/25 (84,0)	0,92 (1,06)	-34,19 [-50,71; -12,13]	

Subgruppe	Behandlung	n/N (%) ^a	MW (SD) (g/g)	Prozentuale Veränderung zu Baseline Geometrischer LS-Mean [95 %-KI] ^b	Sparsentan vs. Irbesartan
					LS-Mean-Ratio [95 %-KI] p-Wert ^b
Woche 110					
< 45 ml/ min/1,73 m ²	Sparsentan	67/82 (81,7)	1,18 (0,94)	-27,68 [-38,62; -14,80]	0,803 [0,632; 1,019] 0,071
	Irbesartan	59/80 (73,8)	1,52 (1,22)	-9,90 [-24,25; 7,17]	
45 - < 60 ml/ min/1,73 m ²	Sparsentan	38/45 (84,4)	1,17 (1,24)	-37,49 [-48,96; -23,43]	0,683 [0,513; 0,911] 0,010
	Irbesartan	37/49 (75,5)	1,63 (1,32)	-8,53 [-25,30; 11,99]	
60 - < 90 ml/ min/1,73 m ²	Sparsentan	42/49 (85,7)	0,71 (0,64)	-58,08 [-66,13; -48,12]	0,381 [0,279; 0,521] < 0,001
	Irbesartan	36/48 (75,0)	1,57 (1,03)	9,98 [-12,31; 37,94]	
≥ 90 ml/ min/1,73 m ²	Sparsentan	21/26 (80,8)	0,87 (1,17)	-53,94 [-65,37; -38,75]	0,635 [0,415; 0,974] 0,038
	Irbesartan	17/25 (68,0)	1,22 (1,65)	-27,53 [-47,20; -0,53]	
<p>a: Analysepopulation: FAS-Population.</p> <p>b: Analyse basiert auf dem MMRM. Das Modell enthält feste kategoriale Effekte für die randomisierte Behandlung, die Zeit, die Interaktion zwischen Behandlung und Zeit, Randomisierungsstrata und Baseline als Kovariate. Baseline Kovariaten/Faktoren, die Teil der betrachteten Subgruppe sind, wurden aus dem Modell ausgeschlossen. Anwendung einer autoregressiven Kovarianzmatrix erster Ordnung.</p> <p>c: Zur Berechnung des Interaktions-p-Werts wurden die Subgruppe und die Interaktion zwischen der Subgruppe und der Behandlung zum verwendeten Modell hinzugefügt. In das Modell wurden alle beobachteten Werte bis Woche 110 einbezogen. Es wurde eine regressive Kovarianzstruktur erster Ordnung verwendet.</p> <p>Quelle: (6), Tabellen: PT2RPR_FSLM, PT2RPR_FSHM</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>					

In der Subgruppenkategorie Geschlecht ergab sich für den Endpunkt prozentuale Veränderung der UP/C-Ratio von Baseline bis Woche 110 ein Anhaltspunkt für eine mögliche Effektmodifikation (Interaktions-p-Wert: < 0,015). Der Effekt in den Subgruppenkategorien war gleichgerichtet. Zu Woche 110 zeigte sich bei männlichen Patienten eine prozentuale Veränderung anhand des geometrischen LS-Mean von -41,90 % [-48,82; -34,06] im Sparsentan-Arm und von -4,48 % [-16,15; 8,81] im Irbesartan-Arm. Unter Sparsentan kam es bei diesen Patienten im Vergleich zu Irbesartan zu einer statistisch signifikanten höheren Abnahme der UP/C-Ratio zu Woche 110 (Δ LS-Mean-Ratio = 0,608 [0,507; 0,730] $p < 0,001$). Dieser Unterschied zugunsten von Sparsentan war bereits ab Woche 6 und zu allen weiteren Erhebungszeitpunkten (Woche 36 und 58) statistisch signifikant. Zu Woche 110 zeigte sich bei weiblichen Patienten eine prozentuale Veränderung anhand des geometrischen LS-Mean von -42,59 % [-51,88; -31,52] im Sparsentan-Arm und von -14,28 % [-29,46; 4,18] im Irbesartan-Arm. Unter Sparsentan kam es bei diesen Patienten im Vergleich zu Irbesartan zu einer statistisch signifikanten höheren Abnahme der UP/C-Ratio zu Woche 110 (Δ LS-Mean-Ratio = 0,670 [0,515; 0,872]; $p = 0,003$). Dieser Unterschied zugunsten von Sparsentan war bereits ab Woche 36 und sowie zu Woche 58 statistisch signifikant (Tabelle 4-75).

In der Subgruppenkategorie eGFR Kategorie I zu Baseline ergab sich für den Endpunkt prozentuale Veränderung der UP/C-Ratio von Baseline bis Woche 110 ein Anhaltspunkt für eine mögliche Effektmodifikation (Interaktions-p-Wert: $< 0,001$). Der Effekt in den Subgruppenkategorien war gleichgerichtet. Zu Woche 110 zeigte sich bei Patienten mit einer eGFR zu Baseline von < 60 ml/min/1,73 m² eine prozentuale Veränderung anhand des geometrischen LS-Mean von -31,37 % [-39,62; -22,00] im Sparsentan-Arm und von -9,27 % [-20,53; 3,59] im Irbesartan-Arm. Unter Sparsentan kam es bei diesen Patienten im Vergleich zu Irbesartan zu einer statistisch signifikanten höheren Abnahme der UP/C-Ratio zu Woche 110 (Δ LS-Mean-Ratio = 0,756 [0,629; 0,910]; $p \leq 0,003$). Dieser Unterschied zugunsten von Sparsentan war bereits ab Woche 6 und zu allen weiteren Erhebungszeitpunkten (Woche 36 und 58) statistisch signifikant. Zu Woche 110 zeigte sich bei Patienten mit einer eGFR zu Baseline von 60 - 90 ml/min/1,73 m² eine prozentuale Veränderung anhand des geometrischen LS-Mean von -58,08 % [-66,13; -48,12] im Sparsentan-Arm und von 9,98 % [-12,31; 37,94] im Irbesartan-Arm. Unter Sparsentan kam es bei diesen Patienten im Vergleich zu Irbesartan zu einer statistisch signifikanten höheren Abnahme der UP/C-Ratio zu Woche 110 (Δ LS-Mean-Ratio = 0,381 [0,279; 0,521]; $p < 0,001$). Dieser Unterschied zugunsten von Sparsentan war bereits ab Woche 6 und zu allen weiteren Erhebungszeitpunkten (Woche 36 und 58) statistisch signifikant. Bei Patienten mit einer eGFR zu Baseline von ≥ 90 ml/min/1,73 m² zeigte sich zu Woche 110 eine prozentuale Veränderung anhand des geometrischen LS-Mean von -53,94 % [-65,37; -38,75] im Sparsentan-Arm und von -27,53 % [-47,20; -0,53] im Irbesartan-Arm. Unter Sparsentan kam es bei diesen Patienten im Vergleich zu Irbesartan zu einer statistisch signifikanten höheren Abnahme der UP/C-Ratio zu Woche 110 (Δ LS-Mean-Ratio = 0,635 [0,415; 0,974]; $p = 0,038$) (Tabelle 4-75).

In der Subgruppenkategorie eGFR Kategorie II zu Baseline ergab sich für den Endpunkt prozentuale Veränderung der UP/C-Ratio von Baseline bis Woche 110 ein Anhaltspunkt für eine mögliche Effektmodifikation (Interaktions-p-Wert: $< 0,001$). Der Effekt in den Subgruppenkategorien war gleichgerichtet. Zu Woche 110 zeigte sich bei Patienten mit einer eGFR zu Baseline von < 45 ml/min/1,73 m² eine prozentuale Veränderung anhand des geometrischen LS-Mean von -27,68 % [-38,62; -14,80] im Sparsentan-Arm und von -9,90 % [-24,25; 7,17] im Irbesartan-Arm. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war nicht statistisch signifikant. Bei Patienten mit einer eGFR zu Baseline von 45 - < 60 ml/min/1,73 m² zeigte sich zu Woche 110 eine prozentuale Veränderung anhand des geometrischen LS-Mean von -37,49 % [-48,96; -23,43] im Sparsentan-Arm und von -8,53 % [-25,30; 11,99] im Irbesartan-Arm. Unter Sparsentan kam es bei diesen Patienten im Vergleich zu Irbesartan zu einer statistisch signifikanten höheren Abnahme der UP/C-Ratio zu Woche 110 (Δ LS-Mean-Ratio = 0,683 [0,513; 0,911]; $p = 0,010$). Dieser Unterschied zugunsten von Sparsentan war bereits ab Woche 6 und zu allen weiteren Erhebungszeitpunkten (Woche 36 und 58) statistisch signifikant. Zu Woche 110 zeigte sich bei Patienten mit einer eGFR zu Baseline von 60 – 90 ml/min/1,73 m² eine prozentuale Veränderung anhand des geometrischen LS-Mean von -58,08 % [-66,13; -48,12] im Sparsentan-Arm und von 9,98 % [-12,31; 37,94] im Irbesartan-Arm. Unter Sparsentan kam es bei diesen Patienten im Vergleich zu Irbesartan zu einer statistisch signifikanten höheren Abnahme der UP/C-Ratio zu Woche 110 (Δ LS-Mean-Ratio = 0,381 [0,279; 0,521]; $p < 0,001$). Dieser Unterschied zugunsten von

Sparsentan war bereits ab Woche 6 und zu allen weiteren Erhebungszeitpunkten (Woche 36 und 58) statistisch signifikant. Bei Patienten mit einer eGFR zu Baseline von ≥ 90 ml/min/1,73 m² zeigte sich zu Woche 110 eine prozentuale Veränderung anhand des geometrischen LS-Mean von -53,94 % [-65,37; -38,75] im Sparsentan-Arm und von -27,53 % [-47,20; -0,53] im Irbesartan-Arm. Unter Sparsentan kam es bei diesen Patienten im Vergleich zu Irbesartan zu einer statistisch signifikanten höheren Abnahme der UP/C-Ratio zu Woche 110 (Δ LS-Mean-Ratio = 0,635 [0,415; 0,974]; p = 0,038) (Tabelle 4-75).

Statistisch signifikante Subgruppenanalysen zur mittleren Veränderung der Urin-Proteinausscheidung

Tabelle 4-76: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit p < 0,05; Endpunkt mittlere Veränderung der Urin-Proteinausscheidung von Baseline bis Woche 110 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppe	Behandlung	n/N (%) ^a	MW (SD) (g/Tag)	Veränderung zu Baseline LS-Mean (SE) (g/Tag) [95 %-KI] ^b	Sparsentan vs. Irbesartan	
					Δ LS-Mean (SE) (g/Tag) [95 %-KI] p-Wert ^b	Hedges'g [95 %-KI]
Geschlecht (p = 0,037)^c						
Baseline						
Männlich	Sparsentan	139/139 (100,0)	2,29 (1,38)	/	/	/
	Irbesartan	143/143 (100,0)	2,25 (1,33)	/		
Weiblich	Sparsentan	63/63 (100,0)	2,09 (2,14)	/	/	/
	Irbesartan	59/59 (100,0)	1,95 (0,97)	/		
Woche 6						
Männlich	Sparsentan	135/139 (97,1)	1,59 (1,33)	-0,72 (0,12) [-0,96; -0,47]	-0,80 (0,18) [-1,14; -0,46] < 0,001	-0,64 [-0,88; -0,39]
	Irbesartan	137/143 (95,8)	2,37 (1,70)	0,08 (0,12) [-0,16; 0,32]		
Weiblich	Sparsentan	60/63 (95,2)	1,28 (0,83)	-0,55 (0,14) [-0,83; -0,26]	-0,27 (0,21) [-0,68; 0,14] 0,200	-0,28 [-0,64; 0,09]
	Irbesartan	56/59 (94,9)	1,72 (1,20)	-0,28 (0,15) [-0,57; 0,01]		

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe	Behandlung	n/N (%) ^a	MW (SD) (g/Tag)	Veränderung zu Baseline LS-Mean (SE) (g/Tag) [95 %-KI] ^b	Sparsentan vs. Irbesartan	
					ΔLS-Mean (SE) (g/Tag) [95 %-KI] p-Wert ^b	Hedges'g [95 %-KI]
Woche 36						
Männlich	Sparsentan	135/139 (97,1)	1,54 (1,60)	-0,76 (0,12) [-1,01; -0,52]	-0,84 (0,18) [-1,19; -0,50] < 0,001	-0,56 [-0,81; -0,32]
	Irbesartan	132/143 (92,3)	2,33 (1,81)	0,08 (0,12) [-0,16; 0,33]		
Weiblich	Sparsentan	59/63 (93,7)	1,06 (0,79)	-0,82 (0,14) [-1,11; -0,54]	-0,60 (0,21) [-1,02; -0,19] 0,004	-0,46 [-0,83; -0,09]
	Irbesartan	55/59 (93,2)	1,75 (1,43)	-0,22 (0,15) [-0,51; 0,08]		
Woche 58						
Männlich	Sparsentan	129/139 (92,8)	1,60 (1,56)	-0,63 (0,13) [-0,88; -0,38]	-0,77 (0,18) [-1,12; -0,41] < 0,001	-0,49 [-0,74; -0,24]
	Irbesartan	127/143 (88,8)	2,34 (1,85)	0,13 (0,13) [-0,11; 0,38]		
Weiblich	Sparsentan	59/63 (93,7)	1,05 (0,71)	-0,81 (0,15) [-1,09; -0,52]	-0,50 (0,21) [-0,92; -0,09] 0,018	-0,38 [-0,76; -0,00]
	Irbesartan	51/59 (86,4)	1,62 (1,56)	-0,30 (0,15) [-0,61; -0,00]		
Woche 110						
Männlich	Sparsentan	116/139 (83,5)	1,52 (1,36)	-0,73 (0,13) [-0,99; -0,47]	-0,91 (0,19) [-1,29; -0,54] < 0,001	-0,54 [-0,80; -0,27]
	Irbesartan	108/143 (75,5)	2,49 (2,00)	0,18 (0,14) [-0,09; 0,45]		
Weiblich	Sparsentan	53/63 (84,1)	1,26 (1,21)	-0,59 (0,15) [-0,88; -0,29]	-0,37 (0,23) [-0,81; 0,07] 0,102	-0,34 [-0,75; 0,07]
	Irbesartan	42/59 (71,2)	1,75 (1,11)	-0,22 (0,17) [-0,55; 0,11]		
BMI zu Baseline (p = 0,050)^c						
Baseline						
< 27 kg/m ²	Sparsentan	83/83 (100,0)	1,88 (1,03)	/	/	/
	Irbesartan	94/94 (100,0)	2,14 (1,13)	/		
≥ 27 kg/m ²	Sparsentan	119/119 (100,0)	2,47 (1,94)	/	/	/
	Irbesartan	107/107 (100,0)	2,20 (1,33)	/		

Subgruppe	Behandlung	n/N (%) ^a	MW (SD) (g/Tag)	Veränderung zu Baseline LS-Mean (SE) (g/Tag) [95 %-KI] ^b	Sparsentan vs. Irbesartan	
					ΔLS-Mean (SE) (g/Tag) [95 %-KI] p-Wert ^b	Hedges'g [95 %-KI]
Woche 6						
< 27 kg/m ²	Sparsentan	78/83 (94,0)	1,33 (1,18)	-0,56 (0,12) [-0,80; -0,32]	-0,48 (0,17) [-0,81; -0,15] 0,005	-0,39 [-0,70; -0,09]
	Irbesartan	89/94 (94,7)	2,06 (1,58)	-0,08 (0,12) [-0,31; 0,15]		
≥ 27 kg/m ²	Sparsentan	117/119 (98,3)	1,60 (1,21)	-0,73 (0,14) [-1,00; -0,45]	-0,71 (0,21) [-1,11; -0,31] < 0,001	-0,60 [-0,87; -0,33]
	Irbesartan	103/107 (96,3)	2,30 (1,61)	-0,02 (0,15) [-0,31; 0,28]		
Woche 36						
< 27 kg/m ²	Sparsentan	80/83 (96,4)	1,17 (1,15)	-0,75 (0,12) [-0,99; -0,51]	-0,47 (0,17) [-0,80; -0,13] 0,006	-0,42 [-0,73; -0,12]
	Irbesartan	85/94 (90,4)	1,81 (1,32)	-0,29 (0,12) [-0,52; -0,06]		
≥ 27 kg/m ²	Sparsentan	114/119 (95,8)	1,55 (1,57)	-0,79 (0,14) [-1,07; -0,51]	-0,98 (0,21) [-1,39; -0,58] < 0,001	-0,62 [-0,90; -0,35]
	Irbesartan	101/107 (94,4)	2,47 (1,97)	0,19 (0,15) [-0,10; 0,49]		
Woche 58						
< 27 kg/m ²	Sparsentan	76/83 (91,6)	1,06 (0,89)	-0,78 (0,12) [-1,02; -0,53]	-0,50 (0,17) [-0,84; -0,16] 0,004	-0,41 [-0,73; -0,09]
	Irbesartan	79/94 (84,0)	1,70 (1,23)	-0,28 (0,12) [-0,52; -0,04]		
≥ 27 kg/m ²	Sparsentan	112/119 (94,1)	1,68 (1,58)	-0,61 (0,14) [-0,90; -0,33]	-0,82 (0,21) [-1,23; -0,41] < 0,001	-0,52 [-0,80; -0,25]
	Irbesartan	99/107 (92,5)	2,48 (2,08)	0,20 (0,15) [-0,09; 0,50]		
Woche 110						
< 27 kg/m ²	Sparsentan	70/83 (84,3)	1,32 (1,38)	-0,53 (0,13) [-0,79; -0,28]	-0,36 (0,18) [-0,72; 0,00] 0,052	-0,30 [-0,64; 0,04]
	Irbesartan	66/94 (70,2)	1,96 (1,75)	-0,17 (0,13) [-0,43; 0,08]		
≥ 27 kg/m ²	Sparsentan	99/119 (83,2)	1,52 (1,27)	-0,79 (0,15) [-1,09; -0,50]	-1,03 (0,22) [-1,47; -0,60] < 0,001	-0,58 [-0,88; -0,29]
	Irbesartan	83/107 (77,6)	2,56 (1,84)	0,24 (0,16) [-0,08; 0,56]		

Subgruppe	Behandlung	n/N (%) ^a	MW (SD) (g/Tag)	Veränderung zu Baseline LS-Mean (SE) (g/Tag) [95 %-KI] ^b	Sparsentan vs. Irbesartan	
					ΔLS-Mean (SE) (g/Tag) [95 %-KI] p-Wert ^b	Hedges'g [95 %-KI]
Randomisierungsstrata (p = 0,011)^d						
Baseline						
Niedrige eGFR, hohe UP	Sparsentan	71/71 (100,0)	3,08 (1,57)	/	/	/
	Irbesartan	74/74 (100,0)	2,96 (1,43)	/		
Niedrige eGFR, niedrige UP	Sparsentan	55/55 (100,0)	1,56 (1,91)	/	/	/
	Irbesartan	55/55 (100,0)	1,43 (0,46)	/		
Hohe eGFR, hohe UP	Sparsentan	37/37 (100,0)	2,60 (1,20)	/	/	/
	Irbesartan	36/36 (100,0)	2,47 (1,05)	/		
Hohe eGFR, niedrige UP	Sparsentan	39/39 (100,0)	1,26 (0,48)	/	/	/
	Irbesartan	37/37 (100,0)	1,37 (0,44)	/		
Woche 6						
Niedrige eGFR, hohe UP	Sparsentan	68/71 (95,8)	2,10 (1,20)	-0,86 (0,20) [-1,25; -0,47]	-0,85 (0,28) [-1,40; -0,31] 0,002	-0,64 [-0,98; -0,30]
	Irbesartan	73/74 (98,6)	2,96 (1,63)	-0,01 (0,19) [-0,39; 0,37]		
Niedrige eGFR, niedrige UP	Sparsentan	52/55 (94,5)	1,06 (0,96)	-0,46 (0,12) [-0,69; -0,24]	-0,27 (0,16) [-0,59; 0,05] 0,102	-0,27 [-0,65; 0,12]
	Irbesartan	53/55 (96,4)	1,32 (0,61)	-0,20 (0,12) [-0,42; 0,03]		
Hohe eGFR, hohe UP	Sparsentan	36/37 (97,3)	1,82 (1,43)	-0,79 (0,30) [-1,37; -0,21]	-0,90 (0,43) [-1,74; -0,06] 0,036	-0,63 [-1,12; -0,14]
	Irbesartan	32/36 (88,9)	2,72 (2,13)	0,11 (0,31) [-0,50; 0,71]		
Hohe eGFR, niedrige UP	Sparsentan	39/39 (100,0)	0,72 (0,38)	-0,57 (0,11) [-0,78; -0,35]	-0,60 (0,16) [-0,91; -0,29] < 0,001	-0,90 [-1,37; -0,42]
	Irbesartan	35/37 (94,6)	1,38 (0,79)	0,03 (0,11) [-0,19; 0,25]		

Subgruppe	Behandlung	n/N (%) ^a	MW (SD) (g/Tag)	Veränderung zu Baseline LS-Mean (SE) (g/Tag) [95 %-KI] ^b	Sparsentan vs. Irbesartan	
					ΔLS-Mean (SE) (g/Tag) [95 %-KI] p-Wert ^b	Hedges'g [95 %-KI]
Woche 36						
Niedrige eGFR, hohe UP	Sparsentan	68/71 (95,8)	2,05 (1,74)	-0,95 (0,20) [-1,34; -0,55]	-0,99 (0,28) [-1,54; -0,44] < 0,001	-0,59 [-0,94; -0,25]
	Irbesartan	68/74 (91,1)	3,04 (1,88)	0,04 (0,20) [-0,35; 0,43]		
Niedrige eGFR, niedrige UP	Sparsentan	51/55 (92,7)	0,99 (0,82)	-0,53 (0,12) [-0,75; -0,30]	-0,50 (0,16) [-0,82; -0,18] 0,003	-0,32 [-0,71; 0,07]
	Irbesartan	51/55 (92,7)	1,40 (0,99)	-0,03 (0,12) [-0,25; 0,20]		
Hohe eGFR, hohe UP	Sparsentan	37/37 (100,0)	1,53 (1,53)	-1,05 (0,29) [-1,63; -0,47]	-1,08 (0,43) [-1,92; -0,24] 0,012	-0,76 [-1,25; -0,27]
	Irbesartan	32/36 (88,9)	2,57 (2,05)	0,03 (0,31) [-0,58; 0,64]		
Hohe eGFR, niedrige UP	Sparsentan	38/39 (97,4)	0,65 (0,49)	-0,65 (0,11) [-0,86; -0,43]	-0,50 (0,16) [-0,81; -0,19] 0,002	-0,72 [-1,19; -0,25]
	Irbesartan	36/37 (97,3)	1,21 (0,75)	-0,15 (0,11) [-0,37; 0,07]		
Woche 58						
Niedrige eGFR, hohe UP	Sparsentan	67/71 (94,4)	2,03 (1,65)	-0,89 (0,20) [-1,28; -0,49]	-0,93 (0,28) [-1,49; -0,38] 0,001	-0,50 [-0,84; -0,15]
	Irbesartan	64/74 (86,5)	2,92 (2,13)	0,05 (0,20) [-0,35; 0,44]		
Niedrige eGFR, niedrige UP	Sparsentan	52/55 (94,5)	0,96 (0,75)	-0,53 (0,12) [-0,75; -0,30]	-0,45 (0,16) [-0,77; -0,13] 0,006	-0,31 [-0,70; 0,07]
	Irbesartan	51/55 (92,7)	1,37 (1,05)	-0,08 (0,12) [-0,30; 0,15]		
Hohe eGFR, hohe UP	Sparsentan	32/37 (86,5)	1,63 (1,58)	-0,87 (0,30) [-1,47; -0,28]	-0,87 (0,44) [-1,73; -0,00] 0,049	-0,65 [-1,16; -0,15]
	Irbesartan	31/36 (86,1)	2,54 (1,95)	-0,01 (0,32) [-0,63; 0,62]		
Hohe eGFR, niedrige UP	Sparsentan	37/39 (94,9)	0,83 (0,73)	-0,46 (0,11) [-0,67; -0,24]	-0,47 (0,16) [-0,79; -0,15] 0,004	-0,50 [-0,98; -0,02]
	Irbesartan	32/37 (86,5)	1,38 (0,84)	0,02 (0,12) [-0,21; 0,25]		

Subgruppe	Behandlung	n/N (%) ^a	MW (SD) (g/Tag)	Veränderung zu Baseline LS-Mean (SE) (g/Tag) [95 %-KI] ^b	Sparsentan vs. Irbesartan	
					ΔLS-Mean (SE) (g/Tag) [95 %-KI] p-Wert ^b	Hedges'g [95 %-KI]
Woche 110						
Niedrige eGFR, hohe UP	Sparsentan	59/71 (83,1)	2,18 (1,63)	-0,75 (0,21) [-1,17; -0,33]	-0,65 (0,31) [-1,25; -0,05] 0,034	-0,32 [-0,69; 0,05]
	Irbesartan	54/74 (73,0)	2,92 (2,04)	-0,10 (0,22) [-0,53; 0,33]		
Niedrige eGFR, niedrige UP	Sparsentan	46/55 (83,6)	1,12 (0,83)	-0,41 (0,12) [-0,65; -0,17]	-0,38 (0,17) [-0,72; -0,03] 0,031	-0,31 [-0,73; 0,11]
	Irbesartan	42/55 (76,4)	1,48 (0,96)	-0,03 (0,13) [-0,28; 0,21]		
Hohe eGFR, hohe UP	Sparsentan	30/37 (81,1)	1,16 (1,20)	-1,26 (0,32) [-1,89; -0,64]	-1,58 (0,46) [-2,49; -0,67] < 0,001	-0,96 [-1,50; -0,41]
	Irbesartan	27/36 (75,0)	2,92 (2,26)	0,31 (0,34) [-0,35; 0,97]		
Hohe eGFR, niedrige UP	Sparsentan	34/39 (87,2)	0,83 (0,63)	-0,47 (0,11) [-0,70; -0,25]	-0,76 (0,17) [-1,09; -0,42] < 0,001	-0,80 [-1,33; -0,28]
	Irbesartan	27/37 (73,0)	1,61 (1,10)	0,29 (0,13) [0,04; 0,53]		
eGFR Kategorie I zu Baseline (p = 0,008)^c						
Baseline						
< 60 ml/min/1,73 m ²	Sparsentan	127/127 (100,0)	2,28 (1,52)	/	/	/
	Irbesartan	129/129 (100,0)	2,28 (1,34)	/		
60 - < 90 ml/min/1,73 m ²	Sparsentan	49/49 (100,0)	2,14 (2,03)	/	/	/
	Irbesartan	48/48 (100,0)	1,97 (0,91)	/		
≥ 90 ml/min/1,73 m ²	Sparsentan	26/26 (100,0)	2,15 (1,51)	/	/	/
	Irbesartan	25/25 (100,0)	1,94 (1,21)	/		

Subgruppe	Behandlung	n/N (%) ^a	MW (SD) (g/Tag)	Veränderung zu Baseline LS-Mean (SE) (g/Tag) [95 %-KI] ^b	Sparsentan vs. Irbesartan	
					ΔLS-Mean (SE) (g/Tag) [95 %-KI] p-Wert ^b	Hedges'g [95 %-KI]
Woche 6						
< 60 ml/min/1,73 m ²	Sparsentan	121/127 (95,3)	1,59 (1,21)	-0,63 (0,12) [-0,87; -0,39]	-0,57 (0,17) [-0,91; -0,24] < 0,001	-0,47 [-0,72; -0,22]
	Irbesartan	126/129 (97,7)	2,22 (1,47)	-0,06 (0,12) [-0,30; 0,17]		
60 - < 90 ml/min/1,73 m ²	Sparsentan	48/49 (98,0)	1,33 (1,16)	-0,71 (0,21) [-1,13; -0,30]	-0,85 (0,30) [-1,45; -0,25] 0,005	-0,58 [-1,00; -0,17]
	Irbesartan	44/48 (91,7)	2,30 (1,75)	0,14 (0,22) [-0,29; 0,56]		
≥ 90 ml/min/1,73 m ²	Sparsentan	26/26 (100,0)	1,32 (1,24)	-0,80 (0,22) [-1,24; -0,37]	-0,65 (0,32) [-1,28; -0,02] 0,044	-0,82 [-1,40; -0,23]
	Irbesartan	23/25 (92,0)	1,78 (1,96)	-0,16 (0,23) [-0,61; 0,30]		
Woche 36						
< 60 ml/min/1,73 m ²	Sparsentan	120/127 (94,5)	1,57 (1,51)	-0,67 (0,12) [-0,91; -0,43]	-0,66 (0,17) [-1,00; -0,32] < 0,001	-0,42 [-0,68; -0,16]
	Irbesartan	119/129 (92,2)	2,23 (1,74)	-0,01 (0,12) [-0,25; 0,22]		
60 - < 90 ml/min/1,73 m ²	Sparsentan	48/49 (98,0)	1,06 (0,92)	-0,99 (0,21) [-1,40; -0,57]	-1,33 (0,31) [-1,93; -0,73] < 0,001	-0,85 [-1,27; -0,42]
	Irbesartan	45/48 (93,8)	2,40 (1,69)	0,34 (0,22) [-0,09; 0,77]		
≥ 90 ml/min/1,73 m ²	Sparsentan	26/26 (100,0)	1,19 (1,64)	-0,94 (0,22) [-1,37; -0,51]	-0,28 (0,32) [-0,90; 0,35] 0,387	-0,35 [-0,92; 0,22]
	Irbesartan	23/25 (92,0)	1,33 (1,54)	-0,66 (0,23) [-1,12; -0,21]		
Woche 58						
< 60 ml/min/1,73 m ²	Sparsentan	120/127 (94,5)	1,54 (1,43)	-0,64 (0,12) [-0,88; -0,40]	-0,65 (0,17) [-1,00; -0,31] < 0,001	-0,39 [-0,64; -0,13]
	Irbesartan	115/129 (89,1)	2,19 (1,89)	0,01 (0,12) [-0,23; 0,26]		
60 - < 90 ml/min/1,73 m ²	Sparsentan	43/49 (87,8)	1,18 (1,17)	-0,77 (0,22) [-1,20; -0,34]	-1,06 (0,31) [-1,68; -0,45] < 0,001	-0,69 [-1,12; -0,25]
	Irbesartan	42/48 (87,5)	2,37 (1,65)	0,29 (0,22) [-0,14; 0,73]		
≥ 90 ml/min/1,73 m ²	Sparsentan	25/26 (96,2)	1,32 (1,44)	-0,79 (0,22) [-1,23; -0,35]	-0,19 (0,33) [-0,84; 0,45] 0,558	-0,27 [-0,85; 0,31]
	Irbesartan	21/25	1,36	-0,60 (0,24)		

Subgruppe	Behandlung	n/N (%) ^a	MW (SD) (g/Tag)	Veränderung zu Baseline LS-Mean (SE) (g/Tag) [95 %-KI] ^b	Sparsentan vs. Irbesartan	
					ΔLS-Mean (SE) (g/Tag) [95 %-KI] p-Wert ^b	Hedges'g [95 %-KI]
Woche 110						
< 60 ml/min/1,73 m ²	Sparsentan	105/127 (82,7)	1,69 (1,41)	-0,51 (0,13) [-0,77; -0,26]	-0,50 (0,19) [-0,86; -0,13] 0,007	-0,29 [-0,57; -0,01]
	Irbesartan	97/129 (75,2)	2,28 (1,79)	-0,02 (0,13) [-0,28; 0,24]		
60 - < 90 ml/min/1,73 m ²	Sparsentan	43/49 (87,8)	0,95 (0,88)	-1,07 (0,22) [-1,50; -0,63]	-1,54 (0,32) [-2,18; -0,91] < 0,001	-0,82 [-1,28; -0,36]
	Irbesartan	36/48 (75,0)	2,53 (1,79)	0,47 (0,24) [0,01; 0,94]		
≥ 90 ml/min/1,73 m ²	Sparsentan	21/26 (80,8)	1,16 (1,32)	-0,82 (0,24) [-1,29; -0,36]	-0,57 (0,35) [-1,27; 0,13] 0,109	-0,55 [-1,20; 0,10]
	Irbesartan	17/25 (68,0)	1,80 (2,08)	-0,25 (0,26) [-0,77; 0,27]		
eGFR Kategorie II zu Baseline (p = 0,004)^c						
Baseline						
< 45 ml/min/1,73 m ²	Sparsentan	82/82 (100,0)	2,39 (1,59)	/	/	/
	Irbesartan	80/80 (100,0)	2,32 (1,40)	/		
45 - < 60 ml/min/1,73 m ²	Sparsentan	45/45 (100,0)	2,08 (1,39)	/	/	/
	Irbesartan	49/49 (100,0)	2,22 (1,25)	/		
60 - < 90 ml/min/1,73 m ²	Sparsentan	49/49 (100,0)	2,14 (2,03)	/	/	/
	Irbesartan	48/48 (100,0)	1,97 (0,91)	/		
≥ 90 ml/min/1,73 m ²	Sparsentan	26/26 (100,0)	2,15 (1,51)	/	/	/
	Irbesartan	25/25 (100,0)	1,94 (1,21)	/		

Subgruppe	Behandlung	n/N (%) ^a	MW (SD) (g/Tag)	Veränderung zu Baseline LS-Mean (SE) (g/Tag) [95 %-KI] ^b	Sparsentan vs. Irbesartan	
					ΔLS-Mean (SE) (g/Tag) [95 %-KI] p-Wert ^b	Hedges'g [95 %-KI]
Woche 6						
< 45 ml/min/1,73 m ²	Sparsentan	78/82 (95,1)	1,75 (1,34)	-0,54 (0,15) [-0,83; -0,25]	-0,40 (0,21) [-0,82; 0,01] 0,056	-0,33 [-0,65; -0,02]
	Irbesartan	78/80 (97,5)	2,18 (1,37)	-0,14 (0,15) [-0,43; 0,16]		
45 - < 60 ml/min/1,73 m ²	Sparsentan	43/45 (95,6)	1,31 (0,89)	-0,80 (0,21) [-1,21; -0,38]	0,86 (0,29) [-1,44; -0,29] 0,003	-0,76 [-1,19; -0,34]
	Irbesartan	48/49 (98,0)	2,28 (1,62)	0,07 (0,20) [-0,33; 0,46]		
60 - < 90 ml/min/1,73 m ²	Sparsentan	48/49 (98,0)	1,33 (1,16)	-0,71 (0,21) [-1,13; -0,30]	-0,85 (0,30) [-1,45; -0,25] 0,005	-0,58 [-1,00; -0,17]
	Irbesartan	44/48 (91,7)	2,30 (1,75)	0,14 (0,22) [-0,29; 0,56]		
≥ 90 ml/min/1,73 m ²	Sparsentan	26/26 (100,0)	1,32 (1,24)	-0,80 (0,22) [-1,24; -0,37]	-0,65 (0,32) [-1,28; -0,02] 0,044	-0,82 [-1,40; -0,23]
	Irbesartan	23/25 (92,0)	1,78 (1,96)	-0,16 (0,23) [-0,61; 0,30]		
Woche 36						
< 45 ml/min/1,73 m ²	Sparsentan	78/82 (95,1)	1,73 (1,62)	-0,58 (0,15) [-0,87; -0,29]	-0,59 (0,21) [-1,01; -0,17] 0,006	-0,35 [-0,67; -0,03]
	Irbesartan	72/80 (90,0)	2,30 (1,72)	0,01 (0,15) [-0,29; 0,30]		
45 - < 60 ml/min/1,73 m ²	Sparsentan	42/45 (93,3)	1,28 (1,25)	-0,84 (0,21) [-1,26; -0,42]	-0,81 (0,29) [-1,39; -0,23] 0,006	-0,57 [-0,99; -0,14]
	Irbesartan	47/49 (95,9)	2,12 (1,79)	-0,03 (0,20) [-0,43; 0,36]		
60 - < 90 ml/min/1,73 m ²	Sparsentan	48/49 (98,0)	1,06 (0,92)	-0,99 (0,21) [-1,40; -0,57]	-1,33 (0,31) [-1,93; -0,73] < 0,001	-0,85 [-1,27; -0,42]
	Irbesartan	45/48 (93,8)	2,40 (1,69)	0,34 (0,22) [-0,09; 0,77]		
≥ 90 ml/min/1,73 m ²	Sparsentan	26/26 (100,0)	1,19 (1,64)	-0,94 (0,22) [-1,37; -0,51]	-0,28 (0,32) [-0,90; 0,35] 0,387	-0,35 [-0,92; 0,22]
	Irbesartan	23/25 (92,0)	1,33 (1,54)	-0,66 (0,23) [-1,12; -0,21]		

Subgruppe	Behandlung	n/N (%) ^a	MW (SD) (g/Tag)	Veränderung zu Baseline LS-Mean (SE) (g/Tag) [95 %-KI] ^b	Sparsentan vs. Irbesartan	
					ΔLS-Mean (SE) (g/Tag) [95 %-KI] p-Wert ^b	Hedges'g [95 %-KI]
Woche 58						
< 45 ml/min/1,73 m ²	Sparsentan	77/82 (93,9)	1,75 (1,64)	-0,53 (0,15) [-0,82; -0,23]	-0,51 (0,22) [-0,93; -0,08] 0,019	-0,25 [-0,57; 0,08]
	Irbesartan	69/80 (86,3)	2,15 (1,93)	-0,02 (0,15) [-0,33; 0,28]		
45 - < 60 ml/min/1,73 m ²	Sparsentan	43/45 (95,6)	1,17 (0,84)	-0,85 (0,21) [-1,26; -0,43]	-0,93 (0,30) [-1,51; -0,35] 0,002	-0,67 [-1,10; -0,24]
	Irbesartan	46/49 (93,9)	2,24 (1,85)	0,08 (0,21) [-0,32; 0,48]		
60 - < 90 ml/min/1,73 m ²	Sparsentan	43/49 (87,8)	1,18 (1,17)	-0,77 (0,22) [-1,20; -0,34]	-1,06 (0,31) [-1,68; -0,45] < 0,001	-0,69 [-1,12; -0,25]
	Irbesartan	42/48 (87,5)	2,37 (1,65)	0,29 (0,22) [-0,14; 0,73]		
≥ 90 ml/min/1,73 m ²	Sparsentan	25/26 (96,2)	1,32 (1,44)	-0,79 (0,22) [-1,23; -0,35]	-0,19 (0,33) [-0,84; 0,45] 0,558	-0,27 [-0,85; 0,31]
	Irbesartan	21/25 (84,0)	1,36 (1,32)	-0,60 (0,24) [-1,07; -0,13]		
Woche 110						
< 45 ml/min/1,73 m ²	Sparsentan	67/82 (81,7)	1,86 (1,49)	-0,39 (0,16) [-0,70; -0,08]	-0,35 (0,23) [-0,80; 0,10] 0,127	-0,26 [-0,61; 0,09]
	Irbesartan	59/80 (73,8)	2,27 (1,70)	-0,04 (0,17) [-0,37; 0,28]		
45 - < 60 ml/min/1,73 m ²	Sparsentan	38/45 (84,4)	1,40 (1,21)	-0,73 (0,22) [-1,17; -0,29]	-0,76 (0,32) [-1,38; -0,14] 0,017	-0,34 [-0,79; 0,11]
	Irbesartan	38/49 (77,6)	2,29 (1,94)	0,03 (0,22) [-0,41; 0,46]		
60 - < 90 ml/min/1,73 m ²	Sparsentan	43/49 (87,8)	0,95 (0,88)	-1,07 (0,22) [-1,50; -0,63]	-1,54 (0,32) [-2,18; -0,91] < 0,001	-0,82 [-1,28; -0,36]
	Irbesartan	36/48 (75,0)	2,53 (1,79)	0,47 (0,24) [0,01; 0,94]		
≥ 90 ml/min/1,73 m ²	Sparsentan	21/26 (80,8)	1,16 (1,32)	-0,82 (0,24) [-1,29; -0,36]	-0,57 (0,35) [-1,27; 0,13] 0,109	-0,55 [-1,20; 0,10]
	Irbesartan	17/25 (68,0)	1,80 (2,08)	-0,25 (0,26) [-0,77; 0,27]		

Subgruppe	Behandlung	n/N (%) ^a	MW (SD) (g/Tag)	Veränderung zu Baseline LS-Mean (SE) (g/Tag) [95 %-KI] ^b	Sparsentan vs. Irbesartan	
					ΔLS-Mean (SE) (g/Tag) [95 %-KI] p-Wert ^b	Hedges'g [95 %-KI]
Proteinausscheidung im Urin zu Baseline (p < 0,001)^c						
Baseline						
≤ 1,75 g/Tag	Sparsentan	98/98 (100,0)	1,14 (0,33)	/	/	/
	Irbesartan	93/93 (100,0)	1,26 (0,32)	/		
> 1,75 g/Tag	Sparsentan	104/104 (100,0)	3,25 (1,74)	/	/	/
	Irbesartan	109/109 (100,0)	2,94 (1,21)	/		
Woche 6						
≤ 1,75 g/Tag	Sparsentan	95/98 (96,9)	0,97 (0,80)	-0,17 (0,10) [-0,36; 0,03]	-0,33 (0,14) [-0,61; -0,05] 0,020	-0,44 [-0,74; -0,15]
	Irbesartan	88/93 (94,6)	1,45 (0,89)	0,16 (0,10) [-0,04; 0,36]		
> 1,75 g/Tag	Sparsentan	100/104 (96,2)	1,99 (1,31)	-1,23 (0,18) [-1,58; -0,87]	-1,06 (0,25) [-1,56; -0,56] < 0,001	-0,65 [-0,93; -0,37]
	Irbesartan	105/109 (96,3)	2,80 (1,79)	-0,16 (0,18) [-0,51; 0,19]		
Woche 36						
≤ 1,75 g/Tag	Sparsentan	94/98 (95,9)	0,91 (0,80)	-0,24 (0,10) [-0,43; -0,04]	-0,47 (0,14) [-0,75; -0,20] < 0,001	-0,47 [-0,76; -0,17]
	Irbesartan	87/93 (93,5)	1,48 (1,16)	0,24 (0,10) [0,04; 0,44]		
> 1,75 g/Tag	Sparsentan	100/104 (96,2)	1,85 (1,70)	-1,37 (0,18) [-1,73; -1,01]	-1,17 (0,26) [-1,67; -0,66] < 0,001	-0,65 [-0,93; -0,36]
	Irbesartan	100/109 (91,7)	2,75 (1,92)	-0,20 (0,18) [-0,55; 0,15]		
Woche 58						
≤ 1,75 g/Tag	Sparsentan	93/98 (94,9)	1,01 (0,98)	-0,11 (0,10) [-0,30; 0,09]	-0,35 (0,14) [-0,63; -0,07] 0,016	-0,32 [-0,62; -0,02]
	Irbesartan	82/93 (88,2)	1,50 (1,17)	0,24 (0,10) [0,04; 0,45]		
> 1,75 g/Tag	Sparsentan	95/104 (91,3)	1,84 (1,58)	-1,30 (0,19) [-1,66; -0,93]	-1,13 (0,26) [-1,64; -0,62] < 0,001	-0,62 [-0,91; -0,33]
	Irbesartan	96/109 (88,1)	2,67 (2,05)	-0,17 (0,18) [-0,53; 0,19]		

Subgruppe	Behandlung	n/N (%) ^a	MW (SD) (g/Tag)	Veränderung zu Baseline LS-Mean (SE) (g/Tag) [95 %-KI] ^b	Sparsentan vs. Irbesartan	
					ΔLS-Mean (SE) (g/Tag) [95 %-KI] p-Wert ^b	Hedges'g [95 %-KI]
Woche 110						
≤ 1,75 g/Tag	Sparsentan	85/98 (86,7)	1,09 (0,94)	-0,07 (0,10) [-0,27; 0,13]	-0,44 (0,15) [-0,73; -0,14] 0,004	-0,42 [-0,74; -0,10]
	Irbesartan	70/93 (75,3)	1,66 (1,22)	0,37 (0,11) [0,15; 0,59]		
> 1,75 g/Tag	Sparsentan	84/104 (80,8)	1,79 (1,54)	-1,33 (0,19) [-1,71; -0,95]	-1,16 (0,28) [-1,70; -0,62] < 0,001	-0,61 [-0,92; -0,29]
	Irbesartan	80/109 (73,4)	2,83 (2,08)	-0,17 (0,20) [-0,56; 0,22]		
<p>a: Analysepopulation: FAS-Population.</p> <p>b: Analyse basiert auf dem MMRM. Das Modell enthält feste kategoriale Effekte für die randomisierte Behandlung, die Zeit, die Interaktion zwischen Behandlung und Zeit, Randomisierungsstrata und Baseline als Kovariate. Baseline Kovariaten/Faktoren, die Teil der betrachteten Subgruppe sind, wurden aus dem Modell ausgeschlossen.</p> <p>c: Zur Berechnung des Interaktions-p-Werts wurden die Subgruppe und die Interaktion zwischen der Subgruppe und der Behandlung zum verwendeten Modell hinzugefügt. In das Modell wurden alle beobachteten Werte bis Woche 110 einbezogen. Es wurde eine regressive Kovarianzstruktur erster Ordnung verwendet.</p> <p>d: Randomisierungsstrata: niedrige eGFR (30 - < 60 ml/min/1,73 m²) und hohe UP (> 1,75 g/Tag) vs. niedrige eGFR (30 - < 60 ml/min/1,73 m²) und niedrige UP (≤ 1,75 g/Tag) vs. hohe eGFR (≥ 60 ml/min/1,73 m²) und hohe UP (> 1,75 g/Tag) vs. hohe eGFR (≥ 60 ml/min/1,73 m²) und niedrige UP (≤ 1,75 g/Tag).</p> <p>Quelle: (6), Tabelle: PT2UEC_FSCM, PT2UEC_FSHM</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>						

In der Subgruppenkategorie Geschlecht ergab sich für den Endpunkt mittlere Veränderung der Urin-Proteinausscheidung von Baseline bis Woche 110 ein Anhaltspunkt für eine mögliche Effektmodifikation (Interaktions-p-Wert: 0,037). Der Effekt in den Subgruppenkategorien war gleichgerichtet. Zu Woche 110 zeigte sich bei männlichen Patienten eine Veränderung von -0,73 g/Tag (± 0,13 g/Tag) im Sparsentan-Arm und von 0,18 g/Tag (± 0,14 g/Tag) im Irbesartan-Arm. Unter Sparsentan kam es bei männlichen Patienten im Vergleich zu Irbesartan zu einer statistisch signifikanten höheren Abnahme der Urin-Proteinausscheidung zu Woche 110 (ΔLS-Mean = -0,91 g/Tag [-1,29; -0,54]; p < 0,001; Hedges'g = -0,54 [-0,80; -0,27]). Dieser Unterschied zugunsten von Sparsentan war bereits ab Woche 6 und zu allen weiteren Erhebungszeitpunkten (Woche 36 und 58) statistisch signifikant. Bei weiblichen Patienten zeigte sich zu Woche 110 eine Veränderung von -0,59 g/Tag (± 0,15 g/Tag) im Sparsentan-Arm und von -0,22 g/Tag (± 0,17 g/Tag) im Irbesartan-Arm. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war nicht statistisch signifikant (Tabelle 4-76).

In der Subgruppenkategorie BMI zu Baseline ergab sich für den Endpunkt mittlere Veränderung der Urin-Proteinausscheidung von Baseline bis Woche 110 ein Anhaltspunkt für eine mögliche Effektmodifikation (Interaktions-p-Wert: 0,050). Der Effekt in den Subgruppenkategorien war gleichgerichtet. Zu Woche 110 zeigte sich bei Patienten mit einem BMI von $< 27 \text{ kg/m}^2$ zu Baseline eine Veränderung von $-0,53 \text{ g/Tag}$ ($\pm 0,13 \text{ g/Tag}$) im Sparsentan-Arm und von $-0,17 \text{ g/Tag}$ ($\pm 0,13 \text{ g/Tag}$) im Irbesartan-Arm. Unter Sparsentan kam es bei diesen Patienten zu keinem statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zu Woche 110. Bei Patienten mit einem BMI von $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ zu Baseline zeigte sich zu Woche 110 eine Veränderung von $-0,79 \text{ g/Tag}$ ($\pm 0,15 \text{ g/Tag}$) im Sparsentan-Arm und von $0,24 \text{ g/Tag}$ ($\pm 0,16 \text{ g/Tag}$) im Irbesartan-Arm. Unter Sparsentan kam es bei diesen Patienten im Vergleich zu Irbesartan zu einer statistisch signifikanten höheren Abnahme der Urin-Proteinausscheidung zu Woche 110 ($\Delta\text{LS-Mean} = -1,03 \text{ g/Tag}$ [$-1,47; -0,60$]; $p < 0,001$; Hedges'g = $-0,58$ [$-0,88; -0,29$]). Dieser Unterschied zugunsten von Sparsentan war bereits ab Woche 6 und zu allen weiteren Erhebungszeitpunkten (Woche 36 und 58) statistisch signifikant (Tabelle 4-76).

In der Subgruppenkategorie Randomisierungsstrata ergab sich für den Endpunkt mittlere Veränderung der Urin-Proteinausscheidung von Baseline bis Woche 110 ein Anhaltspunkt für eine mögliche Effektmodifikation (Interaktions-p-Wert: 0,011). Der Effekt in den Subgruppenkategorien war gleichgerichtet. Zu Woche 110 zeigte sich bei Patienten mit einer niedrigen eGFR ($\geq 30 - < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) und einer hohen Urin-Proteinausscheidung ($> 1,75 \text{ g/Tag}$) eine Veränderung von $-0,75 \text{ g/Tag}$ ($\pm 0,21 \text{ g/Tag}$) im Sparsentan-Arm und von $-0,10 \text{ g/Tag}$ ($\pm 0,22 \text{ g/Tag}$) im Irbesartan-Arm. Unter Sparsentan kam es bei diesen Patienten im Vergleich zu Irbesartan zu einer statistisch signifikanten höheren Abnahme der Urin-Proteinausscheidung zu Woche 110 ($\Delta\text{LS-Mean} = -0,65 \text{ g/Tag}$ [$-1,25; -0,05$]; $p = 0,034$; Hedges'g = $-0,32$ [$-0,69; 0,05$]). Dieser Unterschied zugunsten von Sparsentan war bereits ab Woche 6 und zu allen weiteren Erhebungszeitpunkten (Woche 36 und 58) statistisch signifikant. Bei Patienten mit einer niedrigen eGFR ($\geq 30 - < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) und einer niedrigen Urin-Proteinausscheidung ($\leq 1,75 \text{ g/Tag}$) zeigte sich zu Woche 110 eine Veränderung von $-0,41 \text{ g/Tag}$ ($\pm 0,12 \text{ g/Tag}$) im Sparsentan-Arm und von $-0,03 \text{ g/Tag}$ ($\pm 0,13 \text{ g/Tag}$) im Irbesartan-Arm. Unter Sparsentan kam es bei diesen Patienten im Vergleich zu Irbesartan zu einer statistisch signifikanten höheren Abnahme der Urin-Proteinausscheidung zu Woche 110 ($\Delta\text{LS-Mean} = -0,38 \text{ g/Tag}$ [$-0,72; -0,03$]; $p = 0,031$; Hedges'g = $-0,31$ [$-0,73; 0,11$]). Dieser Unterschied zugunsten von Sparsentan war bereits ab Woche 36 und zu allen weiteren Erhebungszeitpunkten (Woche 58) statistisch signifikant. Zu Woche 110 zeigte sich bei Patienten mit einer hohen eGFR ($\geq 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) und einer hohen Urin-Proteinausscheidung ($> 1,75 \text{ g/Tag}$) eine Veränderung von $-1,26 \text{ g/Tag}$ ($\pm 0,32 \text{ g/Tag}$) im Sparsentan-Arm und von $0,31 \text{ g/Tag}$ ($\pm 0,34 \text{ g/Tag}$) im Irbesartan-Arm. Unter Sparsentan kam es bei diesen Patienten im Vergleich zu Irbesartan zu einer statistisch signifikanten höheren Abnahme der Urin-Proteinausscheidung zu Woche 110 ($\Delta\text{LS-Mean} = -1,58 \text{ g/Tag}$ [$-2,49; -0,67$]; $p < 0,001$; Hedges'g = $-0,96$ [$-1,50; -0,41$]). Dieser Unterschied zugunsten von Sparsentan war bereits ab Woche 6 und zu allen weiteren Erhebungszeitpunkten (Woche 36 und 58) statistisch signifikant.

Bei Patienten mit einer hohen eGFR (≥ 60 ml/min/1,73 m²) und einer niedrigen Urin-Proteinausscheidung ($\leq 1,75$ g/Tag) zeigte sich zu Woche 110 eine Veränderung von -0,47 g/Tag ($\pm 0,11$ g/Tag) im Sparsentan-Arm und von 0,29 g/Tag ($\pm 0,13$ g/Tag) im Irbesartan-Arm. Unter Sparsentan kam es bei diesen Patienten im Vergleich zu Irbesartan zu einer statistisch signifikanten höheren Abnahme der Urin-Proteinausscheidung zu Woche 110 (Δ LS-Mean = -0,76 g/Tag [-1,09; -0,42]; $p < 0,001$; Hedges'g = -0,80 [-1,33; -0,28]). Dieser Unterschied zugunsten von Sparsentan war bereits ab Woche 6 und zu allen weiteren Erhebungszeitpunkten (Woche 36 und 58) statistisch signifikant (Tabelle 4-76).

In der Subgruppenkategorie eGFR Kategorie I zu Baseline ergab sich für den Endpunkt mittlere Veränderung der Urin-Proteinausscheidung von Baseline bis Woche 110 ein Anhaltspunkt für eine mögliche Effektmodifikation (Interaktions-p-Wert: 0,008). Der Effekt in den Subgruppenkategorien war gleichgerichtet. Zu Woche 110 zeigte sich bei Patienten mit einer eGFR zu Baseline von < 60 ml/min/1,73 m² eine Veränderung von -0,51 g/Tag ($\pm 0,13$ g/Tag) im Sparsentan-Arm und von -0,02 g/Tag ($\pm 0,13$ g/Tag) im Irbesartan-Arm. Unter Sparsentan kam es bei diesen Patienten im Vergleich zu Irbesartan zu einer statistisch signifikanten höheren Abnahme der Urin-Proteinausscheidung zu Woche 110 (Δ LS-Mean = -0,50 g/Tag [-0,86; -0,13]; $p = 0,007$; Hedges'g = -0,29 [-0,57; -0,01]). Dieser Unterschied zugunsten von Sparsentan war bereits ab Woche 6 und zu allen weiteren Erhebungszeitpunkten (Woche 36 und 58) statistisch signifikant. Bei Patienten mit einer eGFR zu Baseline von $60 - < 90$ ml/min/1,73 m² zeigte sich zu Woche 110 eine Veränderung von -1,07 g/Tag ($\pm 0,22$ g/Tag) im Sparsentan-Arm und von -0,47 g/Tag ($\pm 0,24$ g/Tag) im Irbesartan-Arm. Unter Sparsentan kam es bei diesen Patienten im Vergleich zu Irbesartan zu einer statistisch signifikanten höheren Abnahme der Urin-Proteinausscheidung zu Woche 110 (Δ LS-Mean = -1,54 g/Tag [-2,18; -0,91]; $p < 0,001$; Hedges'g = -0,82 [-1,28; -0,36]). Dieser Unterschied zugunsten von Sparsentan war bereits ab Woche 6 und zu allen weiteren Erhebungszeitpunkten (Woche 36 und 58) statistisch signifikant. Zu Woche 110 zeigte sich bei Patienten mit einer eGFR zu Baseline von ≥ 90 ml/min/1,73 m² eine Veränderung von -0,82 g/Tag ($\pm 0,24$ g/Tag) im Sparsentan-Arm und von -0,25 g/Tag ($\pm 0,26$ g/Tag) im Irbesartan-Arm. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war nicht statistisch signifikant (Tabelle 4-76).

In der Subgruppenkategorie eGFR zu Baseline Kategorie II ergab sich für den Endpunkt mittlere Veränderung der Urin-Proteinausscheidung von Baseline bis Woche 110 ein Anhaltspunkt für eine mögliche Effektmodifikation (Interaktions-p-Wert: 0,004). Der Effekt in den Subgruppenkategorien war gleichgerichtet. Zu Woche 110 zeigte sich bei Patienten mit einer eGFR von < 45 ml/min/1,73 m² eine Veränderung von -0,39 g/Tag ($\pm 0,16$ g/Tag) im Sparsentan-Arm und von -0,04 g/Tag ($\pm 0,17$ g/Tag) im Irbesartan-Arm. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war nicht statistisch signifikant. Bei Patienten mit einer eGFR von $45 - < 60$ ml/min/1,73 m² zeigte sich zu Woche 110 eine Veränderung von -0,73 g/Tag ($\pm 0,22$ g/Tag) im Sparsentan-Arm und von 0,03 g/Tag ($\pm 0,22$ g/Tag) im Irbesartan-Arm. Unter Sparsentan kam es bei diesen Patienten im Vergleich zu Irbesartan zu einer statistisch signifikanten höheren Abnahme der Urin-Proteinausscheidung (Δ LS-Mean = -0,76 g/Tag [-1,38; -0,14]; $p = 0,017$; Hedges'g = -0,34 [-0,79; 0,11]). Dieser Unterschied zugunsten von Sparsentan war bereits ab Woche 36 und zu Woche 58 statistisch signifikant.

Zu Woche 110 zeigte sich bei Patienten mit einer eGFR von $60 < eGFR < 90$ ml/min/1,73 m² eine Veränderung von -1,07 g/Tag ($\pm 0,22$ g/Tag) im Sparsentan-Arm und von 0,47 g/Tag ($\pm 0,24$ g/Tag) im Irbesartan-Arm. Unter Sparsentan kam es bei diesen Patienten im Vergleich zu Irbesartan zu einer statistisch signifikanten höheren Abnahme der Urin-Proteinausscheidung zu Woche 110 (Δ LS-Mean = -1,54 g/Tag [-2,18; -0,91]; $p < 0,001$; Hedges'g = -0,82 [-1,28; -0,36]). Dieser Unterschied zugunsten von Sparsentan war bereits ab Woche 6 und zu allen weiteren Erhebungszeitpunkten (Woche 36 und 58) statistisch signifikant. Bei Patienten mit einer eGFR von ≥ 90 ml/min/1,73 m² zeigte sich zu Woche 110 eine Veränderung von -0,82 g/Tag ($\pm 0,24$ g/Tag) im Sparsentan-Arm und von -0,25 g/Tag ($\pm 0,26$ g/Tag) im Irbesartan-Arm. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war nicht statistisch signifikant (Tabelle 4-76).

In der Subgruppenkategorie Proteinausscheidung im Urin von Baseline bis Woche 110 ergab sich für den Endpunkt mittlere Veränderung der Urin-Proteinausscheidung zu Baseline ein Anhaltspunkt für eine mögliche Effektmodifikation (Interaktions-p-Wert: $< 0,001$). Der Effekt in den Subgruppenkategorien war gleichgerichtet. Zu Woche 110 zeigte sich bei Patienten mit einer Urin-Proteinausscheidung zu Baseline von $\leq 1,75$ g/Tag eine Veränderung von -0,07 g/Tag ($\pm 0,10$ g/Tag) im Sparsentan-Arm und von 0,37 g/Tag ($\pm 0,11$ g/Tag) im Irbesartan-Arm. Unter Sparsentan kam es bei diesen Patienten im Vergleich zu Irbesartan zu einer statistisch signifikanten höheren Abnahme der Urin-Proteinausscheidung zu Woche 110 (Δ LS-Mean = -0,44 g/Tag [-0,73; -0,14]; $p = 0,004$; Hedges'g = -0,42 [-0,74; -0,10]). Dieser Unterschied zugunsten von Sparsentan war bereits ab Woche 36 und zu Woche 58 statistisch signifikant. Zu Woche 110 zeigte sich bei Patienten mit einer Urin-Proteinausscheidung zu Baseline von $> 1,75$ g/Tag eine Veränderung von -1,33 g/Tag ($\pm 0,19$ g/Tag) im Sparsentan-Arm und von -0,17 g/Tag ($\pm 0,20$ g/Tag) im Irbesartan-Arm. Unter Sparsentan kam es bei diesen Patienten im Vergleich zu Irbesartan zu einer statistisch signifikanten höheren Abnahme der Urin-Proteinausscheidung zu Woche 110 (Δ LS-Mean = -1,16 g/Tag [-1,70; -0,62]; $p < 0,001$; Hedges'g = -0,61 [-0,92; -0,29]). Dieser Unterschied zugunsten von Sparsentan war bereits ab Woche 6 und zu allen weiteren Erhebungszeitpunkten (Woche 36 und 58) statistisch signifikant (Tabelle 4-76).

Statistisch signifikante Subgruppenanalysen zur Zeit bis zum Erreichen einer kompletten Remission (Urin-Proteinausscheidung < 0,3 g/Tag)

Tabelle 4-77: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit $p < 0,05$; Endpunkt Zeit bis zum Erreichen einer kompletten Remission (Urin-Proteinausscheidung < 0,3 g/Tag) während der Behandlungsphase aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppe	Behandlung	n/N (%) ^a	Mediane Zeit in Wochen [95 %-KI] ^b	Sparsentan vs. Irbesartan
				HR [95 %-KI] ^c p-Wert
eGFR Kategorie I zu Baseline (p = 0,027)^d				
< 60 ml/min/1,73 m ²	Sparsentan	33/127 (26,0)	129,4 [NE; NE]	2,041 [1,129; 3,690] 0,018
	Irbesartan	17/129 (13,2)	125,1 [NE; NE]	
60 - < 90 ml/min/1,73 m ²	Sparsentan	20/49 (40,8)	NE [NE; NE]	8,320 [2,294; 30,177] 0,001
	Irbesartan	3/48 (6,3)	NE [NE; NE]	
≥ 90 ml/min/1,73 m ²	Sparsentan	12/26 (46,2)	NE [NE; NE]	1,475 [0,601; 3,620] 0,396
	Irbesartan	8/25 (32,0)	116,0 [82,6; NE]	
eGFR Kategorie II zu Baseline (p = 0,029)^d				
< 45 ml/min/1,73 m ²	Sparsentan	19/82 (23,2)	129,4 [NE; NE]	1,614 [0,761; 3,426] 0,212
	Irbesartan	11/80 (13,8)	125,1 [NE; NE]	
45 - < 60 ml/min/1,73 m ²	Sparsentan	14/45 (31,1)	NE [NE; NE]	3,283 [1,236; 8,721] 0,017
	Irbesartan	6/49 (12,2)	NE [NE; NE]	
60 - < 90 ml/min/1,73 m ²	Sparsentan	20/49 (40,8)	NE [NE; NE]	8,320 [2,294; 30,177] 0,001
	Irbesartan	3/48 (6,3)	NE [NE; NE]	
≥ 90 ml/min/1,73 m ²	Sparsentan	12/26 (46,2)	NE [NE; NE]	11,475 [0,601; 3,620] 0,396
	Irbesartan	8/25 (32,0)	116,0 [82,6; NE]	

Subgruppe	Behandlung	n/N (%) ^a	Mediane Zeit in Wochen [95 %-KI] ^b	Sparsentan vs. Irbesartan
				HR [95 %-KI] ^c p-Wert
<p>a: Analysepopulation: FAS-Population. b: Darstellung des Medians inkl. 95 %-KI nach Brookmeyer und Crowley. c: HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox-Regressionsmodell mit den Faktoren Behandlung, Randomisierungsstrata und Baselinewert als Kovariate. d: Zur Berechnung des Interaktions-p-Werts wurden die Subgruppe und die Interaktion zwischen der Subgruppe und der Behandlung zum verwendeten Modell hinzugefügt. Quelle: (6), Tabellen: PT2URFT_FSTM Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>				

In der Subgruppenkategorie eGFR Kategorie I zu Baseline ergab sich für den Endpunkt Zeit bis zum Erreichen einer kompletten Remission während der Behandlungsphase ein Anhaltspunkt für eine mögliche Effektmodifikation (Interaktions-p-Wert: 0,027). Der Effekt in den Subgruppenkategorien war gleichgerichtet. Bei Patienten mit einer eGFR zu Baseline von < 60 ml/min/1,73 m² erreichten 26,0 % der Patienten unter Sparsentan und 13,2 % der Patienten unter Irbesartan eine komplette Remission während der Behandlungsphase. Im Median betrug die Zeit bis zum Ereignis für Sparsentan 129,4 Wochen und für Irbesartan 125,1 Wochen. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Sparsentan (HR: 2,041 [1,129; 3,690]; p = 0,018). Bei Patienten mit einer eGFR zu Baseline von 60 - < 90 ml/min/1,73 m² erreichten 40,8 % der Patienten unter Sparsentan und 6,3 % der Patienten unter Irbesartan eine komplette Remission während der Behandlungsphase. Der Median wurde in beiden Behandlungsarmen nicht erreicht. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Sparsentan (HR: 8,320 [2,294; 30,177]; p = 0,001). Bei Patienten mit einer eGFR zu Baseline von ≥ 90 ml/min/1,73 m² lag kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor (Tabelle 4-77). Die zugehörige Kaplan-Meier-Kurve befindet sich in Anhang 4-G.

In der Subgruppenkategorie eGFR Kategorie II zu Baseline ergab sich für den Endpunkt Zeit bis zum Erreichen einer kompletten Remission während der Behandlungsphase ein Anhaltspunkt für eine mögliche Effektmodifikation (Interaktions-p-Wert: 0,029). Der Effekt in den Subgruppenkategorien war gleichgerichtet. Bei Patienten mit einer eGFR zu Baseline von < 45 ml/min/1,73 m² lag kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor. Bei Patienten mit einer eGFR zu Baseline von 45 - < 60 ml/min/1,73 m² erreichten 31,1 % der Patienten unter Sparsentan und 12,2% der Patienten unter Irbesartan eine komplette Remission während der Behandlungsphase. Der Median wurde in beiden Behandlungsarmen nicht erreicht. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Sparsentan (HR: 3,283 [1,236; 8,721]; p = 0,017). Bei Patienten mit einer eGFR zu Baseline von < 60 - 90 ml/min/1,73 m² erreichten 40,8 % der Patienten unter Sparsentan und 6,3 % der Patienten unter Irbesartan eine komplette Remission während der Behandlungsphase.

Der Median wurde in beiden Behandlungsarmen nicht erreicht. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Sparsentan (HR: 8,320 [2,294; 30,177]; $p = 0,001$). Bei Patienten mit einer eGFR zu Baseline von ≥ 90 ml/min/1,73 m² lag kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor (Tabelle 4-77). Die zugehörige Kaplan-Meier-Kurve befindet sich in Anhang 4-G.

4.3.1.3.2.1.2 Statistisch signifikante Subgruppenanalysen zur Veränderung der Nierenfunktion, gemessen anhand der eGFR

Statistisch signifikante Subgruppenanalysen zur Änderungsrate der eGFR nach Beginn der randomisierten Therapie (Gesamtveränderung)

Tabelle 4-78: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit $p < 0,05$; Endpunkt Änderungsrate der eGFR nach Beginn der randomisierten Therapie (Gesamtveränderung) während der Behandlungsphase aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppe	Behandlung	n/N (%) ^a	Annualisierte Änderungsrate LS-Mean (SE) (ml/min/1,73 m ²) [95 %-KI] ^b	Veränderung zu Baseline LS-Mean (SE) (ml/min/1,73 m ²) [95 %-KI] p-Wert ^b
Baseline bis Woche 58				
Geschlecht (p = 0,015)				
Männlich	Sparsentan	139/139 (100,0)	-3,00 (0,81) [-4,60; -1,39]	1,69 (1,15) [-0,58; 3,96] 0,144
	Irbesartan	143/143 (100,0)	-4,68 (0,82) [-6,29; -3,08]	
Weiblich	Sparsentan	63/63 (100,0)	-4,41 (1,32) [-7,01; -1,81]	-0,23 (1,90) [-3,99; 3,53] 0,904
	Irbesartan	59/59 (100,0)	-4,18 (1,38) [-6,90; -1,46]	
Alter bei Diagnose (p < 0,001)				
≤ 18 Jahre	Sparsentan	9/9 (100,0)	-5,49 (3,64) [-13,03; 2,06]	1,51 (5,92) [-10,74; 13,76] 0,801
	Irbesartan	5/5 (100,0)	-7,00 (4,67) [-16,64; 2,65]	
> 18 - 40 Jahre	Sparsentan	102/102 (100,0)	-3,88 (1,04) [-5,92; -1,84]	0,33 (1,45) [-2,53; 3,19] 0,821
	Irbesartan	109/109 (100,0)	-4,21 (1,02) [-6,22; -2,20]	
> 40 Jahre	Sparsentan	91/91 (100,0)	-2,63 (0,91) [-4,43; -0,82]	2,13 (1,32) [-0,46; 4,73] 0,106
	Irbesartan	88/88 (100,0)	-4,76 (0,95) [-6,62; -2,90]	

Subgruppe	Behandlung	n/N (%) ^a	Annualisierte Änderungsrate LS-Mean (SE) (ml/min/1,73 m ²) [95 %-KI] ^b	Veränderung zu Baseline LS-Mean (SE) (ml/min/1,73 m ²) [95 %-KI] p-Wert ^b
Randomisierungsstrata (p = 0,005)^c				
Niedrige eGFR, hohe UP	Sparsentan	71/71 (100,0)	-3,99 (1,05) [-6,05; -1,92]	2,82 (1,47) [-0,09; 5,72] 0,058
	Irbesartan	74/74 (100,0)	-6,80 (1,04) [-8,85; -4,76]	
Niedrige eGFR, niedrige UP	Sparsentan	55/55 (100,0)	-1,17 (1,11) [-3,37; 1,03]	1,09 (1,57) [-2,02; 4,19] 0,491
	Irbesartan	55/55 (100,0)	-2,26 (1,11) [-4,45; -0,06]	
Hohe eGFR, hohe UP	Sparsentan	37/37 (100,0)	-3,02 (2,09) [-7,18; 1,13]	2,50 (3,05) [-3,55; 8,56] 0,414
	Irbesartan	36/36 (100,0)	-5,53 (2,22) [-9,93; -1,12]	
Hohe eGFR, niedrige UP	Sparsentan	39/39 (100,0)	-6,08 (1,68) [-9,41; -2,76]	-3,20 (2,43) [-8,02; 1,61] 0,190
	Irbesartan	37/37 (100,0)	-2,88 (1,76) [-6,36; 0,60]	
eGFR Kategorie II zu Baseline (p = 0,043)				
< 45 ml/ min/1,73 m ²	Sparsentan	82/82 (100,0)	-3,66 (0,88) [-5,39; -1,92]	2,36 (1,26) [-0,13; 4,84] 0,063
	Irbesartan	80/80 (100,0)	-6,01 (0,90) [-7,79; -4,24]	
45 - < 60 ml/ min/1,73 m ²	Sparsentan	45/45 (100,0)	-1,40 (1,40) [-4,18; 1,37]	0,70 (1,94) [-3,13; 4,54] 0,717
	Irbesartan	49/49 (100,0)	-2,11 (1,34) [-4,76; 0,54]	
60 - < 90 ml/ min/1,73 m ²	Sparsentan	49/49 (100,0)	-3,69 (1,56) [-6,78; -0,61]	2,67 (2,26) [-1,79; 7,13] 0,239
	Irbesartan	48/48 (100,0)	-6,36 (1,63) [-9,58; -3,14]	
≥ 90 ml/ min/1,73 m ²	Sparsentan	26/26 (100,0)	-5,88 (2,49) [-10,85; -0,91]	-4,29 (3,62) [-11,51; 2,93] 0,240
	Irbesartan	25/25 (100,0)	-1,59 (2,63) [-6,82; 3,64]	

Subgruppe	Behandlung	n/N (%) ^a	Annualisierte Änderungsrate LS-Mean (SE) (ml/min/1,73 m ²) [95 %-KI] ^b	Veränderung zu Baseline LS-Mean (SE) (ml/min/1,73 m ²) [95 %-KI] p-Wert ^b
Baseline bis Woche 110				
Geschlecht (p = 0,023)				
Männlich	Sparsentan	139/139 (100,0)	-3,12 (0,51) [-4,12; -2,12]	1,43 (0,72) [0,01; 2,85] 0,049
	Irbesartan	143/143 (100,0)	-4,55 (0,51) [-5,56; -3,54]	
Weiblich	Sparsentan	63/63 (100,0)	-2,88 (0,72) [-4,30; -1,46]	0,53 (1,05) [-1,54; 2,60] 0,615
	Irbesartan	59/59 (100,0)	-3,41 (0,76) [-4,92; -1,90]	
Alter bei Diagnose (p = 0,001)				
≤ 18 Jahre	Sparsentan	9/9 (100,0)	-7,59 (2,91) [-13,94; -1,23]	-0,98 (4,58) [-11,07; 9,10] 0,834
	Irbesartan	5/5 (100,0)	-6,60 (3,54) [-14,43; 1,23]	
> 18 - 40 Jahre	Sparsentan	102/102 (100,0)	-2,94 (0,62) [-4,16; -1,73]	1,80 (0,87) [0,09; 3,51] 0,040
	Irbesartan	109/109 (100,0)	-4,74 (0,61) [-5,95; -3,53]	
> 40 Jahre	Sparsentan	91/91 (100,0)	-2,77 (0,53) [-3,81; -1,72]	0,72 (0,77) [-0,80; 2,23] 0,351
	Irbesartan	88/88 (100,0)	-3,49 (0,56) [-4,58; -2,39]	
BMI zu Baseline (p = 0,019)				
< 27 kg/m ²	Sparsentan	83/83 (100,0)	-2,93 (0,69) [-4,30; -1,57]	1,48 (0,96) [-0,42; 3,38] 0,127
	Irbesartan	94/94 (100,0)	-4,41 (0,67) [-5,73; -3,09]	
≥ 27 kg/m ²	Sparsentan	119/119 (100,0)	-3,13 (0,52) [-4,14; -2,11]	0,98 (0,76) [-0,51; 2,46] 0,198
	Irbesartan	107/107 (100,0)	-4,10 (0,55) [-5,19; -3,02]	

Subgruppe	Behandlung	n/N (%) ^a	Annualisierte Änderungsrate LS-Mean (SE) (ml/min/1,73 m ²) [95 %-KI] ^b	Veränderung zu Baseline LS-Mean (SE) (ml/min/1,73 m ²) [95 %-KI] p-Wert ^b
Randomisierungsstrata (p < 0,001)^c				
Niedrige eGFR, hohe UP	Sparsentan	71/71 (100,0)	-4,11 (0,67) [-5,44; -2,78]	2,00 (0,95) [0,12; 3,87] 0,037
	Irbesartan	74/74 (100,0)	-6,11 (0,67) [-7,43; -4,78]	
Niedrige eGFR, niedrige UP	Sparsentan	55/55 (100,0)	-1,74 (0,68) [-3,09; -0,39]	1,23 (0,96) [-0,68; 3,14] 0,206
	Irbesartan	55/55 (100,0)	-2,96 (0,68) [-4,32; -1,61]	
Hohe eGFR, hohe UP	Sparsentan	37/37 (100,0)	-3,31 (1,21) [-5,71; -0,91]	2,31 (1,76) [-1,20; 5,82] 0,194
	Irbesartan	36/36 (100,0)	-5,62 (1,29) [-8,18; -3,07]	
Hohe eGFR, niedrige UP	Sparsentan	39/39 (100,0)	-2,95 (0,96) [-4,85; -1,04]	-1,14 (1,40) [-3,92; 1,64] 0,417
	Irbesartan	37/37 (100,0)	-1,81 (1,02) [-3,83; 0,22]	
eGFR Kategorie I zu Baseline (p = 0,008)				
< 60 ml/ min/1,73 m ²	Sparsentan	127/127 (100,0)	-3,09 (0,47) [-4,02; -2,16]	1,26 (0,67) [-0,06; 2,58] 0,061
	Irbesartan	129/129 (100,0)	-4,35 (0,48) [-5,29; -3,42]	
60 - < 90 ml/ min/1,73 m ²	Sparsentan	49/49 (100,0)	-3,22 (0,91) [-5,02; -1,43]	2,69 (1,31) [0,10; 5,28] 0,042
	Irbesartan	48/48 (100,0)	-5,91 (0,95) [-7,78; -4,04]	
≥ 90 ml/ min/1,73 m ²	Sparsentan	26/26 (100,0)	-2,78 (1,37) [-5,52; -0,05]	-2,04 (2,02) [-6,09; 2,01] 0,317
	Irbesartan	25/25 (100,0)	-0,74 (1,49) [-3,72; 2,24]	

Subgruppe	Behandlung	n/N (%) ^a	Annualisierte Änderungsrate LS-Mean (SE) (ml/min/1,73 m ²) [95 %-KI] ^b	Veränderung zu Baseline LS-Mean (SE) (ml/min/1,73 m ²) [95 %-KI] p-Wert ^b
eGFR Kategorie II zu Baseline (p = 0,003)				
< 45 ml/ min/1,73 m ²	Sparsentan	82/82 (100,0)	-3,69 (0,59) [-4,85; -2,53]	1,41 (0,84) [-0,26; 3,07] 0,097
	Irbesartan	80/80 (100,0)	-5,09 (0,60) [-6,28; -3,90]	
45 - < 60 ml/ min/1,73 m ²	Sparsentan	45/45 (100,0)	-2,17 (0,87) [-3,89; -0,46]	1,25 (1,20) [-1,14; 3,63] 0,302
	Irbesartan	49/49 (100,0)	-3,42 (0,84) [-5,08; -1,76]	
60 - < 90 ml/ min/1,73 m ²	Sparsentan	49/49 (100,0)	-3,22 (0,91) [-5,02; -1,43]	2,69 (1,31) [0,10; 5,28] 0,042
	Irbesartan	48/48 (100,0)	-5,91 (0,95) [-7,78; -4,04]	
≥ 90 ml/ min/1,73 m ²	Sparsentan	26/26 (100,0)	-2,78 (1,37) [-5,52; -0,05]	-2,04 (2,02) [-6,09; 2,01] 0,317
	Irbesartan	25/25 (100,0)	-0,74 (1,49) [-3,72; 2,24]	
<p>a: Analysepopulation: FAS-Population. b: Analyse basiert auf dem MRCM mit Behandlung, Zeit, Randomisierungsstrata, der jeweilige Baselinewert (als Kovariate) und Interaktion zwischen Zeit und randomisierter Behandlung, Zufallssteigung und Zufallssteigung pro Patient. Verwendung einer autoregressiven Kovarianzstruktur erster Ordnung. c: Randomisierungsstrata: niedrige eGFR (30 - < 60 ml/min/1,73 m²) und hohe UP (> 1,75 g/Tag) vs. niedrige eGFR (30 - < 60 ml/min/1,73 m²) und niedrige UP (≤ 1,75 g/Tag) vs. hohe eGFR (≥ 60 ml/min/1,73 m²) und hohe UP (> 1,75 g/Tag) vs. hohe eGFR (≥ 60 ml/min/1,73 m²) und niedrige UP (≤ 1,75 g/Tag). Quelle: (6), Tabellen: PT2GGA_FSRM, PT2GGB_FSRM Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>				

Änderungsrate der eGFR nach Beginn der randomisierten Therapie (Gesamtveränderung) während der Behandlungsphase: Baseline bis Woche 58

In der Subgruppenkategorie Geschlecht ergab sich für den Endpunkt Änderungsrate der eGFR nach Beginn der randomisierten Therapie (Gesamtveränderung) von Baseline bis Woche 58 ein Anhaltspunkt für eine mögliche Effektmodifikation (Interaktions-p-Wert: 0,015). Der Effekt in den Subgruppenkategorien war nicht gleichgerichtet. Zu Woche 58 zeigte sich bei männlichen Patienten eine annualisierte Änderungsrate von -3,00 ml/min/1,73 m² (± 0,81 ml/min/1,73 m²) im Sparsentan-Arm und von -4,68 ml/min/1,73 m² (± 0,82 ml/min/1,73 m²) im Irbesartan-Arm. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch nicht signifikant. Bei weiblichen Patienten zeigte sich zu Woche 58 eine annualisierte Änderungsrate von -4,41 ml/min/1,73 m² (± 1,32 ml/min/1,73 m²) im Sparsentan-Arm und von -4,18 ml/min/1,73 m² (± 1,38 ml/min/1,73 m²) im Irbesartan-Arm. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch nicht signifikant (Tabelle 4-78).

In der Subgruppenkategorie Alter bei Diagnose ergab sich für den Endpunkt Änderungsrate der eGFR nach Beginn der randomisierten Therapie (Gesamtveränderung) von Baseline bis Woche 58 ein Anhaltspunkt für eine mögliche Effektmodifikation (Interaktions-p-Wert: < 0,001). Der Effekt in den Subgruppenkategorien war gleichgerichtet. Zu Woche 58 zeigte sich bei Patienten, die zum Zeitpunkt der Diagnose ≤ 18 Jahre alt waren, eine annualisierte Änderungsrate von $-5,49 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ($\pm 3,64 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) im Sparsentan-Arm und von $-7,00 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ($\pm 4,67 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) im Irbesartan-Arm. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch nicht signifikant. Bei Patienten, die zum Zeitpunkt der Diagnose $> 18 - 40$ Jahre alt waren, zeigte sich zu Woche 58 eine annualisierte Änderungsrate von $-3,88 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ($\pm 1,04 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) im Sparsentan-Arm und von $-4,21 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ($\pm 1,02 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) im Irbesartan-Arm. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch nicht signifikant. Zu Woche 58 zeigte sich bei Patienten, die zum Zeitpunkt der Diagnose > 40 Jahre alt waren, eine annualisierte Änderungsrate von $-2,63 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ($\pm 0,91 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) im Sparsentan-Arm und von $-4,76 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ($\pm 0,95 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) im Irbesartan-Arm. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch nicht signifikant (Tabelle 4-78).

In der Subgruppenkategorie Randomisierungsstrata ergab sich für den Endpunkt Änderungsrate der eGFR nach Beginn der randomisierten Therapie (Gesamtveränderung) von Baseline bis Woche 58 ein Anhaltspunkt für eine mögliche Effektmodifikation (Interaktions-p-Wert: 0,005). Der Effekt in den Subgruppenkategorien war nicht gleichgerichtet. Zu Woche 58 zeigte sich bei Patienten mit einer niedrigen eGFR und einer hohen UP eine annualisierte Änderungsrate von $-3,99 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ($\pm 1,05 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) im Sparsentan-Arm und von $-6,80 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ($\pm 1,04 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) im Irbesartan-Arm. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch nicht signifikant. Bei Patienten mit niedriger eGFR und niedriger UP zeigte sich zu Woche 58 eine annualisierte Änderungsrate von $-1,17 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ($\pm 1,11 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) im Sparsentan-Arm und von $-2,26 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ($\pm 1,11 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) im Irbesartan-Arm. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch nicht signifikant. Zu Woche 58 zeigte sich bei Patienten mit einer hohen eGFR und einer hohen UP eine annualisierte Änderungsrate von $-3,02 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ($\pm 2,09 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) im Sparsentan-Arm und von $-5,53 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ($\pm 2,22 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) im Irbesartan-Arm. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch nicht signifikant. Bei Patienten mit hoher eGFR und niedriger UP zeigte sich zu Woche 58 eine annualisierte Änderungsrate von $-6,08 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ($\pm 1,68 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) im Sparsentan-Arm und von $-2,88 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ($\pm 1,76 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) im Irbesartan-Arm. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch nicht signifikant (Tabelle 4-78).

In der Subgruppenkategorie eGFR Kategorie II zu Baseline ergab sich für den Endpunkt Änderungsrate der eGFR nach Beginn der randomisierten Therapie (Gesamtveränderung) von Baseline bis Woche 58 ein Anhaltspunkt für eine mögliche Effektmodifikation (Interaktions-p-Wert: 0,043). Der Effekt in den Subgruppenkategorien war nicht gleichgerichtet. Zu Woche 58 zeigte sich bei Patienten mit einer eGFR von $< 45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ zu Baseline eine annualisierte Änderungsrate von $-3,66 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ($\pm 0,88 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) im Sparsentan-Arm und von $-6,01 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ($\pm 0,90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) im Irbesartan-Arm. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch nicht signifikant. Bei Patienten mit einer eGFR von $45 - < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ zu Baseline zeigte sich zu Woche 58 eine annualisierte Änderungsrate von $-1,40 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ($\pm 1,40 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) im Sparsentan-Arm und von $-2,11 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ($\pm 1,34 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) im Irbesartan-Arm. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch nicht signifikant. Bei Patienten mit einer eGFR von $60 - < 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ zu Baseline zeigte sich zu Woche 58 eine annualisierte Änderungsrate von $-3,69 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ($\pm 1,56 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) im Sparsentan-Arm und von $-6,36 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ($\pm 1,63 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) im Irbesartan-Arm. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch nicht signifikant. Zu Woche 58 zeigte sich bei Patienten mit einer eGFR von $\geq 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ zu Baseline eine annualisierte Änderungsrate von $-5,88 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ($\pm 2,49 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) im Sparsentan-Arm und von $-1,59 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ($\pm 2,63 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) im Irbesartan-Arm. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch nicht signifikant (Tabelle 4-78).

Änderungsrate der eGFR nach Beginn der randomisierten Therapie (Gesamtveränderung) während der Behandlungsphase: Baseline bis Woche 110

In der Subgruppenkategorie Geschlecht ergab sich für den Endpunkt Änderungsrate der eGFR nach Beginn der randomisierten Therapie (Gesamtveränderung) von Baseline bis Woche 110 ein Anhaltspunkt für eine mögliche Effektmodifikation (Interaktions-p-Wert: 0,023). Der Effekt in den Subgruppenkategorien war gleichgerichtet. Zu Woche 110 zeigte sich bei männlichen Patienten eine annualisierte Änderungsrate von $-3,12 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ($\pm 0,51 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) im Sparsentan-Arm und von $-4,55 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ($\pm 0,51 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) im Irbesartan-Arm. Unter Sparsentan kam es im Vergleich zu Irbesartan zu einer statistisch signifikanten geringeren Abnahme der eGFR ($\Delta\text{LS-Mean} = 1,43 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ [0,01; 2,85]; $p = 0,049$). Bei weiblichen Patienten zeigte sich zu Woche 110 eine annualisierte Änderungsrate von $-2,88 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ($\pm 0,72 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) im Sparsentan-Arm und von $-3,41 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ($\pm 0,76 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) im Irbesartan-Arm. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch nicht signifikant (Tabelle 4-78).

In der Subgruppenkategorie Alter bei Diagnose ergab sich für den Endpunkt Änderungsrate der eGFR nach Beginn der randomisierten Therapie (Gesamtveränderung) von Baseline bis Woche 110 ein Anhaltspunkt für eine mögliche Effektmodifikation (Interaktions-p-Wert: 0,001). Der Effekt in den Subgruppenkategorien war nicht gleichgerichtet. Zu Woche 110 zeigte sich bei Patienten, die zum Zeitpunkt der Diagnose ≤ 18 Jahre alt waren, eine annualisierte Änderungsrate von $-7,59 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ($\pm 2,91 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) im Sparsentan-Arm und von $-6,60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ($\pm 3,54 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) im Irbesartan-Arm. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch nicht signifikant. Bei Patienten, die zum Zeitpunkt der Diagnose $> 18 - 40$ Jahre alt waren, zeigte sich zu Woche 110 eine annualisierte Änderungsrate von $-2,94 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ($\pm 0,62 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) im Sparsentan-Arm und von $-4,74 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ($\pm 0,61 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) im Irbesartan-Arm. Unter Sparsentan kam es im Vergleich zu Irbesartan zu einer statistisch signifikanten geringeren Abnahme der eGFR ($\Delta\text{LS-Mean} = 1,80 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ [0,09; 3,51]; $p = 0,040$). Zu Woche 110 zeigte sich bei Patienten, die zum Zeitpunkt der Diagnose > 40 Jahre alt waren, eine annualisierte Änderungsrate von $-2,77 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ($\pm 0,53 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) im Sparsentan-Arm und von $-3,49 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ($\pm 0,56 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) im Irbesartan-Arm. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch nicht signifikant (Tabelle 4-78).

In der Subgruppenkategorie BMI zu Baseline ergab sich für den Endpunkt Änderungsrate der eGFR nach Beginn der randomisierten Therapie (Gesamtveränderung) von Baseline bis Woche 110 ein Anhaltspunkt für eine mögliche Effektmodifikation (Interaktions-p-Wert: 0,019). Der Effekt in den Subgruppenkategorien war gleichgerichtet. Zu Woche 110 zeigte sich bei Patienten mit einem BMI von $< 27 \text{ kg/m}^2$ zu Baseline eine annualisierte Änderungsrate von $-2,93 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ($\pm 0,69 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) im Sparsentan-Arm und von $-4,41 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ($\pm 0,67 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) im Irbesartan-Arm. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch nicht signifikant. Bei Patienten mit einem BMI von $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ zu Baseline zeigte sich zu Woche 110 eine annualisierte Änderungsrate von $-3,13 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ($\pm 0,52 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) im Sparsentan-Arm und von $-4,10 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ($\pm 0,55 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) im Irbesartan-Arm. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war ebenfalls statistisch nicht signifikant (Tabelle 4-78).

In der Subgruppenkategorie Randomisierungsstrata ergab sich für den Endpunkt Änderungsrate der eGFR nach Beginn der randomisierten Therapie (Gesamtveränderung) von Baseline bis Woche 110 ein Anhaltspunkt für eine mögliche Effektmodifikation (Interaktions-p-Wert: < 0,001). Der Effekt in den Subgruppenkategorien war nicht gleichgerichtet. Zu Woche 110 zeigte sich bei Patienten mit einer niedrigen eGFR und einer hohen UP eine annualisierte Änderungsrate von $-4,11 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ($\pm 0,67 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) im Sparsentan-Arm und von $-6,11 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ($\pm 0,67 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) im Irbesartan-Arm. Unter Sparsentan kam es im Vergleich zu Irbesartan zu einer statistisch signifikanten geringeren Abnahme der eGFR ($\Delta\text{LS-Mean} = 2,00 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ [0,12; 3,87]; $p = 0,037$). Bei Patienten mit niedriger eGFR und niedriger UP zeigte sich zu Woche 110 eine annualisierte Änderungsrate von $-1,74 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ($\pm 0,68 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) im Sparsentan-Arm und von $-2,96 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ($\pm 0,68 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) im Irbesartan-Arm. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch nicht signifikant. Zu Woche 110 zeigte sich bei Patienten mit einer hoher eGFR und einer hohen UP eine annualisierte Änderungsrate von $-3,31 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ($\pm 1,21 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) im Sparsentan-Arm und von $-5,62 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ($\pm 1,29 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) im Irbesartan-Arm. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch nicht signifikant. Bei Patienten mit hoher eGFR und niedriger UP zeigte sich zu Woche 110 eine annualisierte Änderungsrate von $-2,95 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ($\pm 0,96 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) im Sparsentan-Arm und von $-1,81 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ($\pm 1,02 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) im Irbesartan-Arm. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch nicht signifikant (Tabelle 4-78).

In der Subgruppenkategorie eGFR Kategorie I zu Baseline ergab sich für den Endpunkt Änderungsrate der eGFR nach Beginn der randomisierten Therapie (Gesamtveränderung) von Baseline bis Woche 110 ein Anhaltspunkt für eine mögliche Effektmodifikation (Interaktions-p-Wert: 0,008). Der Effekt in den Subgruppenkategorien war nicht gleichgerichtet. Zu Woche 110 zeigte sich bei Patienten mit einer eGFR von $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ zu Baseline eine annualisierte Änderungsrate von $-3,09 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ($\pm 0,47 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) im Sparsentan-Arm und von $-4,35 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ($\pm 0,48 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) im Irbesartan-Arm. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch nicht signifikant. Bei Patienten mit einer eGFR von $60 - < 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ zu Baseline zeigte sich zu Woche 110 eine annualisierte Änderungsrate von $-3,22 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ($\pm 0,91 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) im Sparsentan-Arm und von $-5,91 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ($\pm 0,95 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) im Irbesartan-Arm. Unter Sparsentan kam es im Vergleich zu Irbesartan zu einer statistisch signifikanten geringeren Abnahme der eGFR ($\Delta\text{LS-Mean} = 2,69 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ [0,10; 5,28]; $p = 0,042$). Zu Woche 110 zeigte sich bei Patienten mit einer eGFR von $\geq 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ zu Baseline eine annualisierte Änderungsrate von $-2,78 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ($\pm 1,37 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) im Sparsentan-Arm und von $-0,74 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ($\pm 1,49 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) im Irbesartan-Arm. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch nicht signifikant (Tabelle 4-78).

In der Subgruppenkategorie eGFR Kategorie II zu Baseline ergab sich für den Endpunkt Änderungsrate der eGFR nach Beginn der randomisierten Therapie (Gesamtveränderung) von Baseline bis Woche 110 ein Anhaltspunkt für eine mögliche Effektmodifikation (Interaktions-p-Wert: 0,003). Der Effekt in den Subgruppenkategorien war nicht gleichgerichtet. Zu Woche 110 zeigte sich bei Patienten mit einer eGFR von < 45 ml/min/1,73 m² zu Baseline eine annualisierte Änderungsrate von $-3,69$ ml/min/1,73 m² ($\pm 0,59$ ml/min/1,73 m²) im Sparsentan-Arm und von $-5,09$ ml/min/1,73 m² ($\pm 0,60$ ml/min/1,73 m²) im Irbesartan-Arm. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch nicht signifikant. Bei Patienten mit einer eGFR von $45 - < 60$ ml/min/1,73 m² zu Baseline zeigte sich zu Woche 110 eine annualisierte Änderungsrate von $-2,17$ ml/min/1,73 m² ($\pm 0,87$ ml/min/1,73 m²) im Sparsentan-Arm und von $-3,42$ ml/min/1,73 m² ($\pm 0,84$ ml/min/1,73 m²) im Irbesartan-Arm. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch nicht signifikant. Bei Patienten mit einer eGFR von $60 - < 90$ ml/min/1,73 m² zu Baseline zeigte sich zu Woche 110 eine annualisierte Änderungsrate von $-3,22$ ml/min/1,73 m² ($\pm 0,91$ ml/min/1,73 m²) im Sparsentan-Arm und von $-5,91$ ml/min/1,73 m² ($\pm 0,95$ ml/min/1,73 m²) im Irbesartan-Arm. Unter Sparsentan kam es im Vergleich zu Irbesartan zu einer statistisch signifikanten geringeren Abnahme der eGFR (Δ LS-Mean = $2,69$ ml/min/1,73 m² [0,10; 5,28]; $p = 0,042$). Zu Woche 110 zeigte sich bei Patienten mit einer eGFR von ≥ 90 ml/min/1,73 m² zu Baseline eine annualisierte Änderungsrate von $-2,78$ ml/min/1,73 m² ($\pm 1,37$ ml/min/1,73 m²) im Sparsentan-Arm und von $-0,74$ ml/min/1,73 m² ($\pm 1,49$ ml/min/1,73 m²) im Irbesartan-Arm. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch nicht signifikant (Tabelle 4-78).

Statistisch signifikante Subgruppenanalysen zur Änderungsrate der eGFR nach akuter Wirkung der randomisierten Therapie (chronische Veränderung)

Tabelle 4-79: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit $p < 0,05$; Endpunkt Änderungsrate der eGFR nach akuter Wirkung der randomisierten Therapie (chronische Veränderung) während der Behandlungsphase aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppe	Behandlung	n/N (%) ^a	Annualisierte Änderungsrate LS-Mean (SE) (ml/min/1,73 m ²) [95 %-KI] ^b	Veränderung zu Baseline LS-Mean (SE) (ml/min/1,73 m ²) [95 %-KI] p-Wert ^b
Woche 6 bis Woche 58				
Geschlecht (p = 0,018)				
Männlich	Sparsentan	139/139 (100,0)	-2,73 (0,86) [-4,43; -1,04]	2,37 (1,22) [-0,03; 4,77] 0,053
	Irbesartan	143/143 (100,0)	-5,10 (0,87) [-6,80; -3,40]	
Weiblich	Sparsentan	63/63 (100,0)	-3,92 (1,40) [-6,69; -1,15]	-0,64 (2,03) [-4,65; 3,37] 0,754
	Irbesartan	59/59 (100,0)	-3,28 (1,47) [-6,19; -0,37]	
Alter bei Diagnose (p = 0,005)				
≤ 18 Jahre	Sparsentan	9/9 (100,0)	-5,27 (3,88) [-13,36; 2,83]	3,07 (6,30) [-10,05; 16,18] 0,632
	Irbesartan	5/5 (100,0)	-8,33 (4,95) [-18,65; 1,99]	
> 18 - 40 Jahre	Sparsentan	102/102 (100,0)	-3,50 (1,10) [-5,66; -1,34]	0,92 (1,54) [-2,11; 3,96] 0,549
	Irbesartan	109/109 (100,0)	-4,42 (1,08) [-6,56; -2,29]	
> 40 Jahre	Sparsentan	91/91 (100,0)	-2,39 (0,98) [-4,32; -0,47]	2,14 (1,41) [-0,63; 4,91] 0,129
	Irbesartan	88/88 (100,0)	-4,53 (1,01) [-6,52; -2,55]	
BMI zu Baseline (p = 0,035)				
< 27 kg/m ²	Sparsentan	83/83 (100,0)	-2,82 (1,25) [-5,28; -0,36]	2,15 (1,74) [-1,27; 5,56] 0,217
	Irbesartan	94/94 (100,0)	-4,97 (1,20) [-7,34; -2,60]	
≥ 27 kg/m ²	Sparsentan	119/119 (100,0)	-3,27 (0,89) [-5,02; -1,52]	1,00 (1,30) [-1,55; 3,55] 0,442
	Irbesartan	107/107 (100,0)	-4,27 (0,95) [-6,13; -2,41]	

Subgruppe	Behandlung	n/N (%) ^a	Annualisierte Änderungsrate LS-Mean (SE) (ml/min/1,73 m ²) [95 %-KI] ^b	Veränderung zu Baseline LS-Mean (SE) (ml/min/1,73 m ²) [95 %-KI] p-Wert ^b
Randomisierungsstrata (p = 0,002)^c				
Niedrige eGFR, hohe UP	Sparsentan	71/71 (100,0)	-4,00 (1,09) [-6,15; -1,85]	2,72 (1,54) [-0,31; 5,75] 0,079
	Irbesartan	74/74 (100,0)	-6,72 (1,08) [-8,85; -4,58]	
Niedrige eGFR, niedrige UP	Sparsentan	55/55 (100,0)	-1,05 (1,19) [-3,39; 1,30]	1,16 (1,68) [-2,15; 4,47] 0,492
	Irbesartan	55/55 (100,0)	-2,20 (1,19) [-4,54; 0,13]	
Hohe eGFR, hohe UP	Sparsentan	37/37 (100,0)	-1,79 (2,24) [-6,22; 2,63]	3,00 (3,26) [-3,46; 9,45] 0,360
	Irbesartan	36/36 (100,0)	-4,79 (2,37) [-9,49; -0,09]	
Hohe eGFR, niedrige UP	Sparsentan	39/39 (100,0)	-5,67 (1,80) [-9,23; -2,11]	-1,63 (2,62) [-6,79; 3,54] 0,534
	Irbesartan	37/37 (100,0)	-4,04 (1,89) [-7,78; -0,30]	
eGFR Kategorie I zu Baseline (p = 0,010)				
< 60 ml/ min/1,73 m ²	Sparsentan	127/127 (100,0)	-2,80 (0,79) [-4,35; -1,25]	1,65 (1,12) [-0,54; 3,84] 0,140
	Irbesartan	129/129 (100,0)	-4,45 (0,79) [-6,00; -2,90]	
60 - < 90 ml/ min/1,73 m ²	Sparsentan	49/49 (100,0)	-3,13 (1,65) [-6,38; 0,11]	2,80 (2,38) [-1,89; 7,49] 0,240
	Irbesartan	48/48 (100,0)	-5,94 (1,71) [-9,32; -2,56]	
≥ 90 ml/ min/1,73 m ²	Sparsentan	26/26 (100,0)	-4,56 (2,70) [-9,93; 0,80]	-1,83 (3,95) [-9,67; 6,00] 0,643
	Irbesartan	25/25 (100,0)	-2,73 (2,88) [-8,44; 2,98]	

Subgruppe	Behandlung	n/N (%) ^a	Annualisierte Änderungsrate LS-Mean (SE) (ml/min/1,73 m ²) [95 %-KI] ^b	Veränderung zu Baseline LS-Mean (SE) (ml/min/1,73 m ²) [95 %-KI] p-Wert ^b
eGFR Kategorie II zu Baseline (p = 0,013)				
< 45 ml/ min/1,73 m ²	Sparsentan	82/82 (100,0)	-3,91 (0,91) [-5,70; -2,12]	2,43 (1,30) [-0,13; 4,99] 0,063
	Irbesartan	80/80 (100,0)	-6,34 (0,93) [-8,18; -4,51]	
45 - < 60 ml/ min/1,73 m ²	Sparsentan	45/45 (100,0)	-0,87 (1,52) [-3,87; 2,12]	0,84 (2,10) [-3,30; 4,98] 0,690
	Irbesartan	49/49 (100,0)	-1,71 (1,45) [-4,57; 1,14]	
60 - < 90 ml/ min/1,73 m ²	Sparsentan	49/49 (100,0)	-3,13 (1,65) [-6,38; 0,11]	2,80 (2,38) [-1,89; 7,49] 0,240
	Irbesartan	48/48 (100,0)	-5,94 (1,71) [-9,32; -2,56]	
≥ 90 ml/ min/1,73 m ²	Sparsentan	26/26 (100,0)	-4,56 (2,70) [-9,93; 0,80]	-1,83 (3,95) [-9,67; 6,00] 0,643
	Irbesartan	25/25 (100,0)	-2,73 (2,88) [-8,44; 2,98]	
Woche 6 bis Woche 110				
Geschlecht (p = 0,037)				
Männlich	Sparsentan	139/139 (100,0)	-3,07 (0,52) [-4,09; -2,05]	1,61 (0,74) [0,16; 3,07] 0,030
	Irbesartan	143/143 (100,0)	-4,68 (0,53) [-5,71; -3,65]	
Weiblich	Sparsentan	63/63 (100,0)	-2,52 (0,74) [-3,98; -1,06]	0,49 (1,08) [-1,65; 2,62] 0,653
	Irbesartan	59/59 (100,0)	-3,01 (0,79) [-4,57; -1,45]	
Alter bei Diagnose (p = 0,005)				
≤ 18 Jahre	Sparsentan	9/9 (100,0)	-8,80 (3,38) [-16,29; -1,30]	-2,00 (5,35) [-14,03; 10,02] 0,716
	Irbesartan	5/5 (100,0)	-6,79 (4,16) [-16,20; 2,62]	
> 18 – 40 Jahre	Sparsentan	102/102 (100,0)	-2,70 (0,63) [-3,94; -1,45]	2,21 (0,89) [0,45; 3,97] 0,014
	Irbesartan	109/109 (100,0)	-4,91 (0,63) [-6,15; -3,66]	

Subgruppe	Behandlung	n/N (%) ^a	Annualisierte Änderungsrate LS-Mean (SE) (ml/min/1,73 m ²) [95 %-KI] ^b	Veränderung zu Baseline LS-Mean (SE) (ml/min/1,73 m ²) [95 %-KI] p-Wert ^b
> 40 Jahre	Sparsentan	91/91 (100,0)	-2,71 (0,54) [-3,78; -1,64]	0,52 (0,79) [-1,03; 2,07] 0,506
	Irbesartan	88/88 (100,0)	-3,24 (0,57) [-4,36; -2,11]	
BMI zu Baseline (p = 0,008)				
< 27 kg/m ²	Sparsentan	83/83 (100,0)	-2,83 (0,71) [-4,22; -1,43]	1,39 (0,99) [-0,56; 3,33] 0,161
	Irbesartan	94/94 (100,0)	-4,21 (0,69) [-5,57; -2,86]	
≥ 27 kg/m ²	Sparsentan	119/119 (100,0)	-2,95 (0,53) [-4,00; -1,91]	1,27 (0,78) [-0,26; 2,80] 0,102
	Irbesartan	107/107 (100,0)	-4,23 (0,57) [-5,35; -3,11]	
Randomisierungsstrata (p < 0,001)^c				
Niedrige eGFR, hohe UP	Sparsentan	71/71 (100,0)	-4,16 (0,68) [-5,50; -2,82]	1,87 (0,96) [-0,03; 3,77] 0,054
	Irbesartan	74/74 (100,0)	-6,03 (0,68) [-7,37; -4,68]	
Niedrige eGFR, niedrige UP	Sparsentan	55/55 (100,0)	-1,79 (0,70) [-3,16; -0,41]	1,25 (0,99) [-0,70; 3,20] 0,207
	Irbesartan	55/55 (100,0)	-3,04 (0,70) [-4,42; -1,65]	
Hohe eGFR, hohe UP	Sparsentan	37/37 (100,0)	-2,94 (1,26) [-5,46; -0,43]	2,41 (1,85) [-1,25; 6,08] 0,194
	Irbesartan	36/36 (100,0)	-5,36 (1,35) [-8,03; -2,68]	
Hohe eGFR, niedrige UP	Sparsentan	39/39 (100,0)	-2,39 (0,99) [-4,35; -0,42]	-0,37 (1,45) [-3,23; 2,50] 0,801
	Irbesartan	37/37 (100,0)	-2,02 (1,05) [-4,11; 0,07]	

Subgruppe	Behandlung	n/N (%) ^a	Annualisierte Änderungsrate LS-Mean (SE) (ml/min/1,73 m ²) [95 %-KI] ^b	Veränderung zu Baseline LS-Mean (SE) (ml/min/1,73 m ²) [95 %-KI] p-Wert ^b
eGFR Kategorie I zu Baseline (p < 0,001)				
< 60 ml/ min/1,73 m ²	Sparsentan	127/127 (100,0)	-3,13 (0,48) [-4,07; -2,18]	1,25 (0,68) [-0,09; 2,59] 0,068
	Irbesartan	129/129 (100,0)	-4,37 (0,48) [-5,32; -3,42]	
60 - < 90 ml/ min/1,73 m ²	Sparsentan	49/49 (100,0)	-3,00 (0,94) [-4,86; -1,15]	2,69 (1,36) [0,01; 5,37] 0,049
	Irbesartan	48/48 (100,0)	-5,69 (0,98) [-7,63; -3,76]	
≥ 90 ml/ min/1,73 m ²	Sparsentan	26/26 (100,0)	-1,89 (1,42) [-4,73; 0,95]	-0,89 (2,11) [-5,11; 3,32] 0,674
	Irbesartan	25/25 (100,0)	-1,00 (1,56) [-4,11; 2,12]	
eGFR Kategorie II zu Baseline (p < 0,001)				
< 45 ml/ min/1,73 m ²	Sparsentan	82/82 (100,0)	-3,78 (0,59) [-4,95; -2,61]	1,36 (0,85) [-0,32; 3,03] 0,112
	Irbesartan	80/80 (100,0)	-5,13 (0,61) [-6,33; -3,93]	
45 - < 60 ml/ min/1,73 m ²	Sparsentan	45/45 (100,0)	-2,14 (0,89) [-3,90; -0,39]	1,31 (1,23) [-1,13; 3,76] 0,290
	Irbesartan	49/49 (100,0)	-3,46 (0,86) [-5,16; -1,75]	
60 - < 90 ml/ min/1,73 m ²	Sparsentan	49/49 (100,0)	-3,00 (0,94) [-4,86; -1,15]	2,69 (1,36) [0,01; 5,37] 0,049
	Irbesartan	48/48 (100,0)	-5,69 (0,98) [-7,63; -3,76]	
≥ 90 ml/ min/1,73 m ²	Sparsentan	26/26 (100,0)	-1,89 (1,42) [-4,73; 0,95]	-0,89 (2,11) [-5,11; 3,32] 0,674
	Irbesartan	25/25 (100,0)	-1,00 (1,56) [-4,11; 2,12]	
<p>a: Analysepopulation: FAS-Population.</p> <p>b: Analyse basiert auf dem MRCM mit Behandlung, Zeit, Randomisierungsstrata, der jeweilige Baselinewert (als Kovariate) und Interaktion zwischen Zeit und randomisierter Behandlung, Zufallssteigung und Zufallssteigung pro Patient. Verwendung einer autoregressiven Kovarianzstruktur erster Ordnung.</p> <p>c: Randomisierungsstrata: niedrige eGFR (30 - < 60 ml/min/1,73 m²) und hohe UP (> 1,75 g/Tag) vs. niedrige eGFR (30 - < 60 ml/min/1,73 m²) und niedrige UP (≤ 1,75 g/Tag) vs. hohe eGFR (≥ 60 ml/min/1,73 m²) und hohe UP (> 1,75 g/Tag) vs. hohe eGFR (≥ 60 ml/min/1,73 m²) und niedrige UP (≤ 1,75 g/Tag).</p> <p>Quelle: (6), Tabellen: PT2GGLA_FSRM, PT2GGLB_FSRM</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>				

Änderungsrate der eGFR nach akuter Wirkung der randomisierten Therapie (chronische Veränderung) während der Behandlungsphase: Woche 6 bis Woche 58

In der Subgruppenkategorie Geschlecht ergab sich für den Endpunkt Änderungsrate der eGFR nach akuter Wirkung der randomisierten Therapie (chronische Veränderung) von Woche 6 bis Woche 58 ein Anhaltspunkt für eine mögliche Effektmodifikation (Interaktions-p-Wert: 0,018). Der Effekt in den Subgruppenkategorien war nicht gleichgerichtet. Zu Woche 58 zeigte sich bei männlichen Patienten eine annualisierte Änderungsrate von $-2,73 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ($\pm 0,86 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) im Sparsentan-Arm und von $-5,10 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ($\pm 0,87 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) im Irbesartan-Arm. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch nicht signifikant. Bei weiblichen Patienten zeigte sich zu Woche 58 eine annualisierte Änderungsrate von $-3,92 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ($\pm 1,40 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) im Sparsentan-Arm und von $-3,28 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ($\pm 1,47 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) im Irbesartan-Arm. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war ebenfalls statistisch nicht signifikant (Tabelle 4-79).

In der Subgruppenkategorie Alter bei Diagnose ergab sich für den Endpunkt Änderungsrate der eGFR nach akuter Wirkung der randomisierten Therapie (chronische Veränderung) von Woche 6 bis Woche 58 ein Anhaltspunkt für eine mögliche Effektmodifikation (Interaktions-p-Wert: 0,005). Der Effekt in den Subgruppenkategorien war gleichgerichtet. Zu Woche 58 zeigte sich bei Patienten, die zum Zeitpunkt der Diagnose ≤ 18 Jahre alt waren, eine annualisierte Änderungsrate von $-5,27 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ($\pm 3,88 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) im Sparsentan-Arm und von $-8,33 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ($\pm 4,95 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) im Irbesartan-Arm. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch nicht signifikant. Bei Patienten, die zum Zeitpunkt der Diagnose $> 18 - 40$ Jahre alt waren, zeigte sich zu Woche 58 eine annualisierte Änderungsrate von $-3,50 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ($\pm 1,10 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) im Sparsentan-Arm und von $-4,42 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ($\pm 1,08 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) im Irbesartan-Arm. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch nicht signifikant. Zu Woche 58 zeigte sich bei Patienten, die zum Zeitpunkt der Diagnose > 40 Jahre alt waren, eine annualisierte Änderungsrate von $-2,39 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ($\pm 0,98 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) im Sparsentan-Arm und von $-4,53 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ($\pm 1,01 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) im Irbesartan-Arm. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch nicht signifikant (Tabelle 4-79).

In der Subgruppenkategorie BMI zu Baseline ergab sich für den Endpunkt Änderungsrate der eGFR nach akuter Wirkung der randomisierten Therapie (chronische Veränderung) von Woche 6 bis Woche 58 ein Anhaltspunkt für eine mögliche Effektmodifikation (Interaktions-p-Wert: 0,035). Der Effekt in den Subgruppenkategorien war gleichgerichtet. Zu Woche 58 zeigte sich bei Patienten mit einem BMI von $< 27 \text{ kg/m}^2$ zu Baseline eine annualisierte Änderungsrate von $-2,82 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ($\pm 1,25 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) im Sparsentan-Arm und von $-4,97 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ($\pm 1,25 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) im Irbesartan-Arm. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch nicht signifikant. Bei Patienten mit einem BMI von $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ zu Baseline zeigte sich zu Woche 58 eine annualisierte Änderungsrate von $-3,27 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ($\pm 0,89 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) im Sparsentan-Arm und von $-4,27 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ($\pm 0,95 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) im Irbesartan-Arm. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch nicht signifikant (Tabelle 4-79).

In der Subgruppenkategorie Randomisierungsstrata ergab sich für den Endpunkt Änderungsrate der eGFR nach akuter Wirkung der randomisierten Therapie (chronische Veränderung) von Woche 6 bis Woche 58 ein Anhaltspunkt für eine mögliche Effektmodifikation (Interaktions-p-Wert: 0,002). Der Effekt in den Subgruppenkategorien war nicht gleichgerichtet. Zu Woche 58 zeigte sich bei Patienten mit einer niedrigen eGFR und einer hohen UP eine annualisierte Änderungsrate von $-4,00 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ($\pm 1,09 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) im Sparsentan-Arm und von $-6,72 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ($\pm 1,08 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) im Irbesartan-Arm. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch nicht signifikant. Bei Patienten mit niedriger eGFR und niedriger UP zeigte sich zu Woche 58 eine annualisierte Änderungsrate von $-1,05 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ($\pm 1,19 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) im Sparsentan-Arm und von $-2,20 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ($\pm 1,19 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) im Irbesartan-Arm. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch nicht signifikant. Zu Woche 58 zeigte sich bei Patienten mit einer hoher eGFR und einer hohen UP eine annualisierte Änderungsrate von $-1,79 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ($\pm 2,24 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) im Sparsentan-Arm und von $-4,79 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ($\pm 2,37 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) im Irbesartan-Arm. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch nicht signifikant. Bei Patienten mit hoher eGFR und niedriger UP zeigte sich zu Woche 58 eine annualisierte Änderungsrate von $-5,67 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ($\pm 1,80 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) im Sparsentan-Arm und von $-4,04 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ($\pm 1,89 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) im Irbesartan-Arm. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch nicht signifikant (Tabelle 4-79).

In der Subgruppenkategorie eGFR Kategorie I zu Baseline ergab sich für den Endpunkt Änderungsrate der eGFR nach akuter Wirkung der randomisierten Therapie (chronische Veränderung) von Woche 6 bis Woche 58 ein Anhaltspunkt für eine mögliche Effektmodifikation (Interaktions-p-Wert: 0,010). Der Effekt in den Subgruppenkategorien war nicht gleichgerichtet. Zu Woche 58 zeigte sich bei Patienten mit einer eGFR von $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ zu Baseline eine annualisierte Änderungsrate von $-2,80 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ($\pm 0,79 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) im Sparsentan-Arm und von $-4,45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ($\pm 0,79 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) im Irbesartan-Arm. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch nicht signifikant. Bei Patienten mit einer eGFR von $60 - < 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ zu Baseline zeigte sich bis Woche 58 eine annualisierte Änderungsrate von $-3,13 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ($\pm 1,65 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) im Sparsentan-Arm und von $-5,94 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ($\pm 1,71 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) im Irbesartan-Arm. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch nicht signifikant. Zu Woche 58 zeigte sich bei Patienten mit einer eGFR von $\geq 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ zu Baseline eine annualisierte Änderungsrate von $4,56 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ($\pm 2,70 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) im Sparsentan-Arm und von $-2,73 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ($\pm 2,88 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) im Irbesartan-Arm. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch nicht signifikant (Tabelle 4-79).

In der Subgruppenkategorie eGFR Kategorie II zu Baseline ergab sich für den Endpunkt Änderungsrate der eGFR nach akuter Wirkung der randomisierten Therapie (chronische Veränderung) von Woche 6 bis Woche 58 ein Anhaltspunkt für eine mögliche Effektmodifikation (Interaktions-p-Wert: 0,013). Der Effekt in den Subgruppenkategorien war nicht gleichgerichtet. Zu Woche 58 zeigte sich bei Patienten mit einer eGFR von $< 45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ zu Baseline eine annualisierte Änderungsrate von $-3,91 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ($\pm 0,91 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) im Sparsentan-Arm und von $-6,34 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ($\pm 0,93 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) im Irbesartan-Arm. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch nicht signifikant. Bei Patienten mit einer eGFR von $45 - < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ zu Baseline zeigte sich zu Woche 58 eine annualisierte Änderungsrate von $-0,87 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ($\pm 1,52 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) im Sparsentan-Arm und von $-1,71 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ($\pm 1,45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) im Irbesartan-Arm. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch nicht signifikant. Bei Patienten mit einer eGFR von $60 - < 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ zu Baseline zeigte sich zu Woche 58 eine annualisierte Änderungsrate von $-3,13 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ($\pm 1,65 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) im Sparsentan-Arm und von $-5,94 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ($\pm 1,71 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) im Irbesartan-Arm. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch nicht signifikant. Zu Woche 58 zeigte sich bei Patienten mit einer eGFR von $\geq 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ zu Baseline eine annualisierte Änderungsrate von $-4,56 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ($\pm 2,70 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) im Sparsentan-Arm und von $-2,73 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ($\pm 2,88 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) im Irbesartan-Arm. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch nicht signifikant (Tabelle 4-79).

Änderungsrate der eGFR nach akuter Wirkung der randomisierten Therapie (chronische Veränderung) während der Behandlungsphase: Woche 6 bis 110

In der Subgruppenkategorie Geschlecht ergab sich für den Endpunkt Änderungsrate der eGFR nach akuter Wirkung der randomisierten Therapie (chronische Veränderung) von Woche 6 bis Woche 110 ein Anhaltspunkt für eine mögliche Effektmodifikation (Interaktions-p-Wert: 0,037). Der Effekt in den Subgruppenkategorien war gleichgerichtet. Zu Woche 110 zeigte sich bei männlichen Patienten eine annualisierte Änderungsrate von $-3,07 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ($\pm 0,52 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) im Sparsentan-Arm und von $-4,68 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ($\pm 0,53 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) im Irbesartan-Arm. Unter Sparsentan kam es im Vergleich zu Irbesartan zu einer statistisch signifikanten geringeren Abnahme der eGFR ($\Delta\text{LS-Mean} = 1,61 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ [0,16; 3,07]; $p = 0,030$). Bei weiblichen Patienten zeigte sich zu Woche 110 eine annualisierte Änderungsrate von $-2,52 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ($\pm 0,74 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) im Sparsentan-Arm und von $-3,01 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ($\pm 0,79 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) im Irbesartan-Arm. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch nicht signifikant (Tabelle 4-79).

In der Subgruppenkategorie Alter bei Diagnose ergab sich für den Endpunkt Änderungsrate der eGFR nach akuter Wirkung der randomisierten Therapie (chronische Veränderung) von Woche 6 bis Woche 110 ein Anhaltspunkt für eine mögliche Effektmodifikation (Interaktions-p-Wert: 0,005). Der Effekt in den Subgruppenkategorien war nicht gleichgerichtet. Zu Woche 110 zeigte sich bei Patienten, die zum Zeitpunkt der Diagnose ≤ 18 Jahre alt waren, eine annualisierte Änderungsrate von $-8,80 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ($\pm 3,38 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) im Sparsentan-Arm und von $-6,79 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ($\pm 4,16 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) im Irbesartan-Arm.

Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch nicht signifikant. Bei Patienten, die zum Zeitpunkt der Diagnose > 18 - 40 Jahre alt waren, zeigte sich zu Woche 110 eine annualisierte Änderungsrate von $-2,70 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ($\pm 0,63 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) im Sparsentan-Arm und von $-4,91 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ($\pm 0,63 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) im Irbesartan-Arm. Unter Sparsentan kam es im Vergleich zu Irbesartan zu einer statistisch signifikanten geringeren Abnahme der eGFR ($\Delta\text{LS-Mean} = 2,21 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ [0,45; 3,97]; $p = 0,014$). Zu Woche 110 zeigte sich bei Patienten, die zum Zeitpunkt der Diagnose > 40 Jahre alt waren, eine annualisierte Änderungsrate von $-2,71 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ($\pm 0,54 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) im Sparsentan-Arm und von $-3,24 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ($\pm 0,57 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) im Irbesartan-Arm. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch nicht signifikant (Tabelle 4-79).

In der Subgruppenkategorie BMI zu Baseline ergab sich für den Endpunkt Änderungsrate der eGFR nach akuter Wirkung der randomisierten Therapie (chronische Veränderung) von Woche 6 bis Woche 110 ein Anhaltspunkt für eine mögliche Effektmodifikation (Interaktions-p-Wert: 0,008). Der Effekt in den Subgruppenkategorien war gleichgerichtet. Zu Woche 110 zeigte sich bei Patienten mit einem BMI von $< 27 \text{ kg/m}^2$ zu Baseline eine annualisierte Änderungsrate von $-2,83 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ($\pm 0,71 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) im Sparsentan-Arm und von $-4,21 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ($\pm 0,69 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) im Irbesartan-Arm. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch nicht signifikant. Bei Patienten mit einem BMI von $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ zu Baseline zeigte sich zu Woche 110 eine annualisierte Änderungsrate von $-2,95 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ($\pm 0,53 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) im Sparsentan-Arm und von $-4,23 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ($\pm 0,57 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) im Irbesartan-Arm. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war ebenfalls statistisch nicht signifikant (Tabelle 4-79).

In der Subgruppenkategorie Randomisierungsstrata ergab sich für den Endpunkt Änderungsrate der eGFR nach akuter Wirkung der randomisierten Therapie (chronische Veränderung) von Woche 6 bis Woche 110 ein Anhaltspunkt für eine mögliche Effektmodifikation (Interaktions-p-Wert: $< 0,001$). Der Effekt in den Subgruppenkategorien war nicht gleichgerichtet. Zu Woche 110 zeigte sich bei Patienten mit einer niedrigen eGFR und einer hohen UP eine annualisierte Änderungsrate von $-4,16 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ($\pm 0,68 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) im Sparsentan-Arm und von $-6,03 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ($\pm 0,68 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) im Irbesartan-Arm. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch nicht signifikant. Bei Patienten mit niedriger eGFR und niedriger UP zeigte sich zu Woche 110 eine annualisierte Änderungsrate von $-1,79 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ($\pm 0,70 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) im Sparsentan-Arm und von $-3,04 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ($\pm 0,70 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) im Irbesartan-Arm. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch nicht signifikant. Zu Woche 110 zeigte sich bei Patienten mit einer hoher eGFR und einer hohen UP eine annualisierte Änderungsrate von $-2,94 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ($\pm 1,26 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) im Sparsentan-Arm und von $-5,36 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ($\pm 1,35 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) im Irbesartan-Arm. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch nicht signifikant. Bei Patienten mit hoher eGFR und niedriger UP zeigte sich zu Woche 110 eine annualisierte Änderungsrate von $-2,39 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ($\pm 0,99 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) im Sparsentan-Arm und von $-2,02 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ($\pm 1,05 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) im Irbesartan-Arm. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch nicht signifikant (Tabelle 4-79).

In der Subgruppenkategorie eGFR Kategorie I zu Baseline ergab sich für den Endpunkt Änderungsrate der eGFR nach akuter Wirkung der randomisierten Therapie (chronische Veränderung) von Woche 6 bis Woche 110 ein Anhaltspunkt für eine mögliche Effektmodifikation (Interaktions-p-Wert: < 0,001). Der Effekt in den Subgruppenkategorien war nicht gleichgerichtet. Zu Woche 110 zeigte sich bei Patienten mit einer eGFR von < 60 ml/min/1,73 m² zu Baseline eine annualisierte Änderungsrate von -3,13 ml/min/1,73 m² (± 0,48 ml/min/1,73 m²) im Sparsentan-Arm und von -4,37 ml/min/1,73 m² (± 0,48 ml/min/1,73 m²) im Irbesartan-Arm. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch nicht signifikant. Bei Patienten mit einer eGFR von 60 - < 90 ml/min/1,73 m² zu Baseline zeigte sich zu Woche 110 eine annualisierte Änderungsrate von -3,00 ml/min/1,73 m² (± 0,94 ml/min/1,73 m²) im Sparsentan-Arm und von -5,69 ml/min/1,73 m² (± 0,98 ml/min/1,73 m²) im Irbesartan-Arm. Unter Sparsentan kam es im Vergleich zu Irbesartan zu einer statistisch signifikanten geringeren Abnahme der eGFR (Δ LS-Mean = 2,69 ml/min/1,73 m² [0,01; 5,37]; p = 0,049). Zu Woche 110 zeigte sich bei Patienten mit einer eGFR von ≥ 90 ml/min/1,73 m² zu Baseline eine annualisierte Änderungsrate von -1,89 ml/min/1,73 m² (± 1,42 ml/min/1,73 m²) im Sparsentan-Arm und von -1,00 ml/min/1,73 m² (± 1,56 ml/min/1,73 m²) im Irbesartan-Arm. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch nicht signifikant (Tabelle 4-79).

In der Subgruppenkategorie eGFR Kategorie II zu Baseline ergab sich für den Endpunkt Änderungsrate der eGFR nach akuter Wirkung der randomisierten Therapie (chronische Veränderung) von Woche 6 bis Woche 110 ein Anhaltspunkt für eine mögliche Effektmodifikation (Interaktions-p-Wert: < 0,001). Der Effekt in den Subgruppenkategorien war nicht gleichgerichtet. Zu Woche 110 zeigte sich bei Patienten mit einer eGFR von < 45 ml/min/1,73 m² zu Baseline eine annualisierte Änderungsrate von -3,78 ml/min/1,73 m² (± 0,59 ml/min/1,73 m²) im Sparsentan-Arm und von -5,13 ml/min/1,73 m² (± 0,61 ml/min/1,73 m²) im Irbesartan-Arm. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch nicht signifikant. Bei Patienten mit einer eGFR von 45 - < 60 ml/min/1,73 m² zu Baseline zeigte sich zu Woche 110 eine annualisierte Änderungsrate von -2,14 ml/min/1,73 m² (± 0,89 ml/min/1,73 m²) im Sparsentan-Arm und von -3,46 ml/min/1,73 m² (± 0,86 ml/min/1,73 m²) im Irbesartan-Arm. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch nicht signifikant. Bei Patienten mit einer eGFR von 60 - < 90 ml/min/1,73 m² zu Baseline zeigte sich zu Woche 110 eine annualisierte Änderungsrate von -3,00 ml/min/1,73 m² (± 0,94 ml/min/1,73 m²) im Sparsentan-Arm und von -5,69 ml/min/1,73 m² (± 0,98 ml/min/1,73 m²) im Irbesartan-Arm. Unter Sparsentan kam es im Vergleich zu Irbesartan zu einer statistisch signifikanten geringeren Abnahme der eGFR (Δ LS-Mean = 2,69 ml/min/1,73 m² [0,01; 5,37]; p = 0,049). Zu Woche 110 zeigte sich bei Patienten mit einer eGFR von ≥ 90 ml/min/1,73 m² zu Baseline eine annualisierte Änderungsrate von -1,89 ml/min/1,73 m² (± 1,42 ml/min/1,73 m²) im Sparsentan-Arm und von -1,00 ml/min/1,73 m² (± 1,56 ml/min/1,73 m²) im Irbesartan-Arm. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch nicht signifikant (Tabelle 4-79).

Statistisch signifikante Subgruppenanalysen zur mittleren Veränderung der eGFR

Tabelle 4-80: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit $p < 0,05$; Endpunkt Veränderung der eGFR von Baseline bis Woche 110 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppe	Behandlung	n/N (%) ^a	MW (SD) (ml/min/ 1,73 m ²)	Veränderung zu Baseline LS-Mean (SE) (ml/min/ 1,73 m ²) [95 %-KI] ^b	Sparsentan vs. Irbesartan	
					ΔLS-Mean (SE) (ml/min/1,73 m ²) [95 %-KI] p-Wert ^c	Hedges'g [95 %-KI]
Randomisierungsstrata (p = 0,013)^d						
Baseline						
Niedrige eGFR, hohe UP	Sparsentan	71/71 (100,0)	40,28 (9,79)	/	/	/
	Irbesartan	74/74 (100,0)	41,78 (9,97)	/		
Niedrige eGFR, niedrige UP	Sparsentan	55/55 (100,0)	42,13 (9,23)	/	/	/
	Irbesartan	55/55 (100,0)	44,25 (9,36)	/		
Hohe eGFR, hohe UP	Sparsentan	37/37 (100,0)	82,43 (20,55)	/	/	/
	Irbesartan	36/36 (100,0)	79,81 (14,96)	/		
Hohe eGFR, niedrige UP	Sparsentan	39/39 (100,0)	83,15 (16,11)	/	/	/
	Irbesartan	37/37 (100,0)	84,57 (22,97)	/		
Woche 6						
Niedrige eGFR, hohe UP	Sparsentan	69/71 (97,2)	39,55 (10,77)	-0,71 (0,83) [-2,34; 0,92]	1,19 (1,16) [-1,09; 3,47] 0,307	0,24 [-0,09; 0,57]
	Irbesartan	72/74 (97,3)	39,76 (9,92)	-1,89 (0,81) [-3,49; -0,30]		
Niedrige eGFR, niedrige UP	Sparsentan	51/55 (92,7)	42,25 (10,06)	0,26 (0,99) [-1,69; 2,20]	1,30 (1,40) [-1,45; 4,05] 0,353	0,22 [-0,16; 0,61]
	Irbesartan	54/55 (98,2)	43,24 (9,93)	-1,04 (0,98) [-2,98; 0,89]		
Hohe eGFR, hohe UP	Sparsentan	35/37 (94,6)	78,86 (18,69)	-3,60 (1,84) [-7,23; 0,02]	-0,52 (2,63) [-5,69; 4,65] 0,844	-0,09 [-0,56; 0,38]
	Irbesartan	34/36 (94,4)	77,09 (14,76)	-3,08 (1,87) [-6,77; 0,60]		

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe	Behandlung	n/N (%) ^a	MW (SD) (ml/min/1,73 m ²)	Veränderung zu Baseline LS-Mean (SE) (ml/min/1,73 m ²) [95 %-KI] ^b	Sparsentan vs. Irbesartan	
					ΔLS-Mean (SE) (ml/min/1,73 m ²) [95 %-KI] p-Wert ^c	Hedges'g [95 %-KI]
Hohe eGFR, niedrige UP	Sparsentan	39/39 (100,0)	81,46 (16,34)	-1,74 (1,48) [-4,65; 1,16]	-1,19 (2,12) [-5,35; 2,97] 0,575	-0,13 [-0,58; 0,32]
	Irbesartan	37/37 (100,0)	83,92 (20,66)	-0,56 (1,52) [-3,54; 2,43]		
Woche 36						
Niedrige eGFR, hohe UP	Sparsentan	68/71 (95,8)	38,0 (10,70)	-2,68 (0,83) [-4,31; -1,04]	3,43 (1,17) [1,13; 5,73] 0,004	0,47 [0,13; 0,82]
	Irbesartan	66/74 (89,2)	36,3 (12,05)	-6,11 (0,82) [-7,73; -4,49]		
Niedrige eGFR, niedrige UP	Sparsentan	49/55 (89,1)	42,27 (11,81)	0,01 (1,00) [-1,95; 1,98]	2,62 (1,41) [-0,15; 5,39] 0,064	0,47 [0,08; 0,87]
	Irbesartan	52/55 (94,5)	41,65 (9,85)	-2,61 (0,99) [-4,55; -0,66]		
Hohe eGFR, hohe UP	Sparsentan	37/37 (100,0)	74,35 (18,89)	-7,95 (1,82) [-11,54; -4,37]	-1,54 (2,64) [-6,74; 3,65] 0,560	-0,16 [-0,63; 0,31]
	Irbesartan	33/36 (91,7)	73,76 (16,97)	-6,41 (1,91) [-10,17; -2,65]		
Hohe eGFR, niedrige UP	Sparsentan	37/39 (94,9)	77,57 (16,79)	-5,85 (1,49) [-8,78; -2,91]	-4,09 (2,14) [-8,30; 0,13] 0,057	-0,50 [-0,97; -0,03]
	Irbesartan	35/37 (94,6)	82,49 (23,25)	-1,76 (1,54) [-4,78; 1,26]		
Woche 58						
Niedrige eGFR, hohe UP	Sparsentan	67/71 (94,4)	36,61 (10,86)	-4,43 (0,84) [-6,08; -2,79]	3,38 (1,19) [1,05; 5,71] 0,005	0,42 [0,07; 0,77]
	Irbesartan	62/74 (83,8)	34,76 (12,05)	-7,81 (0,84) [-9,47; -6,16]		
Niedrige eGFR, niedrige UP	Sparsentan	51/55 (92,7)	41,92 (13,53)	-0,50 (1,00) [-2,46; 1,46]	2,87 (1,42) [0,09; 5,65] 0,043	0,36 [-0,04; 0,75]
	Irbesartan	49/55 (89,1)	41,51 (12,39)	-3,37 (1,00) [-5,34; -1,40]		
Hohe eGFR, hohe UP	Sparsentan	34/37 (91,9)	78,12 (21,35)	-4,97 (1,86) [-8,63; -1,30]	2,12 (2,72) [-3,24; 7,47] 0,437	0,21 [-0,28; 0,70]
	Irbesartan	30/36 (83,3)	71,13 (15,67)	-7,09 (1,98) [-10,99; -3,19]		
Hohe eGFR, niedrige UP	Sparsentan	36/39 (92,3)	77,75 (16,89)	-6,50 (1,50) [-9,45; -3,55]	-1,85 (2,19) [-6,14; 2,45] 0,398	-0,18 [-0,66; 0,29]
	Irbesartan	32/37 (86,5)	79,94 (22,04)	-4,65 (1,59) [-7,77; -1,53]		

Subgruppe	Behandlung	n/N (%) ^a	MW (SD) (ml/min/1,73 m ²)	Veränderung zu Baseline LS-Mean (SE) (ml/min/1,73 m ²) [95 %-KI] ^b	Sparsentan vs. Irbesartan	
					ΔLS-Mean (SE) (ml/min/1,73 m ²) [95 %-KI] p-Wert ^c	Hedges'g [95 %-KI]
Woche 110						
Niedrige eGFR, hohe UP	Sparsentan	59/71 (83,1)	33,95 (10,76)	-7,49 (0,88) [-9,22; -5,77]	4,60 (1,26) [2,12; 7,07] < 0,001	0,58 [0,21; 0,95]
	Irbesartan	57/74 (77,0)	30,81 (11,67)	-12,09 (0,90) [-13,86; -10,32]		
Niedrige eGFR, niedrige UP	Sparsentan	47/55 (85,5)	39,96 (15,15)	-2,77 (1,02) [-4,78; -0,75]	4,86 (1,47) [1,98; 7,75] 0,001	0,49 [0,07; 0,90]
	Irbesartan	44/55 (80,0)	36,02 (11,13)	-7,63 (1,05) [-9,70; -5,56]		
Hohe eGFR, hohe UP	Sparsentan	30/37 (81,1)	72,97 (21,22)	-6,70 (1,97) [-10,58; -2,83]	7,80 (2,87) [2,16; 13,44] 0,007	0,63 [0,10; 1,16]
	Irbesartan	27/36 (75,0)	64,15 (20,28)	-14,50 (2,09) [-18,60; -10,40]		
Hohe eGFR, niedrige UP	Sparsentan	35/39 (89,7)	78,03 (18,80)	-5,73 (1,53) [-8,73; -2,72]	-1,01 (2,28) [-5,49; 3,47] 0,658	-0,16 [-0,67; 0,34]
	Irbesartan	27/37 (73,0)	77,22 (25,01)	-4,72 (1,69) [-8,04; -1,39]		
<p>a: Analysepopulation: FAS-Population.</p> <p>b: Analyse basiert auf dem MMRM. Das Modell enthält feste kategoriale Effekte für die randomisierte Behandlung, die Zeit, die Interaktion zwischen Behandlung und Zeit, Randomisierungsstrata und Baseline als Kovariate. Baseline Kovariaten/Faktoren, die Teil der betrachteten Subgruppe sind, wurden aus dem Modell ausgeschlossen.</p> <p>c: Zur Berechnung des Interaktions-p-Werts wurden die Subgruppe und die Interaktion zwischen der Subgruppe und der Behandlung zum verwendeten Modell hinzugefügt. In das Modell wurden alle beobachteten Werte bis Woche 110 einbezogen. Es wurde eine regressive Kovarianzstruktur erster Ordnung verwendet.</p> <p>d: Randomisierungsstrata: niedrige eGFR (30 - < 60 ml/min/1,73 m²) und hohe UP (> 1,75 g/Tag) vs. niedrige eGFR (30 - < 60 ml/min/1,73 m²) und niedrige UP (≤ 1,75 g/Tag) vs. hohe eGFR (≥ 60 ml/min/1,73 m²) und hohe UP (> 1,75 g/Tag) vs. hohe eGFR (≥ 60 ml/min/1,73 m²) und niedrige UP (≤ 1,75 g/Tag).</p> <p>Quelle: (6), Tabelle: PT2GGC_FSCM, PT2GGC_FSHM</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>						

In der Subgruppenkategorie Randomisierungsstrata ergab sich für den Endpunkt mittlere Veränderung der eGFR von Baseline bis Woche 110 ein Anhaltspunkt für eine mögliche Effektmodifikation (Interaktions-p-Wert: 0,013). Der Effekt in den Subgruppenkategorien war nicht gleichgerichtet. Zu Woche 110 zeigte sich bei Patienten mit einer niedrigen eGFR und einer hohen UP eine Veränderung von $-7,49 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ($\pm 0,88 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) im Sparsentan-Arm und von $-12,09 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ($\pm 0,90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) im Irbesartan-Arm. Unter Sparsentan kam es im Vergleich zu Irbesartan zu einer statistisch signifikanten geringeren Abnahme der eGFR ($\Delta\text{LS-Mean} = 4,60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ [2,12; 7,07]; $p < 0,001$; Hedges'g = 0,58 [0,21; 0,95]). Dieser Unterschied zugunsten von Sparsentan war auch bereits zu Woche 36 und zu allen weiteren Erhebungszeitpunkten (Woche 58) statistisch signifikant. Bei Patienten mit einer niedrigen eGFR und einer niedrigen UP zeigte sich zu Woche 110 eine Veränderung von $-2,77 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ($\pm 1,02 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) im Sparsentan-Arm und von $-7,63 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ($\pm 1,05 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) im Irbesartan-Arm. Unter Sparsentan kam es im Vergleich zu Irbesartan zu einer statistisch signifikanten geringeren Abnahme der eGFR ($\Delta\text{LS-Mean} = 4,86 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ [1,98; 7,75]; $p = 0,001$; Hedges'g = 0,49 [0,07; 0,90]). Dieser Unterschied zugunsten von Sparsentan war auch bereits zu Woche 58 statistisch signifikant. Zu Woche 110 zeigte sich bei Patienten mit einer hohen eGFR und einer hohen UP eine Veränderung von $-6,70 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ($\pm 1,97 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) im Sparsentan-Arm und von $-14,50 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ($\pm 2,09 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) im Irbesartan-Arm. Unter Sparsentan kam es im Vergleich zu Irbesartan zu einer statistisch signifikanten geringeren Abnahme der eGFR ($\Delta\text{LS-Mean} = 7,80 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ [2,16; 13,44]; $p = 0,007$; Hedges'g = 0,63 [0,10; 1,16]). Bei Patienten mit einer hohen eGFR und einer niedrigen UP zeigte sich zu Woche 110 eine Veränderung von $-5,73 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ($\pm 1,53 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) im Sparsentan-Arm und von $-4,72 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ($\pm 1,69 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) im Irbesartan-Arm. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch nicht signifikant (Tabelle 4-80).

4.3.1.3.2.1.3 Statistisch signifikante Subgruppenanalysen zur Progression der Nierenerkrankung

Statistisch signifikante Subgruppenanalysen zum Erreichen eines CKD-Stadiums 4 oder 5

Tabelle 4-81: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit $p < 0,05$; Endpunkt Anteil an Patienten, die das CKD-Stadium 4 oder 5 zu Woche 110 erreichen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppe	Behandlung	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Sparsentan vs. Irbesartan			
			OR [95 %-KI] ^b	RR [95 %-KI] ^b	RD [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c
Alter (p = 0,042)^d						
≤ 45 Jahre	Sparsentan	23/96 (24,0)	1,103 [0,566; 2,147]	1,078 [0,646; 1,800]	1,7 [-11,1; 14,6]	0,865
	Irbesartan	22/99 (22,2)				
> 45 Jahre	Sparsentan	24/106 (22,6)	0,408 [0,224; 0,744]	0,542 [0,357; 0,825]	-19,1 [-32,5; -5,7]	0,005
	Irbesartan	43/103 (41,7)				
<p>a: Analysepopulation: FAS-Population. b: Für OR und RR wird das zweiseitige 95 %-Wald-KI dargestellt, für RD das zweiseitige 95 %-KI nach Newcombe. c: p-Wert berechnet mittels exaktem Fisher's Test. d: Zur Berechnung des Interaktions-p-Werts wurde der Cochran's Q Test verwendet.</p> <p>Quelle:(6), Tabellen: PT2CKD_FSIM Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>						

In der Subgruppenkategorie Alter ergab sich für den Endpunkt Anteil an Patienten, die das CKD-Stadium 4 oder 5 zu Woche 110 erreichen ein Anhaltspunkt für eine mögliche Effektmodifikation (Interaktions-p-Wert: 0,042). Der Effekt in den Subgruppenkategorien war nicht gleichgerichtet. Während im Sparsentan-Arm bei Patienten im Alter von > 45 Jahren statistisch signifikant weniger Ereignisse im Vergleich zum Irbesartan-Arm auftraten ($p = 0,005$), zeigte sich bei Patienten ≤ 45 Jahren kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zu Woche 110 (Tabelle 4-81).

4.3.1.3.2.1.4 Statistisch signifikante Subgruppenanalysen zur systemischen immunsuppressiven Therapie

Statistisch signifikante Subgruppenanalysen zum Anteil an Patienten, die eine systemische immunsuppressive Therapie benötigen

Tabelle 4-82: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit $p < 0,05$; Endpunkt Anteil an Patienten, die eine systemische immunsuppressive Therapie während der Behandlungsphase benötigen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppe	Behandlung	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Sparsentan vs. Irbesartan			
			OR [95 %-KI] ^b	RR [95 %-KI] ^b	RD [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c
Jegliche Immunsuppressiva						
Zeit seit Nierenbiopsie (p = 0,046)^d						
≤ 5 Jahre	Sparsentan	17/113 (15,0)	0,573 [0,296; 1,106]	0,637 [0,372; 1,091]	-8,6 [-19,3; 2,2]	0,105
	Irbesartan	30/127 (23,6)				
> 5 Jahre	Sparsentan	16/89 (18,0)	1,836 [0,738; 4,566]	1,685 [0,764; 3,718]	7,3 [-4,5; 19,1]	0,267
	Irbesartan	8/75 (10,7)				
<p>a: Analysepopulation: FAS-Population. b: Für OR und RR wird das zweiseitige 95 %-Wald-KI dargestellt, für RD das zweiseitige 95 %-KI nach Newcombe. c: p-Wert berechnet mittels exaktem Fisher's Test. d: Zur Berechnung des Interaktions-p-Werts wurde der Cochran's Q Test verwendet. Quelle:(6), Tabellen: PT2MIS_FSIM Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>						

In der Subgruppenkategorie Zeit seit Nierenbiopsie ergab sich für den Endpunkt Anteil an Patienten, die eine systemische Therapie mit jeglichen Immunsuppressiva während der Behandlungsphase benötigen, ein Anhaltspunkt für eine mögliche Effektmodifikation (Interaktions-p-Wert = 0,046). Der Effekt in den Subgruppenkategorien war nicht gleichgerichtet. Während im Sparsentan-Arm bei Patienten mit einer Nierenbiopsie > 5 Jahre weniger Ereignisse im Vergleich zum Irbesartan-Arm auftraten, waren es bei Patienten mit einer Nierenbiopsie ≤ 5 Jahren mehr Patienten im Sparsentan-Arm. Die Ergebnisse waren in beiden Subgruppenkategorien jedoch nicht statistisch signifikant (Tabelle 4-82).

Tabelle 4-83: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit $p < 0,05$; Endpunkt Zeit bis zum Beginn einer systemischen immunsuppressiven Therapie während der Behandlungsphase aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppe	Behandlung	n/N (%) ^a	Mediane Zeit in Wochen [95 %-KI] ^b	Sparsentan vs. Irbesartan
				HR [95 %-KI] p-Wert ^c
Jegliche Immunsuppressiva				
Zeit seit Nierenbiopsie (p = 0,032)^d				
≤ 5 Jahre	Sparsentan	17/113 (15,0)	NE [NE; NE]	0,549 [0,302; 0,997] 0,049
	Irbesartan	30/127 (23,6)	NE [NE; NE]	
> 5 Jahre	Sparsentan	16/89 (18,0)	NE [NE; NE]	1,606 [0,684; 3,768] 0,276
	Irbesartan	8/75 (10,7)	NE [NE; NE]	
<p>a: Analysepopulation: FAS-Population. b: Darstellung des Medians inkl. 95 %-KI nach Brookmeyer und Crowley. c: HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox-Regressionsmodell mit den Faktoren Behandlung und Randomisierungsstrata. d: Zur Berechnung des Interaktions-p-Werts wurden die Subgruppe und die Interaktion zwischen der Subgruppe und der Behandlung zum verwendeten Modell hinzugefügt. Quelle: (6), Tabellen: PT2MIST_FSTM Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>				

In der Subgruppenkategorie Zeit seit Nierenbiopsie ergab sich für den Endpunkt Zeit bis zur systemischen Therapie mit jeglichen Immunsuppressiva während der Behandlungsphase ein Anhaltspunkt für eine mögliche Effektmodifikation (Interaktions-p-Wert: 0,032). Der Effekt in den Subgruppenkategorien war nicht gleichgerichtet. Bei Patienten mit einer Nierenbiopsie vor ≤ 5 Jahren war bei 15,0 % der Patienten im Sparsentan-Arm und 23,6 % der Patienten im Irbesartan-Arm eine systemische immunsuppressive Therapie während der Behandlungsphase notwendig. Der Median wurde in beiden Behandlungsarmen nicht erreicht. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Sparsentan (HR: 0,549 [0,302; 0,997]; $p = 0,049$). Dagegen zeigte sich bei Patienten mit Nierenbiopsie vor > 5 Jahren kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen während der Behandlungsphase (Tabelle 4-83).

4.3.1.3.2.1.5 Statistisch signifikante Subgruppenanalysen zu Hospitalisierungen**Statistisch signifikante Subgruppenanalysen zum Anteil an Patienten mit Hospitalisierungen**

Tabelle 4-84: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit $p < 0,05$; Endpunkt Anteil an Patienten mit Hospitalisierungen während der Behandlungsphase aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppe	Behandlung	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Sparsentan vs. Irbesartan			
			OR [95 %-KI] ^b	RR [95 %-KI] ^b	RD [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c
Jegliche Hospitalisierungen						
Zeit seit Nierenbiopsie (p = 0,001)^d						
≤ 5 Jahre	Sparsentan	18/113 (15,9)	0,563 [0,296; 1,071]	0,632 [0,376; 1,062]	-9,3 [-20,2; 1,7]	0,082
	Irbesartan	32/127 (25,2)				
> 5 Jahre	Sparsentan	21/89 (23,6)	4,324 [1,542; 12,120]	3,539 [1,403; 8,932]	16,9 [5,2; 28,6]	0,005
	Irbesartan	5/75 (6,7)				
a: Analysepopulation: FAS-Population. b: Für OR und RR wird das zweiseitige 95 %-Wald-KI dargestellt, für RD das zweiseitige 95 %-KI nach Newcombe. c: p-Wert berechnet mittels exaktem Fisher's Test. d: Zur Berechnung des Interaktions-p-Werts wurde der Cochran's Q Test verwendet. Quelle: (6), Tabellen: PT2HOS_FSIM Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

In der Subgruppenkategorie Zeit seit Nierenbiopsie ergab sich für den Endpunkt Anteil an Patienten mit jeglichen Hospitalisierungen während der Behandlungsphase ein Anhaltspunkt für eine mögliche Effektmodifikation (Interaktions-p-Wert = 0,001). Der Effekt in den Subgruppenkategorien war nicht gleichgerichtet. Während im Sparsentan-Arm bei Patienten mit einer Nierenbiopsie > 5 Jahre statistisch signifikant häufiger Ereignisse im Vergleich zum Irbesartan-Arm auftraten ($p = 0,005$), zeigte sich bei Patienten mit einer Nierenbiopsie ≤ 5 Jahren kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen während der Behandlungsphase (Tabelle 4-84).

Statistisch signifikante Subgruppenanalysen zur Anzahl an Hospitalisierungen

Tabelle 4-85: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit $p < 0,05$; Endpunkt Anzahl an Hospitalisierungen während der Behandlungsphase aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppe	Behandlung	n/N (%) ^a	Zeit des Risikos (Jahre)	Anzahl an Ereignissen	Ereignisrate der Hospitalisierungen ^b	Rate-Ratio [95 %-KI] p-Wert ^b
Jegliche Hospitalisierungen						
Zeit seit Nierenbiopsie ($p < 0,001$)						
≤ 5 Jahre	Sparsentan	113/113 (100,0)	247,7	21	0,08	0,531 [0,296; 0,952] 0,034
	Irbesartan	127/127 (100,0)	274,4	43	0,16	
> 5 Jahre	Sparsentan	89/89 (100,0)	196,1	24	0,12	3,371 [1,370; 8,294] 0,008
	Irbesartan	75/75 (100,0)	162,8	6	0,04	
Nierenbedingte Hospitalisierungen						
BMI zu Baseline ($p = 0,027$)						
< 27 kg/m ²	Sparsentan	83/83 (100,0)	182,3	5	0,03	0,426 [0,139; 1,305] 0,135
	Irbesartan	94/94 (100,0)	202,2	13	0,06	
≥ 27 kg/m ²	Sparsentan	119/119 (100,0)	261,5	9	0,03	2,776 [0,729; 10,580] 0,135
	Irbesartan	107/107 (100,0)	232,7	3	0,01	
a: Analysepopulation: FAS-Population. b: Die Anzahl an Ereignissen pro Behandlungsgruppe wird zusammen mit dem 95 %-KI und dem p-Wert für das Rate-Ratio angegeben, das anhand eines negativen binomialen Regressionsmodells mit den Faktoren, Behandlung, Randomisierungstrata und logarithmierter Behandlungsdauer als Offset berechnet wurde. Quelle: (6), Tabelle: PT2HNS_FSNM, PT2HNK_FSNM Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

In der Subgruppenkategorie Zeit seit Nierenbiopsie ergab sich für den Endpunkt Anzahl an jeglichen Hospitalisierungen während der Behandlungsphase ein Anhaltspunkt für eine mögliche Effektmodifikation (Interaktions-p-Wert $< 0,001$). Der Effekt in den Subgruppenkategorien war nicht gleichgerichtet. Während im Sparsentan-Arm bei Patienten mit einer Nierenbiopsie ≤ 5 Jahre die Anzahl an Hospitalisierungen statistisch signifikant geringer war ($p = 0,034$), zeigte sich bei Patienten mit einer Nierenbiopsie > 5 Jahren, dass Patienten im Irbesartan-Arm statistisch signifikant weniger Hospitalisierungen während der Behandlungsphase aufwiesen ($p = 0,008$) (Tabelle 4-85).

In der Subgruppenkategorie BMI zu Baseline ergab sich für den Endpunkt Anzahl an nierenbedingten Hospitalisierungen während der Behandlungsphase ein Anhaltspunkt für eine mögliche Effektmodifikation (Interaktions-p-Wert = 0,027). Der Effekt in den Subgruppenkategorien war nicht gleichgerichtet. Es zeigte sich jedoch kein statistisch signifikanter Unterschied in den Subgruppen (Tabelle 4-85).

Statistisch signifikante Subgruppenanalysen zur Dauer der Hospitalisierungen

Tabelle 4-86: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit $p < 0,05$; Endpunkt Dauer der Hospitalisierungen während der Behandlungsphase aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppe	Behandlung	n/N (%) ^a	Zeit des Risikos (Jahren)	Anzahl an Ereignissen	Ereignisrate der Hospitalisierungsdauer ^b	Rate-Ratio [95 %-KI] p-Wert ^b
Jegliche Hospitalisierungen						
Zeit seit Nierenbiopsie (p = 0,048)						
≤ 5 Jahre	Sparsentan	113/113 (100,0)	247,7	134	0,54	0,319 [0,107; 0,956] 0,041
	Irbesartan	127/127 (100,0)	274,4	356	1,30	
> 5 Jahre	Sparsentan	89/89 (100,0)	196,1	144	0,73	3,024 [0,673; 13,585] 0,149
	Irbesartan	75/75 (100,0)	162,8	72	0,44	
Nierenbedingte Hospitalisierungen						
Geschlecht (p = 0,036)						
Männlich	Sparsentan	139/139 (100,0)	304,9	35	0,11	0,213 [0,041; 1,119] 0,068
	Irbesartan	143/143 (100,0)	310,9	96	0,31	
Weiblich	Sparsentan	63/63 (100,0)	138,9	51	0,37	14,622 [0,406; 526,863] 0,142
	Irbesartan	59/59 (100,0)	126,3	27	0,21	
<p>a: Analysepopulation: FAS-Population. b: Die Anzahl an Ereignissen pro Behandlungsgruppe wird zusammen mit dem 95 %-KI und dem p-Wert für das Rate-Ratio angegeben, das anhand eines negativen binomialen Regressionsmodells mit den Faktoren, Behandlung, Randomisierungstrata und logarithmierter Behandlungsdauer als Offset berechnet wurde. Quelle: (6), Tabelle: PT2HDS_FSNM, PT2HDK_FSNM Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>						

In der Subgruppenkategorie Zeit seit Nierenbiopsie ergab sich für den Endpunkt Dauer an jeglichen Hospitalisierungen während der Behandlungsphase ein Anhaltspunkt für eine mögliche Effektmodifikation (Interaktions-p-Wert = 0,048). Der Effekt in den Subgruppenkategorien war nicht gleichgerichtet. Während im Sparsentan-Arm bei Patienten mit einer Nierenbiopsie ≤ 5 Jahre die Dauer der Hospitalisierungen statistisch signifikant kürzer war ($p = 0,041$), zeigte sich bei Patienten mit einer Nierenbiopsie > 5 Jahre kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen während der Behandlungsphase (Tabelle 4-86).

In der Subgruppenkategorie Geschlecht ergab sich für den Endpunkt Dauer der nierenbedingten Hospitalisierungen während der Behandlungsphase ein Anhaltspunkt für eine mögliche Effektmodifikation (Interaktions-p-Wert = 0,036). Der Effekt in den Subgruppenkategorien war nicht gleichgerichtet. Es zeigte sich jedoch kein statistisch signifikanter Unterschied in den Subgruppen (Tabelle 4-86).

4.3.1.3.2.1.6 Statistisch signifikante Subgruppenanalysen zur Zeit bis zur klinisch relevanten Verbesserung/Verschlechterung der EQ-5D VAS

Signifikante Subgruppenanalysen zur Zeit bis zur klinisch relevanten Verbesserung der EQ-5D VAS während der Behandlungsphase

Tabelle 4-87: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit $p < 0,05$; Endpunkt Zeit bis zur klinisch relevanten Verbesserung der EQ-5D VAS während der Behandlungsphase aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppe	Behandlung	n/N (%) ^a	Mediane Zeit in Wochen [95 %-KI] ^b	Sparsentan vs. Irbesartan
				HR [95 %-KI] p-Wert ^c
EQ-5D VAS (Verbesserung um ≥ 15 Punkte)				
Verwendung von blutdrucksenkenden Medikamenten zu Baseline ($p = 0,048$)^d				
Ja	Sparsentan	19/90 (21,1)	NE [NE; NE]	0,636 [0,326; 1,243] 0,186
	Irbesartan	20/88 (22,7)	NE [NE; NE]	
Nein	Sparsentan	26/112 (23,2)	NE [NE; NE]	1,539 [0,838; 2,827] 0,165
	Irbesartan	23/114 (20,2)	117,1 [NE; NE]	
<p>a: Analysepopulation: FAS-Population. b: Darstellung des Medians inkl. 95 %-KI nach Brookmeyer und Crowley. c: HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox-Regressionsmodell mit den Faktoren Behandlung, Randomisierungsstrata und Baselinewert als Kovariate. d: Zur Berechnung des Interaktions-p-Werts wurden die Subgruppe und die Interaktion zwischen der Subgruppe und der Behandlung zum verwendeten Modell hinzugefügt.</p> <p>Quelle: (6), Tabellen: PT2VSIT_FSTM Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>				

In der Subgruppenkategorie Verwendung von blutdrucksenkenden Medikamenten zu Baseline ergab sich für den Endpunkt Zeit bis zur klinisch relevanten Verbesserung der EQ-5D VAS während der Behandlungsphase ein Anhaltspunkt für eine mögliche Effektmodifikation (Interaktions-p-Wert: 0,048). Der Effekt in den Subgruppenkategorien war nicht gleichgerichtet. Es ergaben sich jedoch keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen für die Zeit bis zur klinisch relevanten Verbesserung der EQ-5D VAS während der Behandlungsphase (Tabelle 4-87). Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven befinden sich in Anhang 4-G.

Signifikante Subgruppenanalysen zur Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der EQ-5D VAS während der Behandlungsphase

Tabelle 4-88: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit $p < 0,05$; Endpunkt Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der EQ-5D VAS während der Behandlungsphase aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppe	Behandlung	n/N (%) ^a	Mediane Zeit in Wochen [95 %-KI] ^b	Sparsentan vs. Irbesartan
				HR [95 %-KI] p-Wert ^c
EQ-5D VAS (Verschlechterung um ≥ 15 Punkte)				
eGFR Kategorie II zu Baseline (p = 0,009)^d				
< 45 ml/min/1,73 m ²	Sparsentan	15/82 (18,3)	NE [NE; NE]	0,549 [0,272; 1,106] 0,093
	Irbesartan	18/80 (22,5)	118,1 [NE; NE]	
45 - < 60 ml/min/1,73 m ²	Sparsentan	14/45 (31,1)	NE [NE; NE]	3,421 [1,172; 9,981] 0,024
	Irbesartan	5/49 (10,2)	NE [NE; NE]	
60 - < 90 ml/min/1,73 m ²	Sparsentan	11/49 (22,4)	NE [NE; NE]	1,757 [0,636; 4,852] 0,277
	Irbesartan	6/48 (12,5)	NE [NE; NE]	
≥ 90 ml/min/1,73 m ²	Sparsentan	9/26 (34,6)	NE [NE; NE]	3,688 [0,907; 15,000] 0,068
	Irbesartan	3/25 (12,0)	NE [NE; NE]	
Proteinausscheidung im Urin zu Baseline (p = 0,020)^d				
$\leq 1,75$ g/Tag	Sparsentan	26/98 (26,5)	NE [NE; NE]	2,995 [1,340; 6,691] 0,007
	Irbesartan	8/93 (8,6)	NE [NE; NE]	
> 1,75 g/Tag	Sparsentan	23/104 (22,1)	NE [NE; NE]	0,882 [0,494; 1,577] 0,673
	Irbesartan	24/109 (22,0)	118,1 [NE; NE]	
<p>a: Analysepopulation: FAS-Population. b: Darstellung des Medians inkl. 95 %-KI nach Brookmeyer und Crowley. c: HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox-Regressionsmodell mit den Faktoren Behandlung, Randomisierungsstrata und Baselinewert als Kovariate. d: Zur Berechnung des Interaktions-p-Werts wurden die Subgruppe und die Interaktion zwischen der Subgruppe und der Behandlung zum verwendeten Modell hinzugefügt.</p> <p>Quelle: (6), Tabellen: PT2VSDT_FSTM Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>				

In der Subgruppenkategorie eGFR Kategorie II zu Baseline ergab sich für den Endpunkt Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der EQ-5D VAS während der Behandlungsphase ein Anhaltspunkt für eine mögliche Effektmodifikation (Interaktions-p-Wert: 0,009). Der Effekt in den Subgruppenkategorien war nicht gleichgerichtet. Für Patienten mit einer eGFR zu Baseline von $45 - < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen während der Behandlungsphase. Dieser Behandlungseffekt war zuungunsten von Sparsentan (HR: 3,421 [1,172; 9,981]; $p = 0,024$). Im Sparsentan-Arm erreichten 14 Patienten (31,1 %) eine klinisch relevante Verschlechterung der EQ-5D VAS im Vergleich zu fünf Patienten (10,2 %) im Irbesartan-Arm während der Behandlungsphase. Der Median wurde in beiden Behandlungsarmen nicht erreicht. Für alle weiteren Subgruppen ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen für die Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der EQ-5D VAS (Tabelle 4-88). Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven befinden sich in Anhang 4-G.

In der Subgruppenkategorie Proteinausscheidung im Urin zu Baseline ergab sich für den Endpunkt Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der EQ-5D VAS während der Behandlungsphase ein Anhaltspunkt für eine mögliche Effektmodifikation (Interaktions-p-Wert: 0,020). Der Effekt in den Subgruppenkategorien war nicht gleichgerichtet. Für Patienten mit einer Proteinausscheidung im Urin von $\leq 1,75 \text{ g/Tag}$ ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen während der Behandlungsphase. Dieser Behandlungseffekt war zuungunsten von Sparsentan (HR: 2,995 [1,340; 6,691]; $p = 0,007$). Im Sparsentan-Arm erreichten 26 Patienten (26,5 %) eine klinisch relevante Verschlechterung der EQ-5D VAS im Vergleich zu acht Patienten (8,6 %) im Irbesartan-Arm während der Behandlungsphase. Der Median wurde in beiden Behandlungsarmen nicht erreicht. Bei Patienten mit einer Proteinausscheidung im Urin von $> 1,75 \text{ g/Tag}$ ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen für die Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der EQ-5D VAS (Tabelle 4-88). Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven befinden sich in Anhang 4-G.

4.3.1.3.2.2 Statistisch signifikante Subgruppenanalysen zu der Nutzendimension Gesundheitsbezogene Lebensqualität

4.3.1.3.2.2.1 Statistisch signifikante Subgruppenanalysen zur Zeit bis zur klinisch relevanten Verbesserung/Verschlechterung des KDQOL-36 Fragebogens

Signifikante Subgruppenanalysen zur Zeit bis zur klinisch relevanten Verbesserung des KDQOL-36 Fragebogens

Tabelle 4-89: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit $p < 0,05$; Endpunkt Zeit bis zur klinisch relevanten Verbesserung des KDQOL-36 Fragebogens während der Behandlungsphase aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppe	Behandlung	n/N (%) ^a	Mediane Zeit in Wochen [95 %-KI] ^b	Sparsentan vs. Irbesartan
				HR [95 %-KI] p-Wert ^c
Auswirkungen der Nierenerkrankung (Verbesserung um ≥ 15 Punkte)				
Alter bei Diagnose ($p < 0,001$)^d				
≤ 18 Jahre	Sparsentan	3/9 (33,3)	NE [NE; NE]	0,263 [0,007; 9,271] 0,463
	Irbesartan	1/5 (20,0)	NE [NE; NE]	
$> 18 - 40$ Jahre	Sparsentan	17/102 (16,7)	NE [NE; NE]	2,171 [0,985; 4,783] 0,054
	Irbesartan	13/109 (11,9)	NE [NE; NE]	
> 40 Jahre	Sparsentan	15/91 (16,5)	NE [NE; NE]	1,820 [0,704; 4,701] 0,216
	Irbesartan	8/88 (9,1)	NE [NE; NE]	
Proteinausscheidung im Urin zu Baseline ($p = 0,033$)^d				
$\leq 1,75$ g/Tag	Sparsentan	20/98 (20,4)	NE [NE; NE]	2,881 [1,165; 7,124] 0,022
	Irbesartan	8/93 (8,6)	NE [NE; NE]	
$> 1,75$ g/Tag	Sparsentan	15/104 (14,4)	NE [NE; NE]	0,855 [0,395; 1,853] 0,692
	Irbesartan	14/109 (12,8)	NE [NE; NE]	

Subgruppe	Behandlung	n/N (%) ^a	Mediane Zeit in Wochen [95 %-KI] ^b	Sparsentan vs. Irbesartan
				HR [95 %-KI] p-Wert ^c
Zeit seit Nierenbiopsie (p < 0,001)^d				
≤ 5 Jahre	Sparsentan	25/113 (22,1)	NE [NE; NE]	4,053 [1,905; 8,623] < 0,001
	Irbesartan	13/127 (10,2)	NE [NE; NE]	
> 5 Jahre	Sparsentan	10/89 (11,2)	NE [NE; NE]	0,396 [0,140; 1,119] 0,080
	Irbesartan	9/75 (12,0)	NE [NE; NE]	
Physische Subskala des SF-12 (PCS) (Verbesserung um ≥ 8,4 Punkte)				
Alter bei Diagnose (p < 0,001)^d				
≤ 18 Jahre	Sparsentan	1/9 (11,1)	NE [NE; NE]	NE
	Irbesartan	1/5 (20,0)	NE [NE; NE]	
> 18 - 40 Jahre	Sparsentan	11/102 (10,8)	NE [NE; NE]	1,184 [0,500; 2,804] 0,701
	Irbesartan	11/109 (10,1)	NE [NE; NE]	
> 40 Jahre	Sparsentan	20/91 (22,0)	NE [NE; NE]	1,318 [0,606; 2,867] 0,486
	Irbesartan	12/88 (13,6)	117,0 [NE; NE]	
Geografische Region (p < 0,001)^d				
≤ 18 Jahre	Sparsentan	2/35 (5,7)	NE [NE; NE]	0,109 [0,012; 1,024] 0,052
	Irbesartan	9/46 (19,6)	NE [NE; NE]	
> 18 - 40 Jahre	Sparsentan	12/98 (12,2)	NE [NE; NE]	1,011 [0,382; 2,673] 0,983
	Irbesartan	9/115 (7,8)	117,0 [117,0; NE]	
> 40 Jahre	Sparsentan	18/69 (26,1)	NE [NE; NE]	1,708 [0,656; 4,444] 0,273
	Irbesartan	6/41 (14,6)	NE [NE; NE]	

Subgruppe	Behandlung	n/N (%) ^a	Mediane Zeit in Wochen [95 %-KI] ^b	Sparsentan vs. Irbesartan
				HR [95 %-KI] p-Wert ^c
Randomisierungsstrata (p < 0,001)^{d, e}				
Niedrige eGFR, hohe UP	Sparsentan	8/71 (11,3)	NE [NE; NE]	0,794 [0,304; 2,070] 0,637
	Irbesartan	10/74 (13,5)	NE [NE; NE]	
Niedrige eGFR, niedrige UP	Sparsentan	12/55 (21,8)	NE [NE; NE]	0,947 [0,286; 3,142] 0,929
	Irbesartan	5/55 (9,1)	NE [NE; NE]	
Hohe eGFR, hohe UP	Sparsentan	3/37 (8,1)	NE [NE; NE]	0,134 [0,016; 1,155] 0,067
	Irbesartan	5/36 (13,9)	NE [NE; NE]	
Hohe eGFR, niedrige UP	Sparsentan	9/39 (23,1)	NE [NE; NE]	4,828 [1,153; 20,215] 0,031
	Irbesartan	4/37 (10,8)	NE [NE; NE]	
Proteinausscheidung im Urin zu Baseline (p = 0,017)^d				
≤ 1,75 g/Tag	Sparsentan	21/98 (21,4)	NE [NE; NE]	1,976 [0,869; 4,493] 0,104
	Irbesartan	9/93 (9,7)	NE [NE; NE]	
> 1,75 g/Tag	Sparsentan	11/104 (10,6)	NE [NE; NE]	0,493 [0,209; 1,163] 0,106
	Irbesartan	15/109 (13,8)	117,0 [NE; NE]	
Bluthochdruck in der Vergangenheit (p = 0,034)^d				
Ja	Sparsentan	24/155 (15,5)	NE [NE; NE]	0,730 [0,383; 1,393] 0,340
	Irbesartan	20/161 (12,4)	NE [NE; NE]	
Nein	Sparsentan	8/47 (17,0)	NE [NE; NE]	4,536 [0,904; 22,756] 0,066
	Irbesartan	4/41 (9,8)	NE [NE; NE]	

Subgruppe	Behandlung	n/N (%) ^a	Mediane Zeit in Wochen [95 %-KI] ^b	Sparsentan vs. Irbesartan
				HR [95 %-KI] p-Wert ^c
<p>a: Analysepopulation: FAS-Population. b: Darstellung des Medians inkl. 95 %-KI nach Brookmeyer und Crowley. c: HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox-Regressionsmodell mit den Faktoren Behandlung, Randomisierungsstrata und Baselinewert als Kovariate. d: Zur Berechnung des Interaktions-p-Werts wurden die Subgruppe und die Interaktion zwischen der Subgruppe und der Behandlung zum verwendeten Modell hinzugefügt. e: Randomisierungsstrata: niedrige eGFR (30 - < 60 ml/min/1,73 m²) und hohe UP (> 1,75 g/Tag) vs. niedrige eGFR (30 - < 60 ml/min/1,73 m²) und niedrige UP (≤ 1,75 g/Tag) vs. hohe eGFR (≥ 60 ml/min/1,73 m²) und hohe UP (> 1,75 g/Tag) vs. hohe eGFR (≥ 60 ml/min/1,73 m²) und niedrige UP (≤ 1,75 g/Tag). Quelle: (6), Tabellen: PT2KEFIT_FSTM, PT2KPSIT_FSTM Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>				

Für die Zeit bis zur klinisch relevanten Verbesserung des KDQOL-36 Fragebogens während der Behandlungsphase zeigte sich für die Subskala Auswirkungen der Nierenerkrankung in der Subgruppenkategorie Alter bei Diagnose ein Anhaltspunkt für eine mögliche Effektmodifikation (Interaktions-p-Wert: < 0,001). Der Effekt in den Subgruppenkategorien war gleichgerichtet. Es ergaben sich jedoch keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen für die Zeit bis zur klinisch relevanten Verbesserung der Subskala Auswirkungen der Nierenerkrankung (Tabelle 4-89). Die zugehörige Kaplan-Meier-Kurve befindet sich in Anhang 4-G.

Für die Zeit bis zur klinisch relevanten Verbesserung des KDQOL-36 Fragebogens während der Behandlungsphase zeigte sich für die Subskala Auswirkungen der Nierenerkrankung in der Subgruppenkategorie Proteinausscheidung im Urin zu Baseline ein Anhaltspunkt für eine mögliche Effektmodifikation (Interaktions-p-Wert: 0,033). Der Effekt in den Subgruppenkategorien war gleichgerichtet. Für Patienten mit einer Proteinausscheidung im Urin von ≤ 1,75 g/Tag ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen während der Behandlungsphase. Dieser Behandlungseffekt war zugunsten von Sparsentan (HR: 2,881 [1,165; 7,124]; p = 0,022). Im Sparsentan-Arm erreichten 20 Patienten (20,4 %) eine klinisch relevante Verbesserung der Subskala Auswirkungen der Nierenerkrankung im Vergleich zu acht Patienten (8,6 %) im Irbesartan-Arm während der Behandlungsphase. Der Median wurde in beiden Behandlungsarmen nicht erreicht. Bei Patienten mit einer Proteinausscheidung im Urin von > 1,75 g/Tag ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen für die Zeit bis zur klinisch relevanten Verbesserung der Subskala Auswirkungen der Nierenerkrankung (Tabelle 4-89). Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven befinden sich in Anhang 4-G.

Für die Zeit bis zur klinisch relevanten Verbesserung des KDQOL-36 Fragebogens während der Behandlungsphase zeigte sich für die Subskala Auswirkungen der Nierenerkrankung in der Subgruppenkategorie Zeit seit Nierenbiopsie ein Anhaltspunkt für eine mögliche Effektmodifikation (Interaktions-p-Wert: $< 0,001$). Der Effekt in den Subgruppenkategorien war nicht gleichgerichtet. Für Patienten mit einer Nierenbiopsie ≤ 5 Jahre ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen während der Behandlungsphase. Dieser Behandlungseffekt war zugunsten von Sparsentan (HR: 4,053 [1,905; 8,623]; $p < 0,001$). Im Sparsentan-Arm erreichten 25 Patienten (22,1 %) eine klinisch relevante Verbesserung der Subskala Auswirkungen der Nierenerkrankung im Vergleich zu 13 Patienten (10,2 %) im Irbesartan-Arm während der Behandlungsphase. Der Median wurde in beiden Behandlungsarmen nicht erreicht. Für Patienten mit einer Nierenbiopsie > 5 Jahre, ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen für die Zeit bis zur klinisch relevanten Verbesserung der Subskala Auswirkungen der Nierenerkrankung (Tabelle 4-89). Die zugehörige Kaplan-Meier-Kurven befindet sich in Anhang 4-G.

Für die Zeit bis zur klinisch relevanten Verbesserung des KDQOL-36 Fragebogens während der Behandlungsphase zeigte sich für die PCS in der Subgruppenkategorie Alter bei Diagnose ein Anhaltspunkt für eine mögliche Effektmodifikation (Interaktions-p-Wert: $< 0,001$). Der Effekt in den Subgruppenkategorien war nicht gleichgerichtet. Es ergaben sich jedoch keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen für die Zeit bis zur klinisch relevanten Verbesserung der PCS (Tabelle 4-89). Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven befinden sich in Anhang 4-G.

Für die Zeit bis zur klinisch relevanten Verbesserung des KDQOL-36 Fragebogens während der Behandlungsphase zeigte sich für die PCS in der Subgruppenkategorie Geografische Region ein Anhaltspunkt für eine mögliche Effektmodifikation (Interaktions-p-Wert: $< 0,001$). Der Effekt in den Subgruppenkategorien war nicht gleichgerichtet. Es ergaben sich jedoch keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen für die Zeit bis zur klinisch relevanten Verbesserung der PCS (Tabelle 4-89). Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven befinden sich in Anhang 4-G.

Für die Zeit bis zur klinisch relevanten Verbesserung des KDQOL-36 Fragebogens während der Behandlungsphase zeigte sich für die PCS in der Subgruppenkategorie Randomisierungsstrata ein Anhaltspunkt für eine mögliche Effektmodifikation (Interaktions-p-Wert: $< 0,001$). Der Effekt in den Subgruppenkategorien war nicht gleichgerichtet. Für Patienten mit einer hohen eGFR und einer niedrigen UP ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen während der Behandlungsphase. Dieser Behandlungseffekt war zugunsten von Sparsentan (HR: 4,828 [1,153; 20,215]; $p = 0,031$). Im Sparsentan-Arm erreichten neun Patienten (23,1 %) eine klinisch relevante Verbesserung der PCS im Vergleich zu vier Patienten (10,8 %) im Irbesartan-Arm während der Behandlungsphase. Der Median wurde in beiden Behandlungsarmen nicht erreicht.

In allen weiteren Subgruppen ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen für die Zeit bis zur klinisch relevanten Verbesserung der PCS (Tabelle 4-89). Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven befinden sich in Anhang 4-G.

Für die Zeit bis zur klinisch relevanten Verbesserung des KDQOL-36 Fragebogens während der Behandlungsphase zeigte sich für die PCS in der Subgruppenkategorie Proteinausscheidung im Urin zu Baseline ein Anhaltspunkt für eine mögliche Effektmodifikation (Interaktions-p-Wert: 0,017). Der Effekt in den Subgruppenkategorien war nicht gleichgerichtet. Es ergaben sich jedoch keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen für die Zeit bis zur klinisch relevanten Verbesserung der PCS (Tabelle 4-89). Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven befinden sich in Anhang 4-G.

Für die Zeit bis zur klinisch relevanten Verbesserung des KDQOL-36 Fragebogens während der Behandlungsphase zeigte sich für die PCS in der Subgruppenkategorie Bluthochdruck in der Vergangenheit ein Anhaltspunkt für eine mögliche Effektmodifikation (Interaktions-p-Wert: 0,034). Der Effekt in den Subgruppenkategorien war gleichgerichtet. Es ergaben sich jedoch keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen für die Zeit bis zur klinisch relevanten Verbesserung der PCS (Tabelle 4-89). Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven befinden sich in Anhang 4-G.

Signifikante Subgruppenanalysen zu Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung des KDQOL-36 Fragebogens während der Behandlungsphase

Tabelle 4-90: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit $p < 0,05$; Endpunkt Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung des KDQOL-36 Fragebogens während der Behandlungsphase aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppe	Behandlung	n/N (%) ^a	Mediane Zeit in Wochen [95 %-KI] ^b	Sparsentan vs. Irbesartan
				HR [95 %-KI] p-Wert ^c
Symptome/Probleme mit der Nierenerkrankung (Verschlechterung um ≥ 15 Punkte)				
Alter (p = 0,024)^d				
≤ 45 Jahre	Sparsentan	17/96 (17,7)	NE [NE; NE]	0,665 [0,349; 1,267] 0,215
	Irbesartan	21/99 (21,2)	NE [NE; NE]	
> 45 Jahre	Sparsentan	28/106 (26,4)	NE [NE; NE]	2,030 [1,025; 4,024] 0,042
	Irbesartan	12/103 (11,7)	NE [NE; NE]	

Subgruppe	Behandlung	n/N (%) ^a	Mediane Zeit in Wochen [95 %-KI] ^b	Sparsentan vs. Irbesartan
				HR [95 %-KI] p-Wert ^c
Auswirkungen der Nierenerkrankung (Verschlechterung um ≥ 15 Punkte)				
eGFR Kategorie II zu Baseline (p = 0,012)^d				
< 45 ml/ min/1,73 m ²	Sparsentan	11/82 (13,4)	NE [NE; NE]	0,515 [0,238; 1,114] 0,092
	Irbesartan	16/80 (20,0)	NE [NE; NE]	
45 - < 60 ml/ min/1,73 m ²	Sparsentan	11/45 (24,4)	NE [NE; NE]	6,080 [1,291; 28,628] 0,022
	Irbesartan	2/49 (4,1)	NE [NE; NE]	
60 - < 90 ml/ min/1,73 m ²	Sparsentan	6/49 (12,2)	NE [NE; NE]	0,704 [0,223; 2,226] 0,550
	Irbesartan	6/48 (12,5)	NE [NE; NE]	
≥ 90 ml/ min/1,73 m ²	Sparsentan	3/26 (11,5)	NE [NE; NE]	0,622 [0,145; 2,658] 0,522
	Irbesartan	5/25 (20,0)	NE [NE; NE]	
Physische Subskala des SF-12 (PCS) (Verschlechterung um $\geq 8,4$ Punkte)				
eGFR Kategorie I zu Baseline (p = 0,040)^d				
< 60 ml/ min/1,73 m ²	Sparsentan	31/127 (24,4)	NE [NE; NE]	1,152 [0,676; 1,961] 0,603
	Irbesartan	26/129 (20,2)	NE [NE; NE]	
60 - < 90 ml/ min/1,73 ²	Sparsentan	15/49 (30,6)	NE [NE; NE]	0,628 [0,306; 1,289] 0,205
	Irbesartan	17/48 (35,4)	NE [NE; NE]	
≥ 90 ml/ min/1,73 m ²	Sparsentan	12/26 (46,2)	114,3 [72,1; NE]	3,618 [1,017; 12,874] 0,047
	Irbesartan	3/25 (12,0)	NE [NE; NE]	

Subgruppe	Behandlung	n/N (%) ^a	Mediane Zeit in Wochen [95 %-KI] ^b	Sparsentan vs. Irbesartan
				HR [95 %-KI] p-Wert ^c
eGFR Kategorie II zu Baseline (p = 0,001)^d				
< 45 ml/ min/1,73 m ²	Sparsentan	17/82 (20,7)	NE [NE; NE]	0,625 [0,331; 1,179] 0,146
	Irbesartan	22/80 (27,5)	116,0 [111,7; NE]	
45 - < 60 ml/ min/1,73 m ²	Sparsentan	14/45 (31,1)	NE [NE; NE]	5,981 [1,744; 20,512] 0,004
	Irbesartan	4/49 (8,2)	NE [NE; NE]	
60 - < 90 ml/ min/1,73 m ²	Sparsentan	15/49 (30,6)	NE [NE; NE]	0,628 [0,306; 1,289] 0,205
	Irbesartan	17/48 (35,4)	NE [NE; NE]	
≥ 90 ml/ min/1,73 m ²	Sparsentan	12/26 (46,2)	114,3 [72,1; NE]	3,618 [1,017; 12,874] 0,047
	Irbesartan	3/25 (12,0)	NE [NE; NE]	
<p>a: Analysepopulation: FAS-Population. b: Darstellung des Medians inkl. 95 %-KI nach Brookmeyer und Crowley. c: HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell mit den Faktoren Behandlung, Randomisierungsstrata und Baselinewert als Kovariate. d: Zur Berechnung des Interaktions-p-Werts wurden die Subgruppe und die Interaktion zwischen der Subgruppe und der Behandlung zum verwendeten Modell hinzugefügt. Quelle: (6), Tabellen: PT2KSYDT_FSTM, PT2KEFDT_FSTM, PT2KPSDT_FSTM Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>				

Für die Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung des KDQOL-36 Fragebogens während der Behandlungsphase zeigte sich für die Subskala Symptome/Probleme mit der Nierenerkrankung in der Subgruppenkategorie Alter ein Anhaltspunkt für eine mögliche Effektmodifikation (Interaktions-p-Wert: 0,024). Der Effekt in den Subgruppenkategorien war nicht gleichgerichtet. Für Patienten > 45 Jahre ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen während der Behandlungsphase. Dieser Behandlungseffekt war zuungunsten von Sparsentan (HR: 2,030 [1,025; 4,024]; p = 0,042). Im Sparsentan-Arm erreichten 28 Patienten (17,7 %) eine klinisch relevante Verschlechterung der Symptome/Probleme mit der Nierenerkrankung im Vergleich zu zwölf Patienten (11,7 %) im Irbesartan-Arm während der Behandlungsphase. Der Median wurde in beiden Behandlungsarmen nicht erreicht. Für Patienten ≤ 45 Jahren ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen für die Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der Symptome/Probleme mit der Nierenerkrankung (Tabelle 4-90). Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven befinden sich in Anhang 4-G.

Für die Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung des KDQOL-36 Fragebogens während der Behandlungsphase zeigte sich für die Subskala Auswirkungen der Nierenerkrankung in der Subgruppenkategorie eGFR Kategorie II zu Baseline ein Anhaltspunkt für eine mögliche Effektmodifikation (Interaktions-p-Wert: 0,012). Der Effekt in den Subgruppenkategorien war nicht gleichgerichtet. Für Patienten mit einer eGFR von $45 - < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen während der Behandlungsphase. Dieser Behandlungseffekt war zuungunsten von Sparsentan (HR: 6,080 [1,291; 28,628]; $p = 0,022$). Im Sparsentan-Arm erreichten elf Patienten (24,4 %) eine klinisch relevante Verschlechterung der Symptome/Probleme mit der Nierenerkrankung im Vergleich zu zwei Patienten (4,1 %) im Irbesartan-Arm während der Behandlungsphase. Es ergaben sich jedoch keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen für die Zeit bis zur klinisch relevanten Verbesserung der Subskala Auswirkungen der Nierenerkrankung (Tabelle 4-90). Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven befinden sich in Anhang 4-G.

Für die Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung des KDQOL-36 Fragebogens während der Behandlungsphase zeigte sich für die PCS in der Subgruppenkategorie eGFR Kategorie I zu Baseline ein Anhaltspunkt für eine mögliche Effektmodifikation (Interaktions-p-Wert: 0,040). Der Effekt in den Subgruppenkategorien war nicht gleichgerichtet. Für Patienten mit einer eGFR von $\geq 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ zu Baseline ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen während der Behandlungsphase. Dieser Behandlungseffekt war zuungunsten von Sparsentan (HR: 3,618 [1,017; 12,874]; $p = 0,047$). Im Sparsentan-Arm erreichten zwölf Patienten (46,2 %) eine klinisch relevante Verschlechterung der PCS im Vergleich zu drei Patienten (12,0 %) im Irbesartan-Arm während der Behandlungsphase. Der Median betrug im Sparsentan-Arm 114,3 Wochen. Im Irbesartan-Arm wurde der Median nicht erreicht. Für alle weiteren Subgruppen ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen für die Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der PCS (Tabelle 4-90). Die zugehörige Kaplan-Meier-Kurven befindet sich in Anhang 4-G.

Für die Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung des KDQOL-36 Fragebogens während der Behandlungsphase zeigte sich für die PCS in der Subgruppenkategorie eGFR Kategorie II zu Baseline ein Anhaltspunkt für eine mögliche Effektmodifikation (Interaktions-p-Wert: 0,001). Für Patienten mit einer eGFR von $45 - < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ zu Baseline ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen während der Behandlungsphase. Dieser Behandlungseffekt war zuungunsten von Sparsentan (HR: 5,981 [1,744; 20,512]; $p = 0,004$). Im Sparsentan-Arm erreichten 14 Patienten (31,1 %) eine klinisch relevante Verschlechterung der PCS im Vergleich zu vier Patienten (8,2 %) im Irbesartan-Arm während der Behandlungsphase. Der Median wurde in beiden Behandlungsarmen nicht erreicht. Für Patienten mit einer eGFR von $\geq 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ zu Baseline ergab sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Dieser Behandlungseffekt war zuungunsten von Sparsentan (HR: 3,618 [1,017; 12,874]; $p = 0,047$). Im Sparsentan-Arm erreichten zwölf Patienten (46,2 %) eine klinisch relevante Verschlechterung der PCS im Vergleich zu drei Patienten (12,0 %) im Irbesartan-Arm während der Behandlungsphase. Der Median betrug im Sparsentan-Arm 114,3 Wochen. Im Irbesartan-Arm wurde der Median nicht erreicht. Für alle weiteren Subgruppen ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen für die Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der PCS (Tabelle 4-90). Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven befinden sich in Anhang 4-G.

4.3.1.3.2.3 Statistisch signifikante Subgruppenanalysen zu der Nutzendimension Verträglichkeit

4.3.1.3.2.3.1 Statistisch signifikante Subgruppenanalysen zu den Gesamtraten der UE

Tabelle 4-91: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit $p < 0,05$; Endpunkt Gesamtraten der UE bis Woche 114 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppe	Behandlung	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Sparsentan vs. Irbesartan			
			OR [95 %-KI] ^b	RR [95 %-KI] ^b	RD [95 %-KI] ^b	p-Wert ^b
Jegliche UE						
Bluthochdruck in der Vergangenheit (p = 0,039)^c						
Ja	Sparsentan	145/155 (93,5)	2,417 [1,110; 5,262]	1,091 [1,012; 1,177]	7,8 [0,6; 15,1]	0,027
	Irbesartan	138/161 (85,7)				
Nein	Sparsentan	42/47 (89,4)	0,431 [0,079; 2,350]	0,939 [0,833; 1,060]	-5,8 [-19,1; 7,5]	0,442
	Irbesartan	39/41 (95,1)				
Nicht schwere UE						
BMI zu Baseline (p = 0,048)^c						
< 27 kg/m ²	Sparsentan	24/83 (28,9)	0,599 [0,320; 1,124]	0,715 [0,471; 1,086]	-11,5 [-26,6; 3,5]	0,117
	Irbesartan	38/94 (40,4)				
≥ 27 kg/m ²	Sparsentan	47/119 (39,5)	1,402 [0,810; 2,425]	1,243 [0,871; 1,774]	7,7 [-5,6; 21,1]	0,267
	Irbesartan	34/107 (31,8)				
Verwendung von blutdrucksenkenden Medikamenten zu Baseline (p = 0,043)^c						
Ja	Sparsentan	40/90(44,4)	1,547 [0,844; 2,835]	1,304 [0,899; 1,890]	10,4 [-5,0; 25,7]	0,170
	Irbesartan	30/88 (34,1)				
Nein	Sparsentan	31/112 (27,7)	0,656 [0,374; 1,151]	0,751 [0,512; 1,103]	-9,2 [-22,2; 3,8]	0,156
	Irbesartan	42/114 (36,8)				
Bluthochdruck in der Vergangenheit (p = 0,002)^c						
Ja	Sparsentan	65/155 (41,9)	1,228 [0,925; 1,630]	1,392 [0,882; 2,196]	7,8 [-3,5; 19,1]	0,166
	Irbesartan	55/161 (34,2)				
Nein	Sparsentan	6/47 (12,8)	0,207 [0,072; 0,595]	0,308 [0,134; 0,707]	0,207 [0,072; 0,595]	0,003
	Irbesartan	17/41 (41,5)				

Subgruppe	Behandlung	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Sparsentan vs. Irbesartan			
			OR [95 %-KI] ^b	RR [95 %-KI] ^b	RD [95 %-KI] ^b	p-Wert ^b
SUE						
Zeit seit Nierenbiopsie (p = 0,021)^c						
≤ 5 Jahre	Sparsentan	42/113 (37,2)	0,774 [0,461; 1,301]	0,858 [0,629; 1,172]	-6,1 [-19,4; 7,1]	0,358
	Irbesartan	55/127 (43,3)				
> 5 Jahre	Sparsentan	33/89 (37,1)	2,173 [1,079; 4,377]	1,738 [1,042; 2,900]	15,7 [0,9; 30,6]	0,039
	Irbesartan	16/75 (21,3)				
a: Analysepopulation: Verträglichkeitspopulation. b: OR, RR und RD (inkl. p-Wert) berechnet mittels exaktem Fisher's Test, Für OR und RR wird das zweiseitige 95 %-Wald-KI dargestellt, für RD das zweiseitige 95 %-KI nach Newcombe c: Zur Berechnung des Interaktions-p-Werts wurde Cochran's Q verwendet. Quelle:(6), Tabellen: PT2A_SSIM, PT2AN_SSIM, PT2AS_SSIM Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

In der Subgruppenkategorie Bluthochdruck in der Vergangenheit ergab sich für den Endpunkt jegliche UE ein Anhaltspunkt für eine mögliche Effektmodifikation (Interaktions-p-Wert = 0,039). Der Effekt in den Subgruppenkategorien war gleichgerichtet. Im Vergleich zum Irbesartan-Arm trat im Sparsentan-Arm sowohl bei Patienten mit Bluthochdruck in der Vergangenheit als auch bei Patienten ohne Bluthochdruck in der Vergangenheit bei mehr Patienten jegliche UE auf. Für Patienten mit Bluthochdruck in der Vergangenheit war der beobachtete Effekt zwischen den Behandlungsarmen zuungunsten von Sparsentan statistisch signifikant (p = 0,027) (Tabelle 4-91).

Auch für den Endpunkt nicht schwere UE ergab sich in der Subgruppenkategorie Bluthochdruck in der Vergangenheit ein Anhaltspunkt für eine mögliche Effektmodifikation (Interaktions-p-Wert = 0,002). Der Effekt in den Subgruppenkategorien war nicht gleichgerichtet. Während im Sparsentan-Arm bei Patienten ohne Bluthochdruck in der Vergangenheit statistisch signifikant weniger Ereignisse der nicht schweren UE im Vergleich zum Irbesartan-Arm auftraten (p = 0,003), zeigte sich bei Patienten mit Bluthochdruck in der Vergangenheit kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (Tabelle 4-91).

In der Subgruppenkategorie Zeit seit Nierenbiopsie ergab sich für den Endpunkt SUE ein Anhaltspunkt für eine mögliche Effektmodifikation (Interaktions-p-Wert = 0,021). Der Effekt in den Subgruppenkategorien war nicht gleichgerichtet. Während im Sparsentan-Arm bei Patienten mit einer Nierenbiopsie > 5 Jahre statistisch signifikant häufiger Ereignisse der SUE im Vergleich zum Irbesartan-Arm auftraten (p = 0,039), zeigte sich bei Patienten mit einer Nierenbiopsie ≤ 5 Jahren kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (Tabelle 4-91).

4.3.1.3.2.3.2 Statistisch signifikante Subgruppenanalysen zu den Gesamtraten ohne krankheitsbezogene UE

Tabelle 4-92: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit $p < 0,05$; Endpunkt Gesamtraten ohne krankheitsbezogene UE bis Woche 114 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppe	Behandlung	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Sparsentan vs. Irbesartan			
			OR [95 %-KI] ^b	RR [95 %-KI] ^b	RD [95 %-KI] ^b	p-Wert ^b
Schwerwiegende UE ohne krankheitsbezogene UE						
Zeit seit der Nierenbiopsie (p = 0,032)^c						
≤ 5 Jahre	Sparsentan	37/113 (32,7)	0,801 [0,471; 1,364]	0,866 [0,613; 1,224]	-5,1 [-18,0; 7,9]	0,421
	Irbesartan	48/127 (37,8)				
> 5 Jahre	Sparsentan	31/89 (34,8)	2,138 [1,047; 4,367]	1,742 [1,021; 2,972]	14,8 [0,2; 29,5]	0,038
	Irbesartan	15/75 (20,0)				
<p>a: Analysepopulation: Verträglichkeitspopulation. b: OR, RR und RD (inkl. p-Wert) berechnet mittels exaktem Fisher's Test, Für OR und RR wird das zweiseitige 95 %-Wald-KI dargestellt, für RD das zweiseitige 95 %-KI nach Newcombe c: Zur Berechnung des Interaktions-p-Werts wurde der Cochran's Q Test verwendet. Quelle: (6), Tabellen: PT2AAS_SSIM Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>						

In der Subgruppenkategorie Zeit seit Nierenbiopsie ergab sich für den Endpunkt schwerwiegende UE (ohne krankheitsbezogene UE) ein Anhaltspunkt für eine mögliche Effektmodifikation (Interaktions-p-Wert = 0,032). Der Effekt in den Subgruppenkategorien war nicht gleichgerichtet. Während im Sparsentan-Arm bei Patienten mit einer Nierenbiopsie > 5 Jahre statistisch signifikant häufiger Ereignisse der schwerwiegenden UE (ohne krankheitsbezogene UE) im Vergleich zum Irbesartan-Arm auftraten (p = 0,038), zeigte sich bei Patienten mit einer Nierenbiopsie ≤ 5 Jahren kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (Tabelle 4-92).

4.3.1.3.2.3 Statistisch signifikante Subgruppenanalysen zu den UE von besonderem Interesse

Tabelle 4-93: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit $p < 0,05$; Endpunkt UE von besonderem Interesse – UE in Zusammenhang mit dem kardiovaskulären System bis Woche 114 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppe	Behandlung	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Sparsentan vs. Irbesartan			
			OR [95 %-KI] ^b	RR [95 %-KI] ^b	RD [95 %-KI] ^b	p-Wert ^b
Jegliche UE von besonderem Interesse – UE in Zusammenhang mit dem kardiovaskulären System						
Geschlecht (p = 0,040)^c						
Männlich	Sparsentan	39/139 (28,1)	0,797 [0,479; 1,325]	0,854 [0,599; 1,217]	-4,8 [-16,2; 6,6]	0,438
	Irbesartan	47/143 (32,9)				
Weiblich	Sparsentan	24/63 (38,1)	2,178 [0,980; 4,839]	1,729 [0,974; 3,069]	16,1 [-1,6; 33,7]	0,076
	Irbesartan	13/59 (22,0)				
<p>a: Analysepopulation: Verträglichkeitspopulation. b: OR, RR und RD (inkl. p-Wert) berechnet mittels exaktem Fisher's Test, Für OR und RR wird das zweiseitige 95 %-Wald-KI dargestellt, für RD das zweiseitige 95 %-KI nach Newcombe. c: Zur Berechnung des Interaktions-p-Werts wurde der Cochran's Q Test verwendet. Quelle: (6), Tabellen: PT2AEC_SSIM Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>						

In der Subgruppenkategorie Geschlecht ergab sich für den Endpunkt jegliche UE von besonderem Interesse – UE in Zusammenhang mit dem kardiovaskulären System ein Anhaltspunkt für eine mögliche Effektmodifikation (Interaktions-p-Wert: 0,0032). Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied. Der Effekt in den Subgruppenkategorien war nicht gleichgerichtet. Während im Sparsentan-Arm bei männlichen Patienten weniger UE von besonderem Interesse in Zusammenhang mit dem kardiovaskulären System auftraten, waren es bei den weiblichen Patienten hingegen mehr Patienten im Sparsentan-Arm. Die Ergebnisse waren in beiden Subgruppenkategorien jedoch nicht statistisch signifikant (Tabelle 4-93).

4.3.1.3.2.3.4 Statistisch signifikante Subgruppenanalysen zu weiteren UE von Interesse

Tabelle 4-94: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit $p < 0,05$; Endpunkt weitere UE von Interesse – akute Nierenschädigung bis Woche 114 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppe	Behandlung	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Sparsentan vs. Irbesartan			
			OR [95 %-KI] ^b	RR [95 %-KI] ^b	RD [95 %-KI] ^b	p-Wert ^b
Nicht schwere UE						
Alter (p = 0,045)^c						
≤ 45 Jahre	Sparsentan	8/96 (8,3)	4,409 [0,912; 21,323]	4,125 [0,899; 18,933]	6,3 [-0,9; 13,5]	0,056
	Irbesartan	2/99 (2,0)				
> 45 Jahre	Sparsentan	0/106 (0,0)	0,135 ⁺ [0,007; 2,643]	0,139 ⁺ [0,007; 2,655]	-2,9 [-7,1; 1,3]	0,118
	Irbesartan	3/103 (2,9)				
<p>a: Analysepopulation: Verträglichkeitspopulation. b: OR, RR und RD (inkl. p-Wert) berechnet mittels exaktem Fisher's Test, Für OR und RR wird das zweiseitige 95 %-Wald-KI dargestellt, für RD das zweiseitige 95 %-KI nach Newcombe c: Zur Berechnung des Interaktions-p-Werts wurde der Cochran's Q Test verwendet. +: Wenn OR und/oder RR nicht berechnet werden konnten, wurden 0,5 auf alle vier Zellen der Vierfeldertafeln addiert. Quelle: (6), Tabellen: PT2AEIN_SSIM Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>						

In der Subgruppenkategorie Alter ergab sich für den Endpunkt weitere nicht schwere UE von Interesse – akute Nierenschädigung ein Anhaltspunkt für eine mögliche Effektmodifikation (Interaktions-p-Wert = 0,045). Der Effekt in den Subgruppenkategorien war nicht gleichgerichtet. Die Ergebnisse waren in beiden Subgruppenkategorien jedoch nicht statistisch signifikant (Tabelle 4-94).

4.3.1.3.2.4 Subgruppenanalysen Zusammenfassung

Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen der Studie PROTECT zeigen, dass nur vereinzelt Belege für eine Interaktion unterschiedlicher Endpunkte auftraten. Es ist kein Muster für eine Interaktion bei den untersuchten Subgruppenkategorien erkennbar, sodass nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes durch Subgruppenmerkmale ausgegangen wird. Daher wird der medizinische Zusatznutzen von Sparsentan auf Basis der Ergebnisse der Gesamtpopulation abgeleitet.

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Tabelle 4-95: Liste der eingeschlossenen Studien inkl. Quellen - PROTECT

Studie	Quellen
PROTECT	<ul style="list-style-type: none"> • CSR (8, 9) inkl. CSP (7) und SAP (10) • Studienpublikation (5, 11) • Studienregistereinträge (55-58)
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-96: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-97: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs- therapie 1>	<Vergleichs- therapie 2>	<Vergleichs- therapie 3>
1	<Studie 1>	•		•	•
2	<Studie 2> <Studie 3>	• •		• •	
1	<Studie 4>		•	•	•
etc.	etc.	etc.	etc.		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-98: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-99: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-100: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse:* Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.
- *Ergebnisse zu den Effekten:* Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.
- *Konsistenzprüfung:* Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.**

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).** Benennen Sie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.**

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-101: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus nicht randomisierten vergleichenden Studien beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-102: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	Ja	ja	ja	nein

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-103: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-104: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.**

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie***

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus weiteren Untersuchungen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-105: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	Ja	ja	nein

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-106: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Das Ziel des vorliegenden Dossiers ist die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Sparsentan (Filspari™). 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).

Die Europäische Kommission erteilte Sparsentan am 19.10.2020 (EU/3/20/2345) eine Orphan Designation (2). Der Orphan Drug-Status wurde am 23.02.2024 durch das COMP im Rahmen der Zulassung erneut bestätigt (3). Der medizinische Zusatznutzen von Sparsentan zur Behandlung von Erwachsenen mit primärer Immunglobulin-A-Nephropathie (IgAN) mit einer Ausscheidung von Eiweiß im Urin von $\geq 1,0$ g/Tag (oder einem Protein/Kreatinin-Quotienten im Urin von $\geq 0,75$ g/g), gilt gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V durch die Zulassung aufgrund des OD-Status des Arzneimittels als belegt. Nachweise zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zVT müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a Abs. 1 Satz 10 Halbs. 2 SGB V) (4). Daher ist für Sparsentan nur das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens im zuvor genannten Anwendungsgebiet im Verhältnis zur Vergleichstherapie der Studie PROTECT gemäß § 35a SGB V zu bewerten.

Bei der Studie PROTECT handelt es sich um randomisierte, multizentrische, doppelverblindete, parallele und aktiv-kontrollierte Phase III-Studie, die die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Sparsentan bei erwachsenen Patienten (≥ 18 Jahre) mit primärer IgAN, nachgewiesen durch eine Biopsie, untersucht. Die Randomisierung erfolgt im Zuteilungsverhältnis 1:1 auf die Behandlungsarme Sparsentan und der aktiven Kontrolle Irbesartan. Die Studie PROTECT gliedert sich in eine 114-wöchige doppelverblindete, aktiv-kontrollierte Behandlungsphase, gefolgt von einer 156-wöchigen OLE-Phase. Während der 114-wöchigen Behandlungsphase erhalten die Patienten bis Woche 110 die Studienmedikation (Sparsentan oder Irbesartan). Im Anschluss folgt eine vierwöchige doppel-Phase, in der die Studienteilnehmer keine Studienmedikation erhalten und zu ihrer ursprünglichen Behandlung vor der Studie zurückwechseln. Bei Teilnahme an der OLE-Phase erhalten die Studienteilnehmer Sparsentan.

Evidenzstufe und Verzerrungspotenzial

Bei der Studie PROTECT handelt es sich um eine Studie der Evidenzstufe Ib „randomisierte Studien“. Die Ableitung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Sparsentan erfolgte auf Basis der entsprechenden Studiendokumente (6, 9). Die Studie wurde anhand etablierter Standards dargestellt und im Hinblick auf ihre Planungs-, Durchführungs- und Auswertungsqualität beurteilt.

Das Verzerrungspotenzial wurde anhand der Cochrane-Kriterien beurteilt und aufgrund des offenen Studiendesigns auf Studienebene als potenziell niedrig verzerrt eingestuft (Anhang 4-F).

Vergleichstherapie und Endpunkte

Die Studie PROTECT zeigt die Wirksamkeit und Sicherheit von Sparsentan im Vergleich zur aktiven Kontrolle Irbesartan in der maximal tolerierbaren Dosis bei erwachsenen Patienten (≥ 18 Jahre) mit primärer IgAN, die trotz Behandlung mit einer stabilen, maximal tolerierbaren Dosis eines ACE-Hemmers und/oder ARB, eine persistierende Proteinurie und ein hohes Risiko für die Progression der Erkrankung aufweisen. Die Dosis des ACE-Hemmers und/oder ARB entspricht dabei mindestens der Hälfte der Tageshöchstdosis. Der Nachweis der IgAN erfolgt anhand einer Biopsie. Die Urin-Proteinausscheidung soll zum Screeningzeitpunkt bei $\geq 1,0$ g/Tag liegen.

Zur Ableitung des medizinischen Zusatznutzens von Sparsentan wird die gesamte Studienpopulation der Studie PROTECT herangezogen. Die Ergebnisse der Studie PROTECT können aufgrund der vergleichbaren Patientencharakteristika auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden. Die in der Studie PROTECT untersuchte Studienpopulation entspricht der Population gemäß Zulassung (Zielpopulation).

Die Quantifizierung des medizinischen Zusatznutzens von Sparsentan erfolgt auf Basis von Endpunkten der Nutzendimension Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Sicherheit, wobei Todesfälle im Rahmen der Sicherheitsanalysen erhoben und in der Nutzendimension Sicherheit dargestellt werden. Die Erhebungs-, Mess- und Bewertungsinstrumente der jeweiligen Endpunkte sind dabei als valide und patientenrelevant einzustufen (Abschnitt 4.2.5.2).

In der Gesamtschau haben aufgrund der Evidenzstufe, Studienqualität und Validität der Endpunkte der Studie PROTECT die erbrachten Nachweise zur Quantifizierung des medizinischen Zusatznutzens von Sparsentan eine hohe Validität und Aussagekraft.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Da es sich bei Sparsentan um ein Arzneimittel für eine seltene Erkrankung handelt, gilt der medizinische Zusatznutzen von Sparsentan 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) durch die Zulassung als belegt. Die Quantifizierung des medizinischen Zusatznutzens von Sparsentan basiert auf der Zulassungsstudie PROTECT.

Die Studienpopulation der Studie PROTECT entspricht der Population gemäß Zulassung (Zielpopulation). Die nachfolgend dargestellten Endpunktergebnisse der Studie PROTECT zur Wirksamkeit und Sicherheit von Sparsentan sind somit geeignet für die Ableitung von Zusatznutzenaussagen (Tabelle 4-107). Die Wahrscheinlichkeit des medizinischen Zusatznutzens wird aufgrund der hohen qualitativen Ergebnissicherheit der Studie PROTECT als Hinweis eingestuft.

Tabelle 4-107: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des medizinischen Zusatznutzens auf Endpunktebene der Studie PROTECT

Endpunkt	Sparsentan	Irbesartan	Sparsentan vs. Irbesartan Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert	Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens
Mortalität				
Todesfälle wurden in der Studie PROTECT im Rahmen der Sicherheitsanalysen erhoben.				
Morbidität				
Veränderung der Nierenfunktion, gemessen anhand der Proteinurie				
Prozentuale Veränderung der UP/C-Ratio von Baseline bis Woche 110	Geometrischer LS-Mean [95 %-KI] = -41,98 [-47,66; -35,68]	Geometrischer LS-Mean [95 %-KI] = -7,70 [-17,18; 2,86]	Δ LS-Mean-Ratio [95 %-KI] = 0,629 [0,541; 0,730] p < 0,001	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
Mittlere Veränderung der Urin-Protein-ausscheidung von Baseline bis Woche 110	LS-Mean (SE) = -0,70 (0,10) [-0,90; -0,49]	LS-Mean (SE) = 0,07 (0,11) [-0,14; 0,29]	Δ LS-Mean (SE) = -0,77 (0,15) [-1,07; -0,47] p < 0,001 Hedges'g = -0,48 [-0,70; -0,25]	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
Anteil an Patienten mit Erreichen einer kompletten Remission zu Woche 110	n/N (%) = 26/169 ^a (15,4)	n/N (%) = 5/150 ^a (3,3)	RR = 4,615 [1,818; 11,715] p < 0,001	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Veränderung der Nierenfunktion, gemessen anhand der eGFR				
Änderungsrate der eGFR nach akuter Wirkung der randomisierten Therapie (chronische Veränderung) während der Behandlungsphase	LS-Mean (SE) = -2,90 (0,43) [-3,74; -2,06]	LS-Mean (SE) = -4,22 (0,44) [-5,08; -3,36]	Δ LS-Mean (SE) = 1,32 (0,61) [0,11; 2,52] p = 0,032	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
Progression der Nierenerkrankung				
Während der doppelt-verblindeten, aktiv-kontrollierten Behandlungsphase der Studie PROTECT sind keine statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschiede bezüglich des Anteils an Patienten, die eine bestätigte 40 %-ige Reduktion der eGFR, ESRD oder Tod erreichen (gesamt und Einzelkomponenten), zwischen den Behandlungsarmen aufgetreten.				
Zeit bis zum Erreichen eines CKD-Stadiums 4 oder 5 während der Behandlungsphase	n/N (%) = 47/202 (23,3)	n/N (%) = 65/202 (32,2)	HR = 0,666 [0,458; 0,971] 0,034	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen

Endpunkt	Sparsentan	Irbesartan	Sparsentan vs. Irbesartan Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert	Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens
Systemisch immunsuppressive Therapie				
Anteil an Patienten, die eine systemische immunsuppressive Therapie (renale Indikation) während der Behandlungsphase benötigen	n/N (%) = 6/202 (3,0)	n/N (%) = 16/202 (7,9)	RR = 0,375 [0,150; 0,939] p = 0,046	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
Hospitalisierungen				
Während der doppelt-verblindeten, aktiv-kontrollierten Behandlungsphase der Studie PROTECT sind keine statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschiede bezüglich des Anteils an Patienten mit Hospitalisierungen (jegliche sowie nierenbedingt) zwischen den Behandlungsarmen aufgetreten.				
Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes, gemessen anhand der EQ-5D VAS				
Während der doppelt-verblindeten, aktiv-kontrollierten Behandlungsphase der Studie PROTECT sind keine statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschiede bezüglich der klinisch relevanten Verbesserung sowie Verschlechterung der Skalenspannweite der EQ-5D VAS (≥ 15 Punkte) zwischen den Behandlungsarmen aufgetreten.				
Gesamtfazit zur Morbidität				Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Gesundheitsbezogene Lebensqualität				
Veränderung der krankheitsspezifischen Lebensqualität, gemessen anhand des KDQOL-36 Fragebogens^a				
Klinisch relevante Verbesserung des KDQOL-36 Fragebogens ^b				
Mentale Subskala des SF-12 (MCS) (≥ 9 Punkte) während der Behandlungsphase	n/N (%) = 51/202 (25,2)	n/N (%) = 25/202 (12,4)	HR = 1,898 [1,170; 3,078] p = 0,009	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen ^c
Klinisch relevante Verschlechterung des KDQOL-36 Fragebogens ^b				
Krankheitslast durch die Nierenerkrankung (≥ 15 Punkte) während der Behandlungsphase	n/N (%) = 49/202 (24,3)	n/N (%) = 65/202 (32,2)	HR = 0,661 [0,453; 0,963] p = 0,031	Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen ^c
Gesamtfazit zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität				Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen^c

Endpunkt	Sparsentan	Irbesartan	Sparsentan vs. Irbesartan Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert	Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens	
Verträglichkeit^d					
UE (Gesamtraten)					
Während der doppelt-verblindeten Studienphase der Studie PROTECT sind keine statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschiede bezüglich der UE (Gesamtraten) zwischen den Behandlungsarmen aufgetreten.					
UE (Gesamtraten ohne krankheitsbezogene UE)					
Während der doppelt-verblindeten Studienphase der Studie PROTECT sind keine statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschiede bezüglich der UE (Gesamtraten ohne krankheitsbezogene UE) zwischen den Behandlungsarmen aufgetreten.					
Jegliche UE auf Ebene der SOC und PT mit einer Inzidenz ≥ 10 %^e					
SOC: Erkrankungen des Nervensystems					
PT: Schwindelgefühl	n/N (%) = 30/202 (14,9)	n/N (%) = 13/202 (6,4)	RR = 2,308 [1,240; 4,294] p = 0,009	Zusatznutzen nicht belegt	
SOC: Gefäßerkrankungen					
PT: Hypotonie	n/N (%) = 26/202 (12,9)	n/N (%) = 8/202 (4,0)	RR = 3,250 [1,508; 7,006] p = 0,002		
Schwere UE auf Ebene der SOC und PT mit einer Inzidenz ≥ 5 %					
Für schwere UE nach SOC und PT mit einer Inzidenz ≥ 5 % in mindestens einem Studienarm wurden keine SOC-/PT-Kombinationen mit ausreichend hoher Inzidenz gefunden.					
SUE auf Ebene der SOC und PT mit einer Inzidenz ≥ 5 %					
Während der doppelt-verblindeten Studienphase der Studie PROTECT sind keine statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschiede bezüglich SUE nach SOC und PT zwischen den Behandlungsarmen aufgetreten.					
UE von besonderem Interesse^f					
Hypotonie-assoziierte UE					
Jegliche UE	n/N (%) = 58/202 (28,7)	n/N (%) = 25/202 (12,4)	RR = 2,320 [1,515; 3,554] p < 0,001		
Nicht schwere UE	n/N (%) = 57/202 (28,2)	n/N (%) = 25/202 (12,4)	RR = 2,280 [1,486; 3,497] p < 0,001		
Weitere UE von Interesse					
Während der doppelt-verblindeten Studienphase der Studie PROTECT sind keine statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschiede bezüglich der weiteren UE von Interesse zwischen den Behandlungsarmen aufgetreten.					

Endpunkt	Sparsentan	Irbesartan	Sparsentan vs. Irbesartan Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert	Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens
<p>Behandlungsphase: Umfasst den Zeitraum von Baseline bis zum Ende der doppelt-verblindeten, aktiv-kontrollierten Phase in Woche 110.</p> <p>a: Anzahl der auswertbaren Werte.</p> <p>b: Für die Ableitung des medizinischen Zusatznutzens werden für die Zeit bis zur Verbesserung sowie Verschlechterung der Skalenspannweite des KDQOL 36 um ≥ 15 % nur die Subskalen herangezogen, bei denen ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen beobachtet wurde.</p> <p>c: Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials des Endpunktes Veränderung der krankheitsspezifischen Lebensqualität, gemessen anhand des KDQOL-36 Fragebogens kann lediglich ein Anhaltspunkt abgeleitet werden.</p> <p>d: Die UE wurden kontinuierlich ab dem Zeitpunkt der unterschriebenen Einverständniserklärung bis zum Ende der doppelt-verblindeten Studienphase in Woche 114 dokumentiert.</p> <p>e: Für die Ableitung des medizinischen Zusatznutzens werden UE nach SOC und PT herangezogen, bei denen ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen beobachtet wurde.</p> <p>f: Für die Ableitung des medizinischen Zusatznutzens werden die UE von besonderem Interesse nach Schweregrad herangezogen, bei denen ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen beobachtet wurde.</p> <p>Quelle: (6)</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>				

Mortalität

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

Morbidität

Veränderung der Nierenfunktion, gemessen anhand der Proteinurie

Die prozentuale Veränderung der UP/C-Ratio zeigte eine Veränderung von -41,98 % im Sparsentan-Arm und von -7,70 % im Irbesartan-Arm zu Woche 110. Unter Sparsentan kam es im Vergleich zu Irbesartan zu einer statistisch signifikant stärkeren Abnahme der UP/C-Ratio (Δ LS-Mean-Ratio = 0,629 [0,541; 0,730]; $p < 0,001$).

Die mittlere Veränderung der Urin-Proteinausscheidung zeigte eine Veränderung von -0,70 g/Tag ($\pm 0,10$ g/Tag) im Sparsentan-Arm und von 0,07 g/Tag ($\pm 0,11$ g/Tag) im Irbesartan-Arm zu Woche 110. Unter Sparsentan konnte die Urin-Proteinausscheidung im Vergleich zu Irbesartan statistisch signifikant reduziert werden (Δ LS-Mean = 0,77 g/Tag [-1,07; -0,47]; $p < 0,001$; Hedges' g = -0,48 [-0,70; -0,25]).

Eine komplette Remission (Urin-Proteinausscheidung $< 0,3$ g/Tag) erzielten zu Woche 110 15,4 % im Sparsentan-Arm und lediglich 3,3 % der Patienten im Irbesartan-Arm. Beim Vergleich der Studienarme ergab sich für das RR ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Sparsentan (RR = 4,615 [1,818; 11,715]; $p < 0,001$).

Veränderung der Nierenfunktion, gemessen anhand der eGFR

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

Erreichen eines CKD-Stadiums 4 oder 5

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

Systemische immunsuppressive Therapie

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

Fazit Morbidität

Die IgAN ist eine progrediente Erkrankung, die in Regel in eine terminale Niereninsuffizienz mündet. Aufgrund des Verlustes der Nierenfunktion besteht im fortgeschrittenen Stadium die Notwendigkeit für eine Nierenersatztherapie in Form von Dialysepflicht oder Nierentransplantation (12). Das zentrale Therapieziel bei der Behandlung von Patienten mit IgAN ist die Verlangsamung der Krankheitsprogression durch die Verringerung der Proteinurie und den Erhalt der Nierenfunktion (13).

Die Proteinurie ist neben der eGFR einer der beiden wichtigsten Parameter zur Untersuchung der Nierenfunktion bei glomerulären Erkrankungen, da es den am meisten anerkannten und untersuchten Risikofaktor für das Fortschreiten zu einer terminalen Niereninsuffizienz bei IgAN-Patienten darstellt (13, 14). Eine anhaltende Proteinurie von $> 1 \text{ g/Tag}$ wurde auf Basis von Registerdaten als stärkster Prädiktor für das Fortschreiten der Nierenerkrankung und die Entwicklung einer terminalen Niereninsuffizienz identifiziert (15). Je niedriger die Urin-Proteinausscheidung ist, desto geringer ist die Progressionsrate. Unter Sparsentan erreichten mehr Patienten eine partielle Remission (Urin-Proteinausscheidung $< 1 \text{ g/Tag}$) zu Woche 110 im Vergleich zu Irbesartan (49,7 % vs. 23,3 %). Auch der Anteil an Patienten mit einer kompletten Remission (Urin-Proteinausscheidung $< 0,3 \text{ g/Tag}$) zu Woche 110 war unter Sparsentan höher (15,4 % vs. 3,3 %). Zudem war auch die Zeit bis zum erstmaligen Erreichen

einer Remission unter Sparsentan kürzer. Unterstützt wird der Vorteil der Wirksamkeit von Sparsentan auf die Proteinurie durch die höhere prozentuale Abnahme der UP/C-Ratio sowie die geringere Urin-Proteinausscheidung zu Woche 110.

Neben der Proteinurie ist die eGFR ein klinisch anerkannter und etablierter Parameter zur Bestimmung der Nierenfunktion. Die Abnahme der eGFR ist direkt mit einem Verlust der Nierenfunktion assoziiert (16). Der unter Sparsentan erreichte langsamere Verlust der eGFR zeigt das nephroprotektive Potenzial von Sparsentan. Gestützt wird der positive Einfluss von Sparsentan auf die Nierenfunktion auch durch die statistisch signifikant geringere Abnahme der mittleren Veränderung der eGFR. Unter Sparsentan wird die Verlangsamung der Krankheitsprogression als zentrales Therapieziel bei der Behandlung von Patienten mit IgAN erreicht. Ausgehend von der mittleren eGFR im Sparsentan-Arm von $56,78 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ($\pm 24,33 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) lässt sich das Erreichen des patientenrelevanten CKD-Stadium 4 ($\text{eGFR} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) nach Behandlungsstart bei einer linearen annualisierten Änderungsrate von $-2,90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ($\pm 0,43 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) unter Sparsentan auf neun Jahre projizieren, während dieser Status unter Irbesartan (annualisierte Änderungsrate: $-4,22 \pm 0,44 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) bereits nach sechs Jahren erreicht wird.

Auch das CKD-Stadium 5 ($\text{eGFR} < 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) wird unter Sparsentan später erreicht als unter Irbesartan (ca. 14,5 Jahre vs. 10 Jahre). Die im vorliegenden Dossier dargestellten Analysen zur Zeit bis zum Erreichen eines CKD-Stadiums 4 oder 5 unterstützen diesen Behandlungsvorteil durch Sparsentan. Patienten unter Sparsentan erreichen im Vergleich zu Patienten unter Irbesartan später das CKD-Stadium 4 oder 5.

Insgesamt kann gezeigt werden, dass Sparsentan durch den positiven Einfluss auf die Proteinurie und Nierenfunktion eine deutlichere Verbesserung des therapielevanten Nutzens gegenüber Irbesartan besitzt.

Unter Sparsentan benötigten zudem weniger Patienten eine renal bedingte, systemische immunsuppressive Therapie und auch die Zeit bis zum Beginn dieser Therapie war unter Sparsentan länger als unter Irbesartan. Immunsuppressiva gelten als die zuletzt in Betracht zu ziehende Behandlungsoption für IgAN-Patienten und sind nur für Patienten indiziert, die trotz maximaler supportiver Behandlung ein hohes Risiko einer Progression aufweisen (13). Die geringere Verwendung von Immunsuppressiva bei Sparsentan behandelten Patienten deuten zusätzlich auf den positiven Einfluss auf die Nierenfunktion hin, da das Risiko für eine Progression der Erkrankung deutlich verringert wird. Für viele Patientengruppen ist laut Fachgesellschaft von einer Immunsuppression gänzlich abzuraten und nur unter starken Vorsichtsmaßnahmen anzuwenden (13).

Für die Nutzendimension Morbidität ergibt sich in der Gesamtschau ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Sparsentan gegenüber Irbesartan.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Veränderung der krankheitsspezifischen Lebensqualität, gemessen anhand des KDQOL-36 Fragebogens

Hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigte sich unter Sparsentan ein statistisch signifikanter Vorteil in Bezug auf die klinisch relevante Verbesserung der mentalen Subskala MCS der SF-12, gemessen anhand des KDQOL-36 Fragebogens, während der Behandlungsphase. Unter Sparsentan erreichten 25,2 % der Patienten eine klinisch relevante Verbesserung (MID \geq 9 Punkte) im Vergleich zu lediglich 12,4 % der Patienten unter Irbesartan (HR): 1,898 [1,170; 3,078]; $p = 0,009$).

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

Für die restlichen Subskalen des KDQOL-36 wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen während der Behandlungsphase festgestellt. Insgesamt zeigen die Mittelwerte für Sparsentan im Studienverlauf eine annähernd konstante gesundheitsbezogene Lebensqualität bzw. teilweise eine Verbesserung (Anhang 4-G).

Fazit gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die primäre IgAN ist eine progrediente Erkrankung, die eine signifikante Ursache für die CKD darstellt und in der Regel in eine terminale Niereninsuffizienz mündet. Ein wesentliches Therapieziel ist aus diesem Grund der Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität durch eine langsamere Progression der Erkrankung.

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

Insgesamt kann für die gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen anhand des KDQOL-36 Fragebogens, ein **Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Sparsentan gegenüber Irbesartan abgeleitet werden.

Verträglichkeit

Für die Gesamtraten der UE ergaben sich keine statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Unter Sparsentan trat kein Todesfall auf. Im Irbesartan-Arm ist in diesem Zeitraum hingegen ein Patient verstorben.

Auch bei der Betrachtung der Gesamtraten ohne krankheitsbezogene UE (Definition Abschnitt 4.2.5.2.2.4) ergaben sich keine statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

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

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

Fazit Verträglichkeit

In der Gesamtschau zeigt die Studie PROTECT für die Vielzahl der Verträglichkeitsendpunkte keinen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen während der doppelt-verblindeten 114-wöchigen Studienphase. Die in der Studie PROTECT ermittelten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen fokussieren sich auf Hypotonie und Schwindelgefühl der Kategorie jegliche UE, von denen die meisten der Kategorie nicht schwere UE zuzuordnen sind. Bei keinem der Patienten führte das Schwindelgefühl zu einem Behandlungsabbruch. Aufgrund der Hypotonie haben zwei Patienten die Behandlung abgebrochen. Das Auftreten von Hypotonie unter Behandlung mit Sparsentan ist eine bekannte Nebenwirkung, die unter anderem in der Inhibition des RAAS begründet ist und in der Fachinformation aufgeführt wird (1). Grundsätzlich schließt das Auftreten der Hypotonie die Behandlung mit Sparsentan jedoch nicht aus. Das Weglassen oder die Anpassung der Antihypertensiva bzw. eine Dosisreduktion oder -unterbrechung von Sparsentan ist abzuwägen (1).

Insgesamt zeichnet sich Sparsentan durch ein gutes Verträglichkeitsprofil aus. Die bekannten Nebenwirkungen traten mit überwiegend geringem Schweregrad auf. Die beobachteten Nachteile von Sparsentan in Bezug auf das Schwindelgefühl und Hypotonie können gut behandelt werden. Zudem zeigen die Auswertungen zur Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustands (gemessen anhand der EQ-5D VAS) und der Veränderung der krankheitsspezifischen Lebensqualität (gemessen anhand des KDQOL-36 Fragebogens), dass die unter Sparsentan aufgetretenen Nebenwirkungen nicht zu einer Beeinträchtigung der Lebensqualität führen. Für die Nutzendimension Verträglichkeit ist der **Zusatznutzen** von Sparsentan gegenüber Irbesartan **nicht belegt**.

Schlussfolgerung zum medizinischen Zusatznutzen

Die IgAN ist eine Immunkomplex-vermittelte Entzündung der kleinsten Filtrationseinheit der Niere, die eine bedeutende Ursache für die CKD ist. Bei einem großen Teil der Patienten führt die Erkrankung letzten Endes zu einer terminalen Niereninsuffizienz, bei der ein Ersatz der Nierentätigkeit in Form der Dialyse oder sogar eine Nierentransplantation die letzte Behandlungsmöglichkeit darstellt (12, 13, 17).

Die Therapieoptionen für Patienten mit IgAN sind sehr eingeschränkt. Als nahezu einzige Therapieoption steht die immunsuppressive Therapie mit Glucocorticoiden bereit, die jedoch als die zuletzt in Betracht zu ziehende Behandlungsoption für IgAN-Patienten gilt und ausschließlich für Patienten indiziert ist, die trotz maximaler supportiver Behandlung ein hohes Progressionsrisiko aufweisen (13). Bisher gibt es keine zugelassenen nicht-immunsuppressiven Medikamente, welche die Proteinurie bei IgAN-Patienten wirksam senken und somit antientzündlich und antiproliferativ auf die Zellen des Glomerulus wirken und dadurch das Fortschreiten der Erkrankung verlangsamen oder gar verhindern. Supportiv werden ACE-Hemmer oder ARB, wie Irbesartan, zur RAAS-Blockade in der maximal tolerierbaren Dosis bei IgAN-Patienten mit einer Proteinurie von $> 0,5$ g/Tag empfohlen (13, 18). Die letzte Möglichkeit für die Patienten ist laut KDIGO das Angebot der Teilnahme an klinischen Studien (13, 19). Dies verdeutlicht den hohen therapeutischen Bedarf bei Patienten mit IgAN.

Im Gegensatz zu den derzeitigen Therapieansätzen kombiniert Sparsentan als neuartiger DEARA die klinisch etablierte RAAS-Blockade mit der ET_AR-Blockade.

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

Die positiven Aspekte der Behandlung mit Sparsentan spiegeln sich auch in der hohen Teilnahme an der optionalen OLE-Phase wider. Von den 327 Studienteilnehmern, die für die OLE-Phase geeignet waren, haben sich insgesamt 86,5 % der Studienteilnehmer für eine Fortsetzung der Behandlung mit Sparsentan entschieden. Hierbei sind auch die Studienteilnehmer eingeschlossen, die in der doppelt-verblindeten, aktiv-kontrollierten Behandlungsphase, Irbesartan erhielten.

Die Einführung von Sparsentan ist eine relevante Verbesserung der Therapie von Erwachsenen mit primärer IgAN mit einer Ausscheidung von Eiweiß im Urin von $\geq 1,0$ g/Tag (oder einem Protein/Kreatinin-Quotienten im Urin von $\geq 0,75$ g/g).

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

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-108: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
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)	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend, es wurden keine indirekten Vergleiche vorgelegt.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Nicht zutreffend, es wurde eine randomisierte klinische Studie herangezogen.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend, es liegen Daten zu patientenrelevanten Endpunkten vor.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹⁷, Molenberghs 2010¹⁸). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

¹⁷ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

¹⁸ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006¹⁹) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006²⁰) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend, es werden keine Surrogatendpunkte herangezogen.

¹⁹ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

²⁰ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument 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. G-BA (Gemeinsamer Bundesausschuss). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008; veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009; in Kraft getreten am 1. April 2009; zuletzt geändert durch den Beschluss vom 19. Oktober 2023; veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 19.02.2024 B4; in Kraft getreten am 20. Februar 2024. 2024.
5. 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.
6. Vifor Pharma Deutschland GmbH. Statistische Nachberechnungen zur Studie PROTECT. 2024.
7. 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 Protocol Amendment 6 (15.11.2022). 2022.
8. 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). Interim Clinical Study Report (30.12.2021). 2021.
9. 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.
10. 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. Statistical Analysis Plan Version 3.0 (06.04.2021). 2021.
11. Heerspink HJL, Radhakrishnan J, Alpers CE, Barratt J, Bieler S, Diva U, et al. Sparsentan in patients with IgA nephropathy: a prespecified interim analysis from a randomised, double-blind, active-controlled clinical trial. *Lancet*. 2023;401(10388):1584-1594.
12. Sommerer C. IgA-Nephropathie: Pathogenese, Klinik und Therapie. *Hessisches Ärzteblatt*. 2020;6:340-346.

13. 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.
14. Thompson A, Carroll K, A. Inker L, Floege J, Perkovic V, Boyer-Suavet S, et al. Proteinuria Reduction as a Surrogate End Point in Trials of IgA Nephropathy. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2019;14(3):469.
15. 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.
16. KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes). KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. 2024.
17. Yeo SC, Cheung CK, Barratt J. New insights into the pathogenesis of IgA nephropathy. *Pediatric Nephrology*. 2018;33(5):763-777.
18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. AbZ-Pharma GmbH. Fachinformation Irbesartan-CT 75 mg/150 mg/300 mg Filmtabletten (Stand: April 2019). 2019.
22. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden. Version 7.0 vom 19.09.2023. 2023.
23. 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.
24. 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.
25. EMA (European Medicines Agency). Guideline on the clinical investigation of medicinal products to prevent development/slow progression of chronic renal insufficiency. 2017.
26. G-BA (Gemeinsamer Bundesausschuss). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs.1 AM-Nutzenverordnung, Beratungsanforderung 2022-B-225. 2022.
27. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, 3rd, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Annals of Internal Medicine*. 2009;150(9):604-612.
28. Thomas C, Thomas L. Niereninsuffizienz – Bestimmung der glomerulären Funktion. *Deutsches Ärzteblatt International*. 2009;106(51-52):849-854.

29. KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) Glomerulonephritis Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. *Kidney International Supplements*. 2012;2(2):142-142.
30. 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.
31. 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.
32. 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.
33. 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.
34. G-BA (Gemeinsamer Bundesausschuss). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Dapagliflozin (Neubewertung aufgrund neuer Wissenschaftlicher Erkenntnisse (Diabetes mellitus Typ 2)) 2019.
35. G-BA (Gemeinsamer Bundesausschuss). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Dapagliflozin (Neues Anwendungsgebiet: Chronische Niereninsuffizienz). 2022.
36. G-BA (Gemeinsamer Bundesausschuss). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Belatacept. 2016.
37. G-BA (Gemeinsamer Bundesausschuss). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Nusinersen (Überschreitung 50 Mio € Grenze: Spinale Muskelatrophie) 2021.
38. G-BA (Gemeinsamer Bundesausschuss). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Tafamidis (Neubewertung eines Orphan Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro Grenze: Amyloidose bei Kardiomyopathie) 2021.
39. G-BA (Gemeinsamer Bundesausschuss). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Luspatercept (β-Thalassämie) 2021.
40. EuroQol Research Foundation. EQ-5D-5L User Guide. Basic information on how to use the EQ-5D-5L instrument. Version 3.0. 2019.
41. EuroQol Research Foundation. EQ-5D-5L: 2023. Aufgerufen am: 06.05.2024. Verfügbar unter: <https://euroqol.org/eq-5d-instruments/eq-5d-5l-about/>.

42. van Hout B, Janssen MF, Feng YS, Kohlmann T, Busschbach J, Golicki D, et al. Interim scoring for the EQ-5D-5L: mapping the EQ-5D-5L to EQ-5D-3L value sets. *Value Health*. 2012;15(5):708-715.
43. Greiner W, Claes C, Busschbach JJV, Graf von der Schulenburg JM. Validating the EQ-5D with time trade off for the German population. *The European Journal of Health Economics*. 2005;6(2):124-130.
44. Whynes DK, Group T. Correspondence between EQ-5D health state classifications and EQ VAS scores. *Health Qual Life Outcomes*. 2008;6:94.
45. G-BA (Gemeinsamer Bundesausschuss). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Lumasiran (Hyperoxalurie). 2021.
46. Peipert JD, Bentler PM, Klicko K, Hays RD. Psychometric Properties of the Kidney Disease Quality of Life 36-Item Short-Form Survey (KDQOL-36) in the United States. *American Journal of Kidney Diseases*. 2017;71(4):461-468.
47. Ware J, Jr., Kosinski M, Keller SD. A 12-Item Short-Form Health Survey: construction of scales and preliminary tests of reliability and validity. *Med Care*. 1996;34(3):220-233.
48. 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.
49. RAND and the University of Arizona. Kidney Disease and Quality of Life™ Short Form (KDQOL-SF™), German Version 1.2. 1995.
50. Maruish M. User's Manual for the SF-12v2 Health Survey (3rd ed.). Lincoln, RI: Quality Metric Incorporated. 2012.
51. Hays RD KJ, Mapes DL, Coons SJ, Amin N, Carter WB, Kamber C. Kidney Disease Quality of Life Short Form (KDQOL-SF™), Version 1.3: A Manual for Use and Scoring 1997.
52. Chao S, Yen M, Lin TC, Sung JM, Wang MC, Hung SY. Psychometric Properties of the Kidney Disease Quality of Life-36 Questionnaire (KDQOL-36). *Western Journal of Nursing Research*. 2016;38(8):1067-1082.
53. G-BA (Gemeinsamer Bundesausschuss). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Abnahme des Abschlussberichts der Institution nach § 137a SGB V (a. F.): Entwicklung eines sektorenübergreifenden Qualitätssicherungsverfahrens zur Nierenersatztherapie bei chronischem Nierenversagen. 2016.
54. G-BA (Gemeinsamer Bundesausschuss). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Etelcalcetid. 2017.
55. ClinicalTrials.gov. NCT 03762850 - A Study of the Effect and Safety of Sparsentan in the Treatment of Patients With IgA Nephropathy (PROTECT): 2024. Aufgerufen am: 21.05.2024. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03762850>.
56. EU Clinical Trials Register. 2017-004605-41 - A Randomized, Multicenter, Double-blind, Parallel-group, Active-control Study of the Efficacy and Safety of Sparsentan for the Treatment of Immunoglobulin A Nephropathy: 2024. Aufgerufen am: 24.05.2024. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004605-41.

57. WHO ICTRP (World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform). NCT03762850 - A Study of the Effect and Safety of Sparsentan in the Treatment of Patients With IgA Nephropathy: 2024. Aufgerufen am: 21.05.2024. Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/?TrialID=NCT03762850>.
58. WHO ICTRP (World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform). EUCTR2017-004605-41-GB - A Study of the Effect and Safety of Sparsentan in the Treatment of Patients With IgA Nephropathy: 2024. Aufgerufen am: 24.05.2024. Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004605-41-GB>.
59. 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.
60. Lefebvre C, Eisinga A, McDonald S, Paul N. Enhancing access to reports of randomized trials published world-wide--the contribution of EMBASE records to the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) in The Cochrane Library. *Emerging Themes in Epidemiology*. 2008;5:13.
61. Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. *Journal of the Medical Library Association*. 2006;94(4):451-455.
62. American Psychiatry Association (APA). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition* 2013.
63. Inker LA, Mondal H, Greene T, Masaschi T, Locatelli F, Schena FP, et al. Early Change in Urine Protein as a Surrogate End Point in Studies of IgA Nephropathy: An Individual-Patient Meta-analysis. *American Journal of Kidney Diseases*. 2016;68(3):392-401.
64. Schulz KF, Altman DG, Moher D, Group C. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ*. 2010;340:c332.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	07.11.2016	
Zeitsegment	1974 to 2016 November 04	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²¹] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

²¹ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials (CCTR)	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	06.05.2024	
Zeitsegment	1991 bis Datum der Suche	
Suchfilter	Es wurde kein Suchfilter verwendet.	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Sparsentan.mp.	47
2	(RE-021 or “RE 021” or RE021).mp.	8
3	(ps-433540 or ps 433540 or ps433540).mp.	2
4	„4'-[(2-Butyl-4-oxo-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-3-yl)methyl]-N-(4,5-dimethyl-3-isoxazolyl)-2'-(ethoxymethyl)-[1,1'-biphenyl]-2-sulfonamide“.mp.	0
5	254740-64-2.rn.	0
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	50
7	remove duplicates from 6	18^a
a: CCTR-Einträge ohne Duplikate aus MEDLINE und EMBASE.		

Datenbankname	MEDLINE (Ovid MEDLINEI and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions 1946 to May 03, 2024)	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	06.05.2024	
Zeitsegment	1946 bis 06.05.2024	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Cochrane 2008 ^a Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 ^b	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Sparsentan.mp.	49
2	(RE-021 or “RE 021” or RE021).mp.	5
3	(ps-433540 or ps 433540 or ps433540).mp.	0
4	„4’-[(2-Butyl-4-oxo-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-3-yl)methyl]-N-(4,5-dimethyl-3-isoxazolyl)-2’-(ethoxymethyl)-[1,1’-biphenyl]-2-sulfonamide“.mp.	2
5	254740-64-2.rn.	0
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	53
7	randomized controlled trial.pt.	612.322
8	controlled clinical trial.pt.	95.532
9	randomi#ed.ab.	768.811
10	placebo.ab.	247.961
11	clinical trials as topic.sh.	202.250
12	randomly.ab.	432.687
13	trial.ti.	308.374
14	7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13	1.645.473
15	exp animals/ not humans.sh.	5.218.254
16	14 not 15	1.517.977
17	randomized controlled trial.pt.	612.322
18	randomi#ed.mp.	1.117.794
19	placebo*.mp.	270.576
20	17 or 18 or 19	1.195.748
21	6 and 16	12
22	6 and 20	10
23	21 or 22	12
24	limit 23 to (english or german)	12
25	remove duplicates from 24	12 ^c
a : Lefebvre et al. (60)		
b: Wong et al. (61)		
c: MEDLINE-Einträge ohne Duplikate.		

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	06.05.2024	
Zeitsegment	1974 bis Datum der Suche	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 ^a	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp sparsentan/	178
2	Sparsentan.mp.	183
3	(RE-021 or “RE 021” or RE021).mp.	18
4	(ps-433540 or ps 433540 or ps433540).mp.	24
5	„4'-[(2-Butyl-4-oxo-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-3-yl)methyl]-N-(4,5-dimethyl-3-isoxazolyl)-2'-(ethoxymethyl)-[1,1'-biphenyl]-2-sulfonamide“.mp.	1
6	254740-64-2.rn.	175
7	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6	210
8	random*.tw.	2.062.599
9	placebo*.mp.	537.598
10	double-blind*.tw.	251.493
11	8 or 9 or 10	2.345.439
12	7 and 11	58
13	12 not Medline.cr.	58
14	limit 13 to (english or german)	58
15	remove duplicates from 14	49^b
a: Wong et al. (61)		
b: EMBASE-Einträge ohne Duplikate aus CCTR und MEDLINE.		

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. *clinicaltrials.gov*), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	07.11.2016
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	linagliptin OR BI 1356
Treffer	169

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister	<i>clinicaltrials.gov</i>
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	07.05.2024
Eingabeoberfläche	Advanced Search, Other Terms
Suchstrategie	Sparsentan OR RE-021 OR RE 021 OR RE021 OR ps 433540 OR ps-433540 OR ps433540 OR 4'-[(2-Butyl-4-oxo-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-3-yl)methyl]-N-(4,5-dimethyl-3-isoxazoly)-2'-(ethoxymethyl)-[1,1'-biphenyl]-2-sulfonamide OR 254740-64-2
Treffer	11

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studienregister	<i>EU Clinical Trials Register</i>
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	07.05.2024
Eingabeoberfläche	Search Term
Suchstrategie	Sparsentan OR RE-021 OR RE 021 OR RE021 OR ps 433540 OR ps-433540 OR ps433540 OR 4'-[(2-Butyl-4-oxo-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-3-yl)methyl]-N-(4,5-dimethyl-3-isoxazolyl)-2'-(ethoxymethyl)-[1,1'-biphenyl]-2-sulfonamide OR 254740-64-2
Treffer	7

Studienregister	<i>International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO)</i>
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	07.05.2024
Eingabeoberfläche	Search Term
Suchstrategie	Sparsentan OR RE-021 OR RE 021 OR RE021 OR ps 433540 OR ps-433540 OR ps433540 OR 4'-[(2-Butyl-4-oxo-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-3-yl)methyl]-N-(4,5-dimethyl-3-isoxazolyl)-2'-(ethoxymethyl)-[1,1'-biphenyl]-2-sulfonamide OR 254740-64-2
Treffer	21

Studienregister	<i>Arzneimittel-Informationssystem AMIce</i>
Internetadresse	https://portal.dimdi.de/amguifree/
Datum der Suche	13.05.2024
Eingabeoberfläche	Arzneimittelname
Suchstrategie I	Sparsentan OR RE-021 OR RE 021 OR RE021 OR ps 433540 OR ps-433540 OR ps433540 OR 4'-[(2-Butyl-4-oxo-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-3-yl)methyl]-N-(4,5-dimethyl-3-isoxazolyl)-2'-(ethoxymethyl)-[1,1'-biphenyl]-2-sulfonamide OR 254740-64-2
Treffer ^a	0
Eingabeoberfläche	Stoffname
Suchstrategie II	Sparsentan OR RE-021 OR RE 021 OR RE021 OR ps 433540 OR ps-433540 OR ps433540 OR 4'-[(2-Butyl-4-oxo-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-3-yl)methyl]-N-(4,5-dimethyl-3-isoxazolyl)-2'-(ethoxymethyl)-[1,1'-biphenyl]-2-sulfonamide OR 254740-64-2
Treffer^a	0
Gesamttreffer ^a	0
a: ohne Duplikate	

Studienregister	<i>Clinical Data</i> Suchportal der EMA
Internetadresse	https://clinicaldata.ema.europa.eu
Datum der Suche	13.05.2024
Eingabeoberfläche	Product name
Suchstrategie I	Sparsentan OR RE-021 OR RE 021 OR RE021 OR ps 433540 OR ps-433540 OR ps433540 OR 4'-[(2-Butyl-4-oxo-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-3-yl)methyl]-N-(4,5-dimethyl-3-isoxazolyl)-2'-(ethoxymethyl)-[1,1'-biphenyl]-2-sulfonamide OR 254740-64-2
Treffer^a	23
Eingabeoberfläche	Active substance name/INN
Suchstrategie II	Sparsentan OR RE-021 OR RE 021 OR RE021 OR ps 433540 OR ps-433540 OR ps433540 OR 4'-[(2-Butyl-4-oxo-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-3-yl)methyl]-N-(4,5-dimethyl-3-isoxazolyl)-2'-(ethoxymethyl)-[1,1'-biphenyl]-2-sulfonamide OR 254740-64-2
Treffer^a	57
Gesamttreffer^a	80
a: ohne Duplikate	

Studienregister	<i>Internetseite des G-BA</i>
Internetadresse	https://www.g-ba.de
Datum der Suche	13.05.2024
Eingabeoberfläche	Allgemeines Suchfeld
Suchstrategie	Sparsentan OR "RE-021" OR "RE 021" OR RE021 OR ps 433540 OR ps-433540 OR ps433540 OR 4'-[(2-Butyl-4-oxo-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-3-yl)methyl]-N-(4,5-dimethyl-3-isoxazolyl)-2'-(ethoxymethyl)-[1,1'-biphenyl]-2-sulfonamide OR 254740-64-2
Treffer^a	0
a: ohne Duplikate	

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Titel (Autor) der ausgeschlossenen Dokumente	Ausschlussgrund
1	Heerspink HJL, Radhakrishnan J, Alpers CE, Barratt J, Bieler S, Diva U, et al. Sparsentan in patients with IgA nephropathy: a prespecified interim analysis from a randomised, double-blind, active-controlled clinical trial. Lancet. 2023;401(10388):1584-1594	Duplikat

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträge auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
<i>Clinical Trials.GOV</i>			
1	NCT00635232	Ligand P. 2011 Sep 16. ClinicalTrials.gov: A Study To Evaluate The Dose-Related Efficacy and Safety of PS433540 in Subjects With Hypertension. https://clinicaltrials.gov/show/NCT00635232	Population
2	NCT00522925	Ligand P. 2011 Sep 16. ClinicalTrials.gov: A Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of PS433540 to Treat Hypertension. https://clinicaltrials.gov/show/NCT00522925	Population
3	NCT05562362	Travere Therapeutics I. 2022 Sep 30. ClinicalTrials.gov: Study to Evaluate the Pharmacokinetics of Oral Sparsentan Suspension. https://clinicaltrials.gov/show/NCT05562362	Population
4	NCT05200871	Travere Therapeutics I. 2024 Feb 21. ClinicalTrials.gov: Humanistic Burden of (FSGS) Focal Segmental Glomerulosclerosis and IgAN (Immunoglobulin A Nephropathy). https://clinicaltrials.gov/show/NCT05200871	Intervention
5	NCT05856760	Travere Therapeutics I. 2024 Feb 23. ClinicalTrials.gov: A Study to Investigate Safety and Effect of Sparsentan in Combination With SGLT2 Inhibition in Participants With IgAN. https://clinicaltrials.gov/show/NCT05856760	Studientyp
6	NCT05003986	Travere Therapeutics I. 2024 Mrz 19. ClinicalTrials.gov: Study of Sparsentan Treatment in Pediatrics With Proteinuric Glomerular Diseases. https://clinicaltrials.gov/show/NCT05003986	Population
7	NCT01613118	Travere Therapeutics I. 2024 Apr 26. ClinicalTrials.gov: Randomized, Double-Blind, Safety and Efficacy Study of RE-021 (Sparsentan) in Focal Segmental Glomerulosclerosis. https://clinicaltrials.gov/show/NCT01613118	Population
8	NCT03493685	Travere Therapeutics I. 2024 Apr 30. ClinicalTrials.gov: Study of Sparsentan in Patients With Primary Focal Segmental Glomerulosclerosis (FSGS). https://clinicaltrials.gov/show/NCT03493685	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
9	NCT05630612	University of Edinburgh Travere Therapeutics I. 2023 Jan 27. ClinicalTrials.gov: ETA and AT1 Antagonism in ANCA-vasculitis (SPARVASC). https://clinicaltrials.gov/show/NCT05630612	Population
10	NCT04663204	University of Leicester Travere Therapeutics I. 2023 Okt 24. ClinicalTrials.gov: A Study of the Safety and Activity of Sparsentan for the Treatment of Incident Patients With Immunoglobulin A Nephropathy. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04663204	Intervention
<i>EU Clinical Trials Register</i>			
11	2020-002282-33	Charité - Univ. 2020 Okt 1. ClinicalTrialsRegister.eu: Effect of anticoagulation therapy on clinical outcomes in COVID-19 (COVID-PREVENT). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002282-33	Population
12	2016-005141-23	Retrophin I. 2018 Sep 18. ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomized, Multicenter, Double-blind, Parallel, Active-control Study of the Effects of Sparsentan, a Dual Endothelin Receptor and Angiotensin Receptor Blocker, on Renal Outcomes in Patients with. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-005141-23	Population
13	2014-002358-38	Travere Therapeutics I. 2015 Apr 28. ClinicalTrialsRegister.eu: PROTOCOL RET-D-001: EFFICACY AND SAFETY OF SPARSENTAN (RE-021), A DUAL ENDOTHELIN RECEPTOR AND ANGIOTENSIN RECEPTOR BLOCKER, IN PATIENTS WITH FOCAL SEGMENTAL GLOMERULOSCLEROSIS (FSGS): A RANDOMIZED. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002358-38	Population
14	2021-000621-27	Travere Therapeutics I. 2022 Okt 20. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 2, Open-Label, Single-Arm, Cohort Study to Evaluate the Safety, Efficacy, and Pharmacokinetics of Sparsentan Treatment in Pediatric Subjects with Selected Proteinuric Glomerular Diseases (E.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000621-27	Population
15	2010-023880-17	University of Leeds. 2011 Mrz 31. ClinicalTrialsRegister.eu: SWITCH: Randomised-controlled trial of switching to alternative tumour-necrosis factor (TNF)-blocking drugs or abatacept or rituximab in patients with rheumatoid arthritis who have failed an initia.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023880-17	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
16	2018-002012-27	University of Leicester. 2019 Dez 9. ClinicalTrialsRegister.eu: A Single Centre, Open-label, Single-group Exploratory Study of the Safety and Activity of Sparsentan for the Treatment of Incident Patients with Immunoglobulin A Nephropathy. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002012-27	Intervention
<i>International Clinical Trials Registry Platform (WHO)</i>			
17	NL-OMON23830	Galleon Pharmaceuticals Inc.. 2024 Feb 28. WHO ICTRP: Two-part, Repeated Stepped Infusion Dose Study of the PD of GAL-021 and Opioids. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON23830	Intervention
18	ISRCTN13765566	Hamad Bin Khalifa University. 2022 Nov 7. WHO ICTRP: Behavioral changes in people living with diabetes using a mHealth application. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN13765566	Population
19	NCT03776123	Ipsen. 2024 Apr 8. WHO ICTRP: Post-marketing Surveillance on the Safety of Cabometyx™ in Korean Patients. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03776123	Intervention
20	NCT00635232	Ligand P. 2017 Okt 19. WHO ICTRP: A Study To Evaluate The Dose-Related Efficacy and Safety of PS433540 in Subjects With Hypertension. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00635232	Population
21	NCT00522925	Ligand P. 2017 Okt 19. WHO ICTRP: A Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of PS433540 to Treat Hypertension. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00522925	Population
22	NCT01622738	Retrophin I. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: A Study of RE-021 in Patients With Focal Segmental Glomerulosclerosis. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01622738	Population
23	EUCTR2016-005141-23-ES	Retrophin I. 2018 Okt 10. WHO ICTRP: Effectiveness and Safety of Sparsentan as treatment for Primary Focal Segmental Glomerulosclerosis (FSGS). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-005141-23-ES	Population
24	EUCTR2021-000621-27-ES	Traverse Therapeutics I. 2021 Okt 18. WHO ICTRP: Safety, efficacy and pharmacokinetics of sparsentan in pediatric subjects with selected kidney diseases. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-000621-27-ES	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
25	EUCTR2014-002358-38-CZ	Travere Therapeutics I. 2022 Mai 9. WHO ICTRP: PROTOCOL RET-D-001: EFFICACY AND SAFETY OF SPARSENTAN (RE-021), A DUAL ENDOTHELIN RECEPTOR AND ANGIOTENSIN RECEPTOR BLOCKER, IN PATIENTS WITH FOCAL SEGMENTAL GLOMERULOSCLEROSIS (FSGS): A RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, ACTIVE-CONTROL, DOSE-ESCALATION STUDY. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-002358-38-CZ	Population
26	NCT05562362	Travere Therapeutics I. 2022 Okt 10. WHO ICTRP: Study to Evaluate the Pharmacokinetics of Oral Sparsentan Suspension. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05562362	Population
27	EUCTR2021-000621-27-PL	Travere Therapeutics I. 2023 Aug 28. WHO ICTRP: Safety, efficacy and pharmacokinetics of sparsentan in pediatric subjects with selected kidney diseases. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-000621-27-PL	Population
28	NCT03493685	Travere Therapeutics I. 2023 Nov 27. WHO ICTRP: Study of Sparsentan in Patients With Primary Focal Segmental Glomerulosclerosis (FSGS). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03493685	Population
29	NCT05856760	Travere Therapeutics I. 2024 Mrz 4. WHO ICTRP: A Study to Investigate Safety and Effect of Sparsentan in Combination With SGLT2 Inhibition in Participants With IgAN. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05856760	Studientyp
30	NCT05200871	Travere Therapeutics I. 2024 Mrz 4. WHO ICTRP: Humanistic Burden of (FSGS) Focal Segmental Glomerulosclerosis and IgAN (Immunoglobulin A Nephropathy). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05200871	Intervention
31	NCT05003986	Travere Therapeutics I. 2024 Mrz 25. WHO ICTRP: Study of Sparsentan Treatment in Pediatrics With Proteinuric Glomerular Diseases. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05003986	Population
32	NCT01613118	Travere Therapeutics I. 2024 Apr 29. WHO ICTRP: Randomized, Double-Blind, Safety and Efficacy Study of RE-021 (Sparsentan) in Focal Segmental Glomerulosclerosis. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01613118	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
33	NCT05630612	University of Edinburgh. 2023 Feb 6. WHO ICTRP: ETA and AT1 Antagonism in ANCA-vasculitis (SPARVASC). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05630612	Population
34	NCT04663204	University of Leicester. 2023 Nov 6. WHO ICTRP: A Study of the Safety and Activity of Sparsentan for the Treatment of Incident Patients With Immunoglobulin A Nephropathy. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04663204	Intervention
35	EUCTR2018-002012-27-GB	University of Leicester. 2024 Mrz 26. WHO ICTRP: Testing the Safety and Activity of Sparsentan in the Treatment of Patients with IgA Nephropathy. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002012-27-GB	Intervention
Bedeutung des jeweils aufgelisteten Datums: <i>Clinical Trials.GOV: Last Update Posted</i> <i>EU Clinical Trials Register: Start Date</i> <i>International Clinical Trials Registry Platform WHO: Last refreshed on</i>			

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-109 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-109 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-109 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie PROTECT

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Zielsetzung – doppelt-verblindete Studienphase</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bewertung der Wirksamkeit von Sparsentan auf die Proteinurie und den Erhalt der Nierenfunktion im Vergleich zu dem ARB Irbesartan bei Patienten mit IgAN. • Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit von Sparsentan durch doppelt-verblindete Überwachung von Sicherheitsendpunkten. <p>Zielsetzung – OLE-Phase</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bewertung der langfristigen Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit einer Open Label Behandlung mit Sparsentan bei Patienten mit IgAN. <p>Zielsetzung – Sparsentan in Kombination mit einem Natrium-Glucose-Cotransporter (Sodium-Glucose Linked Transporter, SGLT2)-Inhibitor-Substudie</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bewertung der Sicherheit und Wirksamkeit eines SGLT2-Inhibitors in Kombination mit Sparsentan auf die Proteinurie im Vergleich zu einer Monotherapie mit Sparsentan bei Patienten mit IgAN. <p>Auf eine detaillierte Beschreibung der Substudie wird im Folgenden verzichtet, und die Substudie keine Relevanz für das vorliegende Dossier besitzt.</p> <p>Hypothese</p> <p>Die Studie wird als positiv bewertet, wenn die Nullhypothese (kein Behandlungsunterschied in der Analyse des primären Wirksamkeitsendpunkts mittlere Veränderung der UP/C-Ratio zu Woche 36 von Baseline), zugunsten der Alternative verworfen wird (Behandlungsunterschied beim primären Wirksamkeitsendpunkt).</p> <p>Wenn die Analyse des primären Wirksamkeitsendpunkts einen zweiseitigen p-Wert < 0,05 erreicht, werden die zentralen sekundären Endpunkte überprüft.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><u>Außerhalb der USA:</u></p> <p>Zum Zeitpunkt der Analyse des primären Wirksamkeitsendpunkts wird der zentrale sekundäre Endpunkt, Änderungsrate der eGFR über 6 bis 58 Wochen, formell auf dem zweiseitigen alpha-Niveau von 1 % überprüft.</p> <p>Die nachfolgenden zentralen sekundären Endpunktanalysen der Änderungsrate der eGFR über 6 bis 110 Wochen und Änderungsrate der eGFR über 110 Wochen nach Beginn der randomisierten Therapie werden sequenziell getestet und auf dem zweiseitigen alpha-Niveau von 4 % bewertet, wenn die Analyse der Änderungsrate der eGFR über 6 bis 58 Wochen $p < 0,01$ nicht erreicht; andernfalls werden die nachfolgenden zentralen sekundären Endpunktanalysen auf dem zweiseitigen alpha-Niveau von 5 % bewertet.</p> <p><u>USA:</u></p> <p>Zum Zeitpunkt der Analyse des primären Wirksamkeitsendpunkts werden keine formellen Tests für den Endpunkt der Veränderungsrate der eGFR über 58 Wochen durchgeführt.</p> <p>Die zentralen sekundären Endpunkte werden sequenziell und auf dem zweiseitigen 5 %-alpha-Niveau bewertet.</p> <p>Wenn zum Zeitpunkt der endgültigen Analyse alle zentralen sekundären Endpunkte statistische Signifikanz erreichen, werden die anderen sekundären Endpunkte mit dem verfügbaren alpha-Wert statistisch getestet.</p>
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Allokation: randomisiert (Zuteilungsverhältnis 1:1 in die Behandlungsarme Sparsentan oder Irbesartan (aktive Kontrolle)).</p> <p>Verblindung: doppelt-verblindet</p> <p>Design: zwei-armig, parallel, aktiv-kontrolliert mit anschließender OLE-Phase</p> <p>Studienorganisation: multizentrisch</p> <p>Phase: III</p>
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Änderungen im Studienprotokoll</p> <p>Amendment 1 (07.03.2019)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Globale Harmonisierung des Protokolls. Berücksichtigung der Anmerkungen der US-Behörde für Lebens- und Arzneimittel (U.S. Food and Drug Administration, FDA). Dieses Amendment wurde ausschließlich an die FDA, Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) und die zentrale Deutsche Ethikkommission übermittelt. <p>Amendment 2 (07.05.2019)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Das Kriterium zur Kontrazeption bei männlichen Patienten während der Studienteilnahme wurde entfernt. <p>Amendment 3 (10.03.2020)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aufgrund der Empfehlung des Data Monitoring Committee wurde die Blutdruckmessung zur Bestimmung der orthostatischen Hypotonie inkludiert.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Amendment 4 (13.07.2020)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die OLE-Phase wurde dem Protokoll zugefügt. • Die Stichprobengröße wurde aktualisiert und die Bewertung des Stichprobenumfangs entfernt. • Anleitung für das Arbeiten mit Einschränkungen bezüglich der COVID-19 Pandemie wurden hinzugefügt. <p>Amendment 5 (06.04.2021)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Wirksamkeitsendpunkte wurden überarbeitet. • Die Einnahme von Einzeltabletten wurde basierend auf der Verfügbarkeit während der OLE-Phase spezifiziert. • Die Interimsanalyse wurde inkludiert. • Die Ablaufpläne für die Studienvsiten wurden aktualisiert. • Aktualisierte Information für die physische Untersuchung wurde bereitgestellt, sowie eine spezifizierte Methode zur Bestimmung des Herzschlages, um eine orthostatische Hypotonie zu erkennen. • Bestimmung klinischer Laborparameter wurde geändert und der Schwangerschaftstest aus dem Serum während der OLE-Phase wurde entfernt. • Der Zustand, bei dem die Studienmedikation nicht wieder aufgenommen werden kann, wurde spezifiziert. • Die Liste der Begleitmedikamente für die doppelt-verblindete und OLE-Phase wurde überarbeitet. • Ein Primäres Analyseset (PAS) und ein PK-Analyseset wurden hinzugefügt. <p>Amendment 6 (15.11.2022)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Substudie zu Sparsentan in Kombination mit dem SGLT2-Inhibitor Dapagliflozin wurde dem Protokoll zugefügt. • Globale Konsolidierung des Protokolls. • Aktualisierte Information für UE und SUE in Zusammenhang mit COVID-19.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien für die doppelt-verblindete Studienphase</p> <p>Die Patienten müssen alle nachfolgenden Kriterien erfüllen, um in die Studie eingeschlossen zu werden:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Der Patient ist bereit und in der Lage, eine unterzeichnete Einverständniserklärung abzugeben. 2. Der Patient ist männlich oder weiblich im Alter von ≥ 18 Jahren. 3. Der Patient hat eine durch Biopsie nachgewiesene IgAN. Die Biopsie konnte zu jedem Zeitpunkt in der Vergangenheit durchgeführt worden sein. 4. Urin-Proteinausscheidung von ≥ 1 g/Tag zum Screening. 5. eGFR ≥ 30 ml/min/1,73 m² zum Screening. 6. Stabile Dosis einer ACE-Hemmer- und/oder ARB-Therapie seit mindestens 12 Wochen vor dem Screening (maximal verträgliche Dosis und mindestens die Hälfte der angegebenen Tageshöchstdosis, siehe Appendix B, Abschnitt 15.2.3 im Studienprotokoll).

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>7. Nach Ansicht des Prüfarztes wurde das Blutdruck-Management der Patienten in Übereinstimmung mit den Behandlungsstandards mit Hilfe einer ACE-Hemmer- oder ARB-Therapie (wie unter Einschlusskriterium 6 beschrieben) oder zusätzlichen blutdrucksenkenden Mitteln durchgeführt. Der systolische Blutdruck musste beim Screening ≤ 150 mmHg betragen und der diastolische Blutdruck ≤ 100 mmHg.</p> <p>8. Bereitschaft zur Umstellung von ACE-Hemmern und/oder ARB und blutdrucksenkenden Medikamenten.</p> <p>9. Frauen im gebärfähigen Alter müssen, beginnend mit der Menarche, der Anwendung einer hoch zuverlässigen (d. h. eine Versagensrate von $< 1\%$ pro Jahr) Verhütungsmethode ab sieben Tage vor der ersten Dosis der Studienmedikation bis 90 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation zustimmen (einschließlich OLE-Phase). Sehr zuverlässige Verhütungsmethoden schließen orale, implantierte, transdermale oder injizierte empfängnisverhütende Hormone, die mit einer Hemmung des Eisprungs verbunden sind, oder ein IUP, das seit mindestens drei Monaten eingesetzt ist, ein. Eine zusätzliche Barrieremethode muss auch ab Tag 1/Randomisierung bis 90 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation während der sexuellen Aktivität verwendet werden (z. B. Diaphragma, Diaphragma mit Spermizid (bevorzugt), Verwendung eines Kondoms, Kondom mit Spermizid durch den männlichen Partner (bevorzugt)). Frauen im gebärfähigen Alter sind definiert als diejenigen, die nach der Menarche und bis zum Eintritt in die Postmenopause fruchtbar sind, es sei denn, sie sind dauerhaft steril. Zu den dauerhaften Sterilisationsmethoden gehören Hysterektomie, bilaterale Salpingektomie und bilaterale Oophorektomie. Ein postmenopausaler Zustand ist definiert als Amenorrhoe für ≥ 24 aufeinanderfolgende Monate ohne eine alternative medizinische Ursache; Frauen unter Hormonersatztherapie müssen einen dokumentierten Plasmaspiegel des follikelstimulierenden Hormons > 40 mIU/ml haben. Alle Frauen im gebärfähigen Alter müssen einen negativen Serum-Schwangerschaftstest beim Screening (Visite 1) und einen negativen Urin-Schwangerschaftstest bei jeder Studiervisite ab Randomisierung (Visite 2) und danach haben (positive Ergebnisse des Urin-Schwangerschaftstests sollen durch Serum bestätigt werden).</p> <p>Ausschlusskriterien für die doppelt-verblindete Studienphase</p> <p>Patienten, die mindestens eines der nachfolgenden Kriterien erfüllen, werden nicht in die Studie eingeschlossen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. IgAN sekundär zu einer anderen Erkrankung (wie einer systemischen Lupus erythematodes oder einer Leberzirrhose) oder einer Purpura Henoch-Schönlein. 2. Vorhandensein von zellulären glomerulären Halbmonden in $> 25\%$ der Glomeruli in der Nierenbiopsie innerhalb von sechs Monaten vor dem Screening. 3. CKD zusätzlich zur IgAN. 4. Organtransplantation in der Vorgeschichte, außer Hornhauttransplantationen. 5. Der Patient benötigt eines der im Rahmen der Studie nicht erlaubten Medikamente (siehe Studienprotokoll, Abschnitt 15.2.1). 6. Behandlung mit systemischen immunsuppressiven Medikamenten (einschließlich Kortikosteroiden) für > 2 Wochen innerhalb von 3 Monaten vor dem Screening.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>7. Der Patient hat eine dokumentierte Vorgeschichte einer Herzinsuffizienz (NYHA Klasse II-IV und/oder einer früheren Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz oder ungeklärter Dyspnoe, Orthopnoe, paroxysmaler nächtlicher Dyspnoe, Aszites und/oder peripherer Ödeme).</p> <p>8. Der Patient hat innerhalb von sechs Monaten vor dem Screening eine klinisch relevante zerebrovaskuläre Erkrankung (transitorische ischämische Attacke oder Schlaganfall) und/oder koronare Herzkrankheit (Hospitalisierung wegen Myokardinfarkt oder instabiler Angina pectoris, neu auftretende Angina pectoris mit positiven Funktionstests, Koronarangiogramm, welches eine Stenose diagnostiziert, oder ein koronares Revaskularisationsverfahren).</p> <p>9. Patienten mit Gelbsucht, Hepatitis oder einer bekannten hepatobiliären Erkrankung (ausgenommen asymptomatische Cholelithiasis) oder ALT und/oder AST) > 2 ULN beim Screening.</p> <p>10. Vorgeschichte einer malignen Erkrankung mit Ausnahme von adäquat behandeltem Basalzell- oder Plattenepithelkarzinom der Haut oder Zervixkarzinom innerhalb der letzten zwei Jahre.</p> <p>11. Screening-Hämatokritwert < 27 % oder einen Hämoglobinwert < 9 g/dl zum Screening.</p> <p>12. Kaliumwert zum Screening > 5,5 mEq/l (5,5 mmol/l).</p> <p>13. Anamnese von Alkohol- oder illegalen Drogenkonsumstörungen (wie im Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th Edition definiert, (62)).</p> <p>14. Vorgeschichte einer schwerwiegenden Nebenwirkung oder allergischen Reaktion auf einen Angiotensin-II-Antagonisten oder Endothelin-Rezeptor-Antagonisten, einschließlich Sparsentan oder Irbesartan, oder eine Überempfindlichkeit gegen einen der Hilfsstoffe in den Studienmedikamenten.</p> <p>15. Frauen, die schwanger sind, planen während des Studienverlaufs schwanger zu werden, oder stillen.</p> <p>16. Teilnahme innerhalb von 28 Tagen vor dem Screening an einer Studie mit einem anderen Prüfpräparat oder geplante Teilnahme an einer solchen Studie im Verlauf dieser Studie.</p> <p>17. Der Patient ist nach Meinung des Prüfarztes nicht in der Lage, die Anforderungen der Studie einzuhalten, einschließlich der Fähigkeit, die Kapseln der Studienmedikation ganz zu schlucken.</p> <p>Einschlusskriterien für die OLE-Phase</p> <p>1. Der Patient hat die Teilnahme an der doppelt-verblindeten Studienphase, einschließlich der Studienvsiste in Woche 114, beendet.</p> <p>2. Der Patient ist bereit und in der Lage, eine unterzeichnete Einverständniserklärung, zur Teilnahme an der OLE-Phase, abzugeben.</p> <p>3. Der Patient hat die Einnahme der Studienmedikation während der doppelt-verblindeten Studienphase nicht dauerhaft unterbrochen (siehe auch Studienprotokoll, Abschnitt 6.3.2).</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>4. Frauen im gebärfähigen Alter müssen, beginnend mit der Menarche, der Anwendung einer hoch zuverlässigen (d. h. eine Versagensrate von < 1 % pro Jahr) Verhütungsmethode ab 7 Tage vor der ersten Dosis der Studienmedikation bis 90 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation zustimmen. Ab der Visite in Woche 114 bis 90 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation muss eine zusätzliche Barriere­methode während der sexuellen Aktivität verwendet werden, wie z. B. ein Diaphragma oder Diaphragma mit Spermizid (bevorzugt), Verwendung eines Kondoms durch den männlichen Partner oder Kondom mit Spermizid (bevorzugt). Details können den Einschlusskriterien für die doppelt-verblindete Studienphase entnommen werden.</p> <p>Ausschlusskriterien für die OLE-Phase Patienten, die zum Zeitpunkt der Studiervisite in Woche 110 und Woche 114 eines der nachfolgenden Kriterien erfüllen, werden nicht in die anschließende OLE-Phase eingeschlossen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Der Patient hat eine terminale Niereninsuffizienz (ESRD) entwickelt, welche eine Nierenersatztherapie zur Folge hat. 2. Der Patient weist innerhalb der Woche 110 bis Woche 114 Kriterien für den Abbruch, gemäß Abschnitt 6.3.2 oder Abschnitt 6.5 im Studienprotokoll, auf. 3. Der Patient ist, im Zeitraum der Woche 110 bis Woche 114 nicht in der Lage die Therapie mit RAAS-Hemmer zu initiieren oder entwickelt Kontraindikation für diese. 4. Der Patient hat einen eGFR Wert von ≤ 20 ml/min/1,73 m² in Woche 110. 5. Der Patient hat einen Kaliumwert von $> 5,5$ mEq/l (5,5 mmol/l). 6. Frauen, die schwanger sind oder stillen. <p>HINWEIS: Falls ein Prüfarzt der Meinung ist, dass der eGFR-Wert zum Zeitpunkt Woche 110 nicht aussagekräftig für den Zustand des Patienten ist, kann dieser vor Woche 114 erneut von dem Zentrallabor gemessen und bewertet werden. Für die Dauer der OLE-Phase bedarf es einer strengen Überwachung des eGFR- und des Kaliumwertes im Plasma bei Patienten mit einem eGFR-Wert von < 30 ml/min/1,73 m².</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Studienorganisation Sponsor: Trave­re Therapeutics Inc.</p> <p>Studiendurchführung 156 Prüfzentren aus drei geografischen Regionen (Nordamerika, Europa und Asiatisch-pazifischer Raum) und 18 Ländern nehmen an dieser Studie teil.</p>
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Doppelt-verblindete Studienphase Die in der Studie zu verabreichenden Dosen des Prüfpräparats werden als 200 mg Sparsentan-Tabletten in Kapseln der Größe 00 eingekapselt (verblindet). Die in der Studie zu verabreichenden Dosen der aktiven Kontrolle werden als 150 mg Irbesartan-Tabletten ausgegeben, die mit Kapseln der Größe 00 eingekapselt (verblindet) sind.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Die volle Tagesdosis wird vorzugsweise vor der morgendlichen Mahlzeit eingenommen, mit Ausnahme am Tag einer Studienvisite. Am Tag einer Studienvisite wird der Patient die Studienmedikation in der Klinik einnehmen. Am Tag der Studienvisite (spezifiziert in Abschnitt 15.1 des Studienprotokolls), einschließlich der Randomisierungsvisite (Tag 1), wird die Studienmedikation in der Klinik verabreicht, nachdem die Prä-Dosis-PK-Blutprobe entnommen wurde.</p> <p><u>Sparsentan (Prüfintervention):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Doppelt-verblindete, aktiv-kontrollierte Behandlungsphase: Anfangsdosis von 200 mg täglich für 2 Wochen, danach Erhöhung auf die Zieldosis von 400 mg täglich, (sofern toleriert) bis Woche 110 <p><u>Irbesartan (Vergleichsintervention):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Doppelt-verblindete, aktiv-kontrollierte Behandlungsphase: Anfangsdosis von 150 mg täglich für 2 Wochen, danach Erhöhung auf die Tageshöchstdosis von 300 mg täglich (sofern toleriert), bis Woche 110 <p>Während der gesamten Studienphase erhalten die Patienten die maximal erlaubte und tolerierbare Dosis der Studienmedikation, während sekundär der Blutdruck so nah wie möglich am Zielwert 125/75 mmHg gehalten werden soll. Der Prüfarzt wird ermutigt, Patienten entweder mit zusätzlichen blutdrucksenkenden Mitteln zu behandeln (mit Ausnahme von ACE-Hemmern, Aldosteron-Blockern, Aliskiren, ARB oder Endothelin-Rezeptorantagonisten) oder blutdrucksenkende Mittel abzusetzen.</p> <p>Nach der 110-wöchigen Behandlung in der doppelt-verblindeten, aktiv-kontrollierten Behandlungsphase wird die Studienmedikation abgesetzt. Zu diesem Zeitpunkt soll der Prüfarzt die Standardbehandlung wieder aufnehmen.</p> <p>OLE-Phase</p> <p>Nach Eignungsprüfung im Screening zu Woche 114 können die Patienten an der OLE-Phase teilnehmen und erhalten Sparsentan.</p> <ul style="list-style-type: none"> • OLE-Phase: Anfangsdosis von 200 mg täglich für 2 Wochen, danach Erhöhung auf die Tageshöchstdosis von 400 mg täglich (sofern toleriert) von Woche 114 bis zu 156 Wochen <p>Zusätzliche blutdrucksenkende Mittel sind auch in der OLE-Phase erlaubt, um den Blutdruck so nah wie möglich am Zielwert 75/125 mmHg zu halten (mit Ausnahme von RAAS-Inhibitoren und Endothelin-Rezeptorantagonisten).</p>
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur	<p>Doppelt-verblindete Studienphase</p> <p>Primärer Wirksamkeitsendpunkt</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mittlere Veränderung der UP/C-Ratio zu Woche 36 (Tag 1), basierend auf einer 24-Stunden-Sammelurinprobe <p>Zentrale sekundäre Wirksamkeitsendpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Änderungsrate der eGFR über einen Zeitraum von 52 Wochen nach akuter Wirkung der randomisierten Therapie, von Woche 6 bis Woche 58 • Änderungsrate der eGFR über einen Zeitraum von 104 Wochen nach akuter Wirkung der randomisierten Therapie, von Woche 6 bis Woche 110

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Validierung von Erhebungsinstrumenten	<ul style="list-style-type: none"> • Änderungsrate der eGFR über einen Zeitraum von 110 Wochen nach Beginn der randomisierten Therapie, zu Baseline (Tag 1) bis Woche 110 <p>Weitere sekundäre Wirksamkeitsendpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mittlere Veränderung der UP/C-Ratio zu Baseline • Mittlere Veränderung der Urin-Proteinausscheidung zu Baseline • Mittlere Veränderung der UA/C-Ratio zu Baseline • Mittlere Veränderung der Urin-Albuminausscheidung zu Baseline • Anteil an Patienten, die eine bestätigte 40 %-ige Reduktion der eGFR, terminale Niereninsuffizienz (ESRD) oder den Tod erreichen (ESRD ist definiert als Beginn einer Nierenersatztherapie oder anhaltende eGFR < 15 ml/min/1,73 m²) • Mittlere Veränderung der eGFR zu Baseline <p>Explorative Wirksamkeitsendpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Änderungsrate der eGFR über einen Zeitraum von 58 Wochen nach Beginn der zugeteilten Therapie, von Baseline (Tag 1) bis Woche 58 • Veränderung der eGFR zu Woche 6 im Vergleich zu Baseline (akute Wirkung der zugeteilten Therapie) • Veränderung der eGFR von Woche 110 (Ende der doppelverblindeten, aktiv-kontrollierten Behandlungsphase) zu Woche 114 (Ende der doppelverblindeten Studienphase) • Veränderung der eGFR zu Woche 114 zu Baseline • Erreichen einer Urin-Proteinausscheidung < 0,3 g/Tag bis Woche 110 • Erreichen einer Urin-Proteinausscheidung < 1 g/Tag bis Woche 110 • Anteil an Patienten mit Hämaturie bei jeder Visite • Veränderungen des Blutdrucks bei jeder Visite im Vergleich zu Baseline • Anteil an Patienten, die während der Studie systemische immunsuppressive Therapie benötigen • Durchschnittliche Veränderungen der Lebensqualität im Vergleich zu Baseline, gemessen anhand von patientenberichteten Fragebögen bei jeder Visite <ul style="list-style-type: none"> ○ EQ-5D-5L ○ KDQOL-36 • Häufigkeit und Dauer von Hospitalisierungen (aus jeglichem Grund und aus Gründen, die die Niere betreffen) • PK-Talspiegel <p>Endpunkte zur Verträglichkeit</p> <ul style="list-style-type: none"> • UE • Körpergewicht • Vitalparameter • Körperliche Untersuchung • Periphere Ödeme • Klinische Laborparameter

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Endpunkte der OLE-Phase</p> <ul style="list-style-type: none"> • Absolute und prozentuale Veränderung der eGFR im Vergleich zu Woche 114 bei jeder Visite • Prozentuale Veränderung der UP/C-Ratio im Vergleich zu Woche 114 bei jeder Visite • Veränderung der Lebensqualität im Vergleich zu Woche 114 bei jeder Visite • Veränderungen des Körpergewichts, der Vitalparameter, der körperlichen Untersuchung, der peripheren Ödeme und der klinischen Laborparameter im Vergleich zu Woche 114 • Veränderung des Lipidprofils (Gesamtcholesterin und Triglyceride, LDL, HDL) • Inzidenz der UE während der Nachbeobachtung
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<ul style="list-style-type: none"> • Die Wirksamkeitsendpunkte wurden überarbeitet (Amendment 5 des Studienprotokolls)
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Planung</p> <ul style="list-style-type: none"> • Geplant waren 380 Patienten (1:1 Randomisierung in die Behandlungsarme A und B) <p>Teststärkenanalyse</p> <ul style="list-style-type: none"> • Auf Grundlage von Registerdaten des Universitätskrankenhauses Leicester und Registerdaten von Inker et al. (63) kann über eine Fallzahl von 280 Patienten mit einer Power $\geq 90\%$ zu Woche 36 ein relativer Behandlungseffekt auf die Proteinurie $\geq 30\%$ detektiert werden. Es wird erwartet, dass dieser Grad des Behandlungseffektes: <ul style="list-style-type: none"> ○ ein HR von 0,36 mit einem 95 %-KI (0,22; 0,61) in Bezug auf klinische Endpunkte (Verdopplung des Serumkreatinins, ESRD oder Tod) widerspiegelt. ○ zu einem geschätzten Unterschied in der eGFR von 6,64 ml/min/1,73 m² nach 104 Wochen führt (95 %-KI (0,83; 12,44)). • Mit der kalkulierten Fallzahl von insgesamt 380 Patienten kann mit einer Power von 90 % ein Behandlungsunterschied in der Änderungsrate der eGFR über 110 Wochen nach Beginn der zugeteilten Therapie von 2,9 ml/min/1,73 m² pro Jahr detektiert werden. • Darüber hinaus bieten etwa 380 Patienten eine Power von 80 %, um einen geringeren Behandlungseffekt auf die Änderungsrate der eGFR nach 2 Jahren von 2,55 ml/min/1,73 m² pro Jahr nachzuweisen. Folglich bieten etwa 380 Patienten eine Power $\geq 90\%$, um einen zugrunde liegenden Behandlungseffekt in der Änderungsrate der eGFR über 104 Wochen nach dem anfänglichen akuten Effekt der randomisierten Therapie (chronische eGFR-Steigung nach 2 Jahren) von 3,15 ml/min/1,73 m² pro Jahr nachzuweisen. Bei dieser Stichprobengröße beträgt der beobachtete annualisierte Behandlungsunterschied, der einen p-Wert $< 0,02$ ergibt, 1,8 ml/min/1,73 m² pro Jahr.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Interimsanalyse</p> <p>Eine unverblindete Interimsanalyse wurde 36 Wochen nach der Randomisierung von mindestens 280 Patienten geplant, um festzustellen, ob der primäre Endpunkt, Veränderung der UP/C-Ratio zu Baseline, einen statistisch signifikanten Unterschied zeigt. Da es sich bei der UP/C-Ratio um eine stark rechtsschiefe Variable handelt, werden die Analysen an log-transformierten Daten durchgeführt. Die statistische Analyse des primären Endpunkts erfolgt anhand der verfügbaren Daten aller Patienten zum Zeitpunkt der primären Analyse mittels MMRM-Analyse und einem Signifikanzniveau von $\alpha = 0,05$. Die Analyse erfolgt mit dem PAS, einem Subset des FAS zum Zeitpunkt der Datenextraktion für die primäre Analyse, sofern noch nicht alle Patienten in die Studie aufgenommen wurden. Die Patienten im PAS werden gemäß der randomisierten Behandlungszuteilung analysiert.</p> <p>Die Interimsanalyse wird von einem unverblindeten Statistik-Sub-Team durchgeführt. Die Ergebnisse werden nicht an Prüfarzte oder andere direkt in die Studie involvierte Personen weitergegeben. Die Details des Verfahrens der primären Analyse einschließlich der Bildung des Statistik-Sub-Teams, Datenbank-Schließung, Verfahren der Entblindung, Umgang mit Ergebnissen unverblindeter Daten und Dokumenten, welche diese enthalten, werden vor der primären Analyse fertiggestellt.</p> <p>Weiterhin erfolgt eine unverblindete Analyse ausgewählter Wirksamkeits- und Verträglichkeitsendpunkte.</p> <p>Studienabbruch</p> <p>Ein vorzeitiger Studienabbruch war aufgrund der folgenden Gründe möglich/angezeigt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tod • Widerruf der Einverständniserklärung durch den Patienten • Studienabbruch durch den Sponsor, der FDA oder andere Aufsichtsbehörden • Lost-to-Follow-up <p>Therapieabbruch</p> <p>Ein permanenter vorzeitiger Therapieabbruch in der Langzeitstudie ist aufgrund folgender Gründe angezeigt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erhalt einer Nierentransplantation oder Initiation einer chronischen Nierenersatztherapie • (schweres) UE oder klinisch relevante abnormale Laborwerte oder interkurrent auftretende Erkrankungen, die eine Kontraindikation für die Weiterführung der Medikation anzeigen • Wesentliche Abweichung vom Studienprotokoll • Entscheidung durch den Prüfarzt • Widerruf der Einverständniserklärung durch den Patienten • Schwangerschaft • Diagnose einer Herzinsuffizienz (Klasse II - IV) • Behandlungsresistente Hyperkaliämie • Studienabbruch durch den Sponsor, der FDA oder andere Aufsichtsbehörden • Lost-to-Follow-up

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung erfolgt mit Hilfe des IRT-Systems.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung erfolgte mittels Permuted-Block-Randomisierung anhand der folgenden Stratifizierungsfaktoren: <ul style="list-style-type: none"> • eGFR-Wert zum Screening (≥ 30 - < 60 ml/min/1,73 m² und ≥ 60 ml/min/1,73 m²) • Urin-Proteinausscheidung zum Screening ($\leq 1,75$ g/Tag und $> 1,75$ g/Tag)
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Randomisierung erfolgt mit Hilfe des IRT-Systems. Die Behandlungszuteilung des Patienten blieb während des gesamten Studienverlaufs für alle an der Studie beteiligten Parteien verblindet (Ausnahmen siehe Item 11a). Die Zuteilung des Patienten in eine der beiden Behandlungsarm wurde auch nach Initiation der OLE-Phase nicht entblindet.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	<ul style="list-style-type: none"> • Die Aufnahme der Studienteilnehmer erfolgte in den jeweiligen Studienzentren. • Die Randomisierung der Studienteilnehmer basiert auf einem vordefinierten Randomisierungscode (generiert durch den Sponsor oder einen Beauftragten) über das IRT-System.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) verblindet b) verblindet c) verblindet Nach 36 Wochen war eine unverblindete Interimsanalyse von einem Statistik-Sub-Team geplant, um festzustellen, ob der primäre Endpunkt, Veränderung der UP/C-Ratio zu Baseline, statistisch signifikant ist. Die Ergebnisse wurden nicht an Prüferärzte oder andere direkt in die Studie involvierte Personen weitergegeben.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Die Behandlungszuteilung des Patienten blieb während des gesamten Studienverlaufs für alle an der Studie beteiligten Parteien verblindet, mit Ausnahme des DMC (siehe Abschnitt 13.2 Studienprotokoll), der Versorgung mit Studienmedikation, der Kontaktperson für die Meldung von SUE und des unabhängigen Statistikteams, das für die Analyse des primären Endpunkts verantwortlich war. Die Zuteilung des Patienten in eine der beiden Behandlungsarm wurde auch nach Initiation der OLE-Phase nicht entblindet. Der Randomisierungsplan für die Behandlungszuteilung wurde sicher aufbewahrt und erst nach dem Database Lock offengelegt.</p> <p>Nur für die Entblindung im Notfall werden die Randomisierungs-codes und die entsprechenden Behandlungszuweisungen dem Prüfarzt über das IRT-System zur Verfügung gestellt. Wenn möglich, soll der medizinische Monitor konsultiert werden, wenn ein medizinischer Notfall die Entblindung erforderlich macht (d. h. in Situationen, in denen die Kenntnis der entblindeten Behandlung für das weitere medizinische Management des Patienten notwendig ist). Wenn es nicht nötig ist, den medizinischen Monitor im Vorfeld der Entblindung zu informieren, muss der Prüfarzt den Fall unverzüglich in der Studienakte des Patienten dokumentieren. Anschließend soll sich der Prüfarzt mit dem medizinischen Monitor in Verbindung setzen, um jede vorzeitige Entblindung der Behandlungszuweisung zu erklären (z. B. versehentliche Entblindung oder Entblindung aufgrund eines SUE). Die Verfahren zur Aufhebung der Verblindung eines Patienten werden dem Prüfarzt separat mitgeteilt.</p> <p>Der Zugang zu den Randomisierungs-codes und den entsprechenden Behandlungszuweisungen wird über das IRT-System den entsprechenden, benannten Personen zur Verfügung gestellt, die für die Aufhebung der Verblindung bei Verdacht ein unerwartetes SUE zur Meldung an die Aufsichtsbehörden verantwortlich sind.</p>
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Die Darreichungsform des Prüfpräparats Sparsentan wie auch der aktiven Kontrolle Irbesartan erfolgt in Kapseln der Größe 00 (verblindet) in länderspezifisch etikettierten 150 ccm Weithalsflaschen mit je 68 Kapseln pro Flasche.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Analysepopulationen</p> <p><i>FAS</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Alle Patienten, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis der doppelt-verblindeten Studienmedikation erhalten haben. • Das FAS wurde entsprechend der randomisierten Behandlungszuweisung analysiert. • Alle Wirksamkeitsanalysen der doppelt-verblindeten, aktiv-kontrollierten Behandlungsphase basieren auf dem FAS zum Zeitpunkt der finalen Analyse. <p><i>PAS</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Alle Patienten des FAS zum Zeitpunkt der primären Analyse (Woche 36). • Die Patienten im PAS wurden entsprechend der randomisierten Behandlungszuweisung analysiert.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><i>PP-Population</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Untergruppe des FAS, das Patienten enthält, die die Zulassungsbedingungen für die Studie erfüllen und bei denen keine Protokollabweichungen vorliegen, die sich auf die Bewertung der Wirksamkeitsmessungen auswirken könnten. • Patienten wurden entsprechend der randomisierten Behandlungszuweisung analysiert. <p><i>Verträglichkeitspopulation</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Alle Patienten, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis der doppelt-verblindeten Studienmedikation erhalten haben. • Die Verträglichkeitsanalysen wurden entsprechend der randomisierten Behandlungszuweisung durchgeführt. <p><i>PK-Population</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der entsprechenden Studienmedikation erhalten haben und von denen mindestens eine nüchterne Analyseprobe vorliegt. • Das PK Analysis Set wurde für die PK-Analyse verwendet <p><i>FAS-Population der OLE-Phase (OLE-FAS)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation in der OLE-Phase erhalten haben. • Alle Wirksamkeits- und Verträglichkeitsanalysen während der OLE-Phase basieren auf dem OLE-FAS. Für die Zwecke der im SAP beschriebenen Analysen wurden die Patienten entsprechend der randomisierten Behandlungszuweisung in der doppelt-verblindeten Behandlungsphase analysiert. <p><i>Primärer Wirksamkeitsendpunkt</i></p> <p><u>Mittlere Veränderung der UP/C-Ratio zu Baseline</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Die primäre Analyse zu Woche 36 basierte auf der PAS-Population, es sei denn, der Einschluss der Patienten in die Studie war bereits abgeschlossen, in diesem Fall wurde die FAS-Population verwendet. Die finale Analyse basierte auf der FAS-Population. • Die Analyse erfolgte mittels MMRM: <ul style="list-style-type: none"> ○ Feste Effekte: Behandlungsgruppe, Log-transformierte UP/C zur Baseline, Zeit, Interaktion zwischen randomisierter Behandlung und Zeit, Randomisierungsstrata ○ Der Patient wird als Zufallseffekt einbezogen
		<ul style="list-style-type: none"> ○ Multiples Imputationsverfahren unter MAR-Annahme ○ Aus dem Modell werden die LS-Mittelwerte, die Schätzung des Behandlungseffekts (Differenz der LS-Mittelwerte), das 95 %-KI und der zweiseitige p-Wert extrahiert. Die Ergebnisse werden rücktransformiert, um die Behandlungseffekte auf der Verhältnisskala darzustellen • Sensitivitätsanalysen: <ul style="list-style-type: none"> ○ Tipping Point-Ansatz des multiplen Imputationsverfahrens ○ MMRM-Analyse unter Verwendung der beobachteten Werte (ohne Imputation) ○ MMRM-Analyse unter Verwendung nur derjenigen Patienten, die keine fehlenden UP/C-Werte zu Woche 36 haben

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> ○ MMRM-Analyse unter Verwendung der beobachteten Werte (ohne Imputation) über die doppelt-verblindete, aktiv-kontrollierte Behandlungsphase einschließlich nach vorzeitigem Behandlungsabbruch. Weitere Analysen potenzieller interkurrenter Ereignisse, die die primäre Analyse beeinflussen haben können, waren möglich ○ Wiederholung der primären Analyse unter Ausschluss von Erhebungen nach Beginn einer renal indizierten systemischen immunsuppressiven Therapie in der doppelt-verblindeten Studienphase ○ Wiederholung der primären Analyse auf Basis der PP-Population <p>Zentrale sekundäre Wirksamkeitsendpunkte</p> <p><u>Änderungsrate der eGFR nach Beginn der randomisierten Therapie (ab Baseline)</u></p> <p><u>Änderungsrate der eGFR nach akuter Wirkung der randomisierten Therapie (ab Woche 6)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ● Die Änderungsrate der eGFR nach 52 und 104 Wochen (d. h. nach der akuten Wirkung der randomisierten Therapie) bzw. die Änderungsrate der eGFR von Woche 1 bis Woche 110 (d. h. nach Beginn der randomisierten Therapie) wird jeweils mittels MRCM-Modell analysiert: <ul style="list-style-type: none"> ○ eGFR als abhängige Variable mit zufälligen Patienteneffekten für Achsen und Steigungen ○ Feste Effekte: randomisierte Behandlung: Baseline eGFR, Zeit, Interaktion zwischen randomisierter Behandlung und Zeit, Randomisierungsstrata ○ Multiples Imputationsverfahren unter MAR-Annahme ○ Es wird eine unstrukturierte Kovarianzmatrix angenommen; falls Konvergenzprobleme auftreten, wird eine autoregressive Struktur erster Ordnung verwendet ○ Der Behandlungseffekt ist der Kontrast zwischen den marginalen Steigungsschätzungen von Sparsentan und Irbesartan ○ Die zugehörigen Steigungsschätzungen, die Steigungsdifferenz, das 95 %-KI und der zweiseitige p-Wert werden aus dem Modell extrahiert. Die Steigung und die Differenz der Steigungen werden zur besseren Darstellung und Interpretation annualisiert ● Sensitivitätsanalysen für die zentralen sekundären Endpunkte: <ul style="list-style-type: none"> ○ Tipping Point-Ansatz des multiplen Imputationsverfahrens ○ MRCM-Modell unter Verwendung der beobachteten Werte (ohne Imputation) ○ MRCM-Modell unter Verwendung nur derjenigen Patienten, die die Behandlung über die einjährige oder zweijährige Periode abgeschlossen haben ○ MRCM-Modell mit gemischtem Modell unter Verwendung der beobachteten Werte (ohne Imputation) über die doppelt-verblindete Studienphase einschließlich vorzeitigem Behandlungsabbruch. Weitere Analysen potenzieller interkurrenter Ereignisse, die die primäre Analyse beeinflussen haben können, waren möglich

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> ○ Wiederholung der primären Analyse unter Ausschluss von Erhebungen nach Beginn einer renal indizierten systemischen immunsuppressiven Therapie in der doppelt-verblindeten Studienphase ○ Wiederholung der primären Analyse auf Basis der PP-Population ● Sensitivitätsanalysen für die Änderungsraten der eGFR nach akuter Wirkung der randomisierten Therapie (chronische Veränderung): <ul style="list-style-type: none"> ○ Die Änderungsrate der eGFR nach 52 und 104 Wochen (d. h. nach der akuten Wirkung der randomisierten Therapie) wird jeweils mittels MRCM-Modell analysiert: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Mixed-Effect-Modell mit linearem Spline ▪ Feste Effekte: randomisierte Behandlung; Baseline eGFR, Zeit seit Baseline (in Wochen), Zeit seit Änderung (in Wochen), Interaktion zwischen randomisierter Behandlung und Zeit seit Baseline, Interaktion zwischen randomisierter Behandlung und Zeit seit Änderung, Randomisierungsstrata; Zufallssteigung und Zufallssteigung pro Patient ▪ Mixed-Effect-Modell mit eingeschränkter Maximum-Likelihood Schätzung mithilfe der Kenward-Roger-Methode, um den Nenner der Freiheitsgrade der festen Effekte zu berechnen ▪ Es wird eine unstrukturierte Kovarianzmatrix angenommen; falls Konvergenzprobleme auftreten, wird eine autoregressive Struktur erster Ordnung verwendet ▪ Die zugehörigen Steigungsschätzungen, die Steigungsdifferenz, das 95 %-KI und der zweiseitige p-Wert werden aus dem Modell extrahiert. Die Steigung und die Differenz der Steigungen werden zur besseren Darstellung und Interpretation annualisiert <p><i>Weitere kontinuierliche Wirksamkeitsendpunkte</i></p> <p><u>Änderungsrate der eGFR über 58 Wochen nach Beginn der randomisierten Therapie (ab Baseline)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ● Basierend auf der PAS-Population (primäre Analyse) und FAS-Population (finale Analyse) ● Analyse mittels MRCM-Modell analog zu den zentralen sekundären Endpunkten. <p><u>Mittlere Veränderung der eGFR zu Baseline zu Woche 114 (Ende der doppelt-verblindeten Studienphase)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ● Basierend auf der PAS-Population (Interimsanalyse) und FAS-Population (finale Analyse) ● Analyse mittels Kovarianzanalyse (ANCOVA) <ul style="list-style-type: none"> ○ Feste Effekte: randomisierte Behandlung, Baseline eGFR, Randomisierungsstrata ○ LS-Mittelwerte, die Schätzung des Behandlungseffekts (Differenz der LS-Mittelwerte), der 95 %-KI und der p-Wert werden dargestellt ○ Die Robustheit der Analyse aufgrund fehlender Daten und vorzeitiger Behandlungsabbrüche wird durch die Bewertung der Veränderung vom Ausgangswert bis 4 Wochen nach der Analysevisite zum Ende der Behandlungsphase untersucht

		<p><u>Weitere kontinuierliche Endpunkte, die mittels MMRM-Modells analysiert werden</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Mittlere Veränderung der eGFR und der Urin-Proteinausscheidung, der Urin-Albuminausscheidung, der UA/C-Ratio und der UP/C-Ratio auf der Grundlage einer 24-Stunden-Urinprobe bis Woche 110 zu Baseline • Die mittlere Veränderung der Lebensqualität zu Baseline, gemessen anhand der patientenberichteten Fragebögen bei jeder Visite: • Veränderungen des Blutdrucks bei jeder Visite zu Baseline <p>Methodik:</p> <ul style="list-style-type: none"> • MMRM-Analyse erfolgte gemäß dem primären Endpunkt • Fehlende Daten werden nicht imputiert <p><u>Weitere kontinuierliche Endpunkte, die mittels ANCOVA analysiert werden:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung der eGFR zu Baseline sechs Wochen nach der Randomisierung (akute Wirkung der randomisierten Therapie) • Mittlere Veränderung der eGFR von Woche 110 (Ende der Behandlungsphase) zu Woche 114 (Ende der doppelt-verblindeten Studienphase) • Dauer der Hospitalisierungen (aus jedem Grund und aus Gründen, die mit der Niere zusammenhängen) <p>Methodik:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Feste Effekte: randomisierte Behandlung und Randomisierungsstrata, Kovariate: Baseline. • Die LS-Mittelwerte, die Schätzung des Behandlungseffekts, der 95 %-KI und der p-Wert werden dargestellt. <p><i>Weitere Wirksamkeitsendpunkte, die mittels Responderanalysen dargestellt werden</i></p> <p><u>Endpunkte, die mittels logistischem Regressionsmodell analysiert werden</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil an Patienten, die eine bestätigte 40 %-ige Reduktion der eGFR, ESRD oder den Tod erreichen • Anteil an Patienten, die bis zur Woche 110 eine Urin-Proteinausscheidung von < 0,3 g/Tag erreichen • Anteil an Patienten, die bis Woche 110 eine Urin-Proteinausscheidung < 1,0 g/Tag erreichen <p>Methodik:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Feste Effekte: randomisierte Behandlung, Kovariate: Baseline eGFR (Baseline für eine komplette Remission: Urin-Proteinausscheidung < 0,3 g/Tag, Baseline für partielle Remission: Urin-Proteinausscheidung < 1,0 g/Tag), stratifiziert nach den Randomisierungsstrata. • Die Schätzung des Behandlungseffekts aus dem Modell ist der Unterschied zwischen den log Odds von Sparsentan und Irbesartan • Der geschätzte Behandlungseffekt und sein 95 %-KI werden rücktransformiert, um Ergebnisse auf der Odds-Ratio-Skala zu erhalten, und der zugehörige zweiseitige p-Wert wird angegeben • Die Reduktion der eGFR muss durch einen Wert bestätigt werden, der mindestens vier Wochen nach dem initialen Wert liegt. Wenn der letzte
--	--	--

		<p>Wert unter randomisierter Behandlung der initiale Wert für die Reduktion oder die eGFR $< 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ist, dann gilt der letzte Wert unter randomisierter Behandlung als bestätigt oder anhaltend</p> <ul style="list-style-type: none"> • ESRD ist definiert als Beginn einer Nierenersatztherapie oder anhaltende eGFR $< 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ während der Studie (bestätigt nach einer Wiederholungsuntersuchung von mindestens 14 Tagen nach der ersten Untersuchung) • Interims- und finale Analyse <p><u>Endpunkte, die mittels generalisierten Modellen unter Verwendung von PROC GLIMMIX in SAS analysiert werden:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil an Patienten mit Hämaturie bei jeder Visite • Anteil an Patienten mit systemischer immunsuppressiver Therapie in jedem 12-Wochen-Zeitfenster <p>Methodik:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Feste Effekte: randomisierte Behandlung, Zeit, Interaktion zwischen Behandlung und Zeit, Randomisierungsstrata • Logit-Verknüpfungsfunktion mit gesetzter binomialer Verteilung • Unstrukturierte Kovarianzmatrix; falls Konvergenzprobleme auftreten, wird eine autoregressive Struktur erster Ordnung verwendet • Schätzungen der Behandlungseffekte werden bei jeder Visite aus dem Modell extrahiert, Differenz zwischen den Behandlungen in log Odds, zusammen mit den zugehörigen 95 %-KI und zweiseitigen p-Werten • Behandlungseffekte und die KI werden rücktransformiert, um Ergebnisse auf der Odds-Ratio-Skala zu erhalten • Bei der Primäranalyse können Analysemodelle ohne Stratifizierung nach Randomisierungsstrata oder andere einfachere Modelle verwendet werden, wenn die geringe Datenmenge zu Problemen mit der Modellkonvergenz führt <p>Weitere Wirksamkeitsendpunkte, die mittels TTE-Analysen dargestellt werden</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erste bestätigte 40 %ige Reduktion der eGFR, ESRD oder Tod • Beginn einer systemischen immunsuppressiven Medikation (alle und nur Nierenindikation) <p>Methodik:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cox-Regressionsmodell stratifiziert nach Randomisierungsstrata, über PROC PHREG in SAS analysiert • KM-Schätzungen der Mediane und entsprechende 95 %-KI, wenn die Mediane geschätzt werden können • Die Anzahl und der Prozentsatz der zensierten Patienten und der Patienten mit Ereignissen werden dargestellt. Patienten, bei denen keine Ereignisse dokumentiert wurden, werden zum Zeitpunkt der Analyse (sofern sie noch die randomisierte Behandlung erhalten) oder zum Zeitpunkt des Abbruchs der randomisierten Behandlung zensiert, je nachdem, welcher Zeitpunkt früher liegt
--	--	--

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Weitere Wirksamkeitsendpunkte, die mittels Ereignisraten dargestellt werden</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl der systemischen immunsuppressiven Medikamente während des Behandlungszeitraums • Anzahl der Tage, an denen mit systemischen immunsuppressiven Medikamenten behandelt wurde • Anzahl an Hospitalisierungen (aus jedem Grund und aus Gründen, die mit der Niere zusammenhängen) <p>Methodik:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Negativ-Binomial-Regressionsmodells, über PROC GENMOD in SAS analysiert • Vergleich der Behandlungsgruppen, adjustiert für Randomisierungsstrata, schließt die natürliche Log-Transformation der Expositionsdauer als Offset-Term ein • Der Behandlungseffekt wird als Verhältnis der Ereignisraten dargestellt, zusammen mit dem zugehörigen 95 %-KI und dem zweiseitigen p-Wert <p>Endpunkte-Verträglichkeit</p> <ul style="list-style-type: none"> • Basierend auf der Verträglichkeitspopulation • Die Anzahl und der Prozentsatz der Patienten mit UE werden für jede Behandlungsgruppe zusammengefasst • Das UE von besonderem Interesse – Abnormalität der Leberfunktion wird weiterhin mittels TTE-Analysen untersucht: <ul style="list-style-type: none"> ○ Zeit bis zum Auftreten des UE von besonderem Interesse ○ Zeit bis zum Auslösen des schwersten UE von besonderem Interesse ○ Kaplan-Meier-Schätzer nach Behandlungsgruppe, Quartile einschließlich der medianen Ereigniszeit und die zugehörigen zweiseitigen 95 %-KI werden dargestellt. Kaplan-Meier-Schätzer werden als kumulative Wahrscheinlichkeit für jede Behandlungsgruppe dargestellt und die Anzahl der Patienten unter Risiko ermittelt <p>Analyse der OLE-Phase</p> <p>Ausgewählte Verträglichkeitsanalysen der OLE-Phase werden zum Zeitpunkt der Interimsanalyse durchgeführt. Ein separater SAP wird geschrieben, um die Analyse der OLE-Phase bei der finalen Analyse und dem Abschluss der Studie im Detail zu beschreiben.</p>

<p>12b</p>	<p>Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen</p>	<p>Subgruppenanalysen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Subgruppenanalysen ausgewählter Wirksamkeitsendpunkte (primäre und sekundäre) zu den Zeitpunkten der Interims- und finaler Analyse auf Basis der PAS- bzw. FAS-Population • Subgruppenanalysen ausgewählter Verträglichkeitsanalysen (UE) auf Basis der Verträglichkeitspopulation • Baseline-Subgruppen werden nur dann zu Baseline analysiert, wenn eine ausreichende Anzahl von Patienten in jeder Subgruppe vorhanden ist (z. B. > 15 Patienten pro Gruppe) • Post-Baseline-Subgruppen werden zum Zeitpunkt der Analyse bewertet <p>Präspezifizierte Baseline-Subgruppen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Geschlecht: Männlich vs. Weiblich • Alter: ≤ 45 Jahre vs. > 45 Jahre • Alter bei Diagnose: ≤ 18 Jahre vs. > 18 - 40 Jahre vs. > 40 Jahre • Geografische Region: Nordamerika vs. Europa vs. Asiatisch-pazifischer Raum • Abstammung: Weiß vs. Schwarz vs. Asiatisch vs. Andere • BMI zu Baseline: < 27 kg/m² vs. ≥ 27 kg/m² • Randomisierungsstrata <ul style="list-style-type: none"> ○ Niedrige eGFR (30 - < 60 ml/min/1,73 m²) und hohe UP (> 1,75 g/Tag) vs. ○ Niedrige eGFR (30 - < 60 ml/min/1,73 m²) und niedrige UP (≤ 1,75 g/Tag) vs. ○ Hohe eGFR (≥ 60 ml/min/1,73 m²) und hohe UP (> 1,75 g/Tag) vs. ○ Hohe eGFR (≥ 60 ml/min/1,73 m²) und niedrige UP (≤ 1,75 g/Tag) • eGFR zu Baseline <ul style="list-style-type: none"> ○ Kategorie I: < 60 ml/min/1,73 m² vs. 60 - < 90 ml/min/1,73 m² vs. ≥ 90 ml/min/1,73 m² ○ Kategorie II: < 45 ml/min/1,73 m² vs. 45 - < 60 ml/min/1,73 m² vs. 60 - < 90 ml/min/1,73 m² vs. ≥ 90 ml/min/1,73 m² • Proteinausscheidung im Urin zu Baseline: ≤ 1,75 g/Tag vs. > 1,75 g/Tag • Verwendung von blutdrucksenkenden Medikamenten einschließlich Diuretika zu Baseline (außer ACE-Hemmer, Aldosteronblocker, Aliskiren oder ARBs): ja vs. nein • Zeit seit Nierenbiopsie: ≤ 5 Jahre vs. > 5 Jahre • Bluthochdruck in der Vergangenheit: ja vs. nein <p>Präspezifizierte Post-Baseline-Subgruppen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erreichen einer Urin-Proteinausscheidung < 0,3 g/Tag in Woche 36, Woche 58 und Woche 110: Ja, Nein • Gleichzeitige Einnahme (und keine Einnahme bei Studienbeginn) von systemischen immunsuppressiven Medikamenten: Ja, Nein <p>Für die Subgruppenanalysen werden Modelle analog zu den primären Analysen des jeweiligen Endpunkts ohne Imputation und auf der Grundlage der MAR-Annahme verwendet.</p>
-------------------	--	---

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Doppelt-verblindete Studienphase a) n = 406 • Sparsentan: n = 203 • Irbesartan: n = 203 b) n = 404 • Sparsentan: n = 202 • Irbesartan: n = 202 c) n = 404 • Sparsentan: n = 202 • Irbesartan: n = 202
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Screening (n=2) Sparsentan (n = 1) • Randomisiert und nicht behandelt (n = 1) Irbesartan (n = 1) • Randomisiert und nicht behandelt (n = 1) Doppelt-verblindete Studienphase Sparsentan (n = 4) • Rücknahme der Einverständniserklärung (n = 4) Irbesartan (n = 12) • Tod (n = 1) • Lost to follow-up (n = 1) • Entscheidung des Sponsors (n = 1) • Rücknahme der Einverständniserklärung (n = 9)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Doppelt-verblindete Studienphase • Einschluss des ersten Patienten: 11.12.2018 • Letzte Studienvsiste des letzten Patienten: 07.08.2023 • Datum des finalen Studienberichts: 08.02.2024
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Doppelt-verblindete Studienphase Beendigung der Studie nach Prüfplan
a: nach CONSORT 2010 (64) Quelle: (7, 9, 10)		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

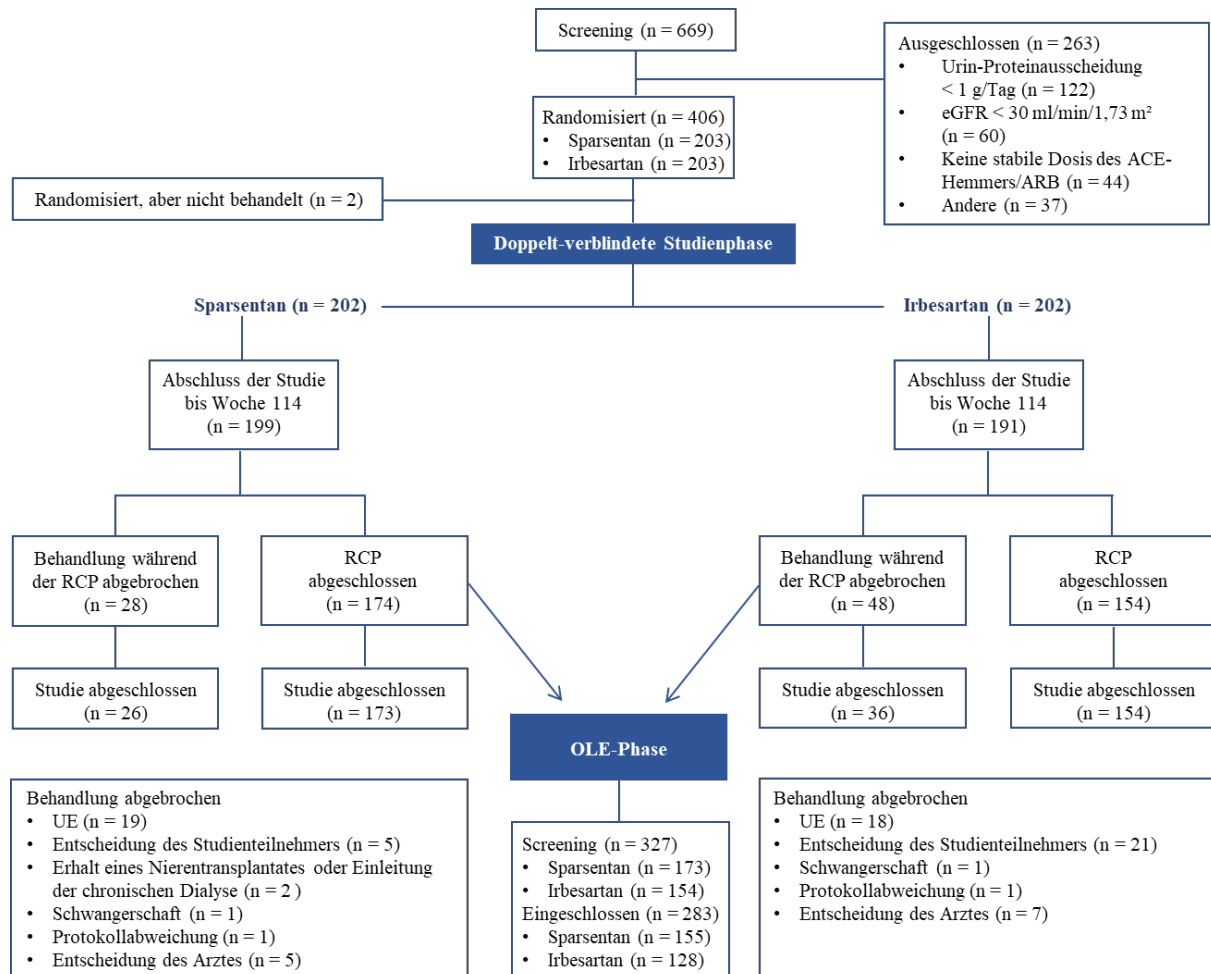


Abbildung 4-6: Flow-Chart gemäß CONSORT für die Studie PROTECT

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-110 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie PROTECT

Studie: PROTECT

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht (CSR) (8, 9)	A
Studienprotokoll (CSP) (7)	B
Statistischer Analyseplan (SAP) (10)	C
Publikation (5)	D

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Bei der Studie PROTECT handelt es sich um eine randomisierte, multizentrische, doppelverblindete, parallele und aktiv-kontrollierte Phase III-Studie (114 Wochen), die die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Sparsentan bei erwachsenen IgAN-Patienten mit einem hohen Progressionsrisiko untersucht. Die Randomisierung erfolgt im Zuteilungsverhältnis 1:1 auf die Behandlungsarme Sparsentan und der aktiven Kontrolle Irbesartan.
A, B, C, D

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung erfolgt mittels IRT, wobei die zentrale Randomisierung im Verhältnis 1:1 zwischen den beiden Behandlungsarmen auf der Grundlage einer permutierten Blockrandomisierung basiert. Es erfolgt eine Stratifizierung nach eGFR (30 - < 60 ml/min/1,73 m² und ≥ 60 ml/min/1,73 m²) und Urin-Proteinausscheidung (≤ 1,75 g/Tag und > 1,75 g/Tag) zum Screening.
A, B, C, D

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung erfolgt im Zuteilungsverhältnis 1:1 mittels IRT.
A, B, C, D

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studienteilnehmer sind hinsichtlich der Studienmedikation während der gesamten Studiendauer verblindet. Die zu verabreichende Dosis an Studienmedikation Sparsentan oder der aktiven Kontrolle Irbesartan wird in Form von Tabletten ausgegeben, die zur Verblindung mit Kapseln der Größe 00 ummantelt waren und dementsprechend identisch aussehen.

In medizinisch akuten oder dringenden Situationen, die die Kenntnis der Studienmedikation für das Patientenmanagement erfordern, kann die Verblindung über das IRT aufgehoben werden.

A, B, C, D

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen: ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Jedliches behandelnde Personal ist hinsichtlich der Studienmedikation während der gesamten Studiendauer verblindet, mit Ausnahme des Datenüberwachungsausschusses (DMC), der Belieferung mit den Studienmedikamenten, der Kontaktperson für die Meldung von unerwünschten Ereignissen und des unabhängigen Statistikteams, das für die Analyse des primären Endpunkts verantwortlich ist. Die zu verabreichende Dosis an Studienmedikation Sparsentan oder der aktiven Kontrolle Irbesartan wird in Form von Tabletten ausgegeben, die zur Verblindung mit Kapseln der Größe 00 ummantelt sind und dementsprechend identisch aussehen. Bei der Visite in Woche 2 wird die Dosisverträglichkeit verblindet durch den Prüfarzt bewertet, bevor auf die Zieldosis von zwei Kapseln titriert wird.

In medizinisch akuten oder dringenden Situationen, die die Kenntnis über die Studienmedikation für das Patientenmanagement erfordern, kann die Verblindung über das IRT aufgehoben werden. Wenn möglich soll in einem solchen Fall zuvor der medizinische Monitor kontaktiert werden, andernfalls ein Vermerk in der Studienakte des Patienten eingetragen werden. Der Sponsor und der medizinische Monitor erhalten einen Bericht, wann immer die Verblindung aufgehoben wird.

Eine unverblindete Interimsanalyse um festzustellen, ob der primäre Wirksamkeitsendpunkt (Veränderung der UP/C zu Baseline) statistisch signifikant ist, wird durchgeführt, wenn ca. 280 Studienteilnehmer randomisiert sind und diese die ersten 36 Wochen der doppelt-verblindete, aktiv-kontrollierte Behandlungsphase beendet haben. Die Interimsanalyse erfolgt durch das unverblindete statistische Subteam, welches nicht Teil des Studienteams ist, und die Analyseergebnisse werden nicht an Prüfarzte und denjenigen, die direkt an der laufenden Studie beteiligt sind, weitergegeben.

A, B, C, D

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

A, B, C, D

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, vor.

A, B, C, D

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): **niedrig** **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie PROTECT handelt es sich um eine randomisierte, multizentrische, doppelt-verblindete, parallele und aktiv-kontrollierte Phase III-Studie (114 Wochen), die die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Sparsentan bei erwachsenen IgAN-Patienten mit einem hohen Progressionsrisiko untersucht. Die Randomisierung erfolgt im Zuteilungsverhältnis 1:1 auf die Behandlungsarme Sparsentan und der aktiven Kontrolle Irbesartan, basierend auf der Grundlage einer permutierten Blockrandomisierung. Sowohl die Studienteilnehmer als auch das behandelnde Personal und der Sponsor sind hinsichtlich der Studienmedikation während der gesamten Studiendauer verblindet. Es wird von einer ergebnisunabhängigen Berichterstattung aller relevanter Endpunkte ausgegangen. Es finden sich zudem keine Aspekte, die das Verzerrungspotenzial auf Studienebene beeinflussen. Insgesamt ist das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig einzustufen.
A, B, C, D

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Veränderung der Nierenfunktion, gemessen anhand der Proteinurie**

- Prozentuale Veränderung der UP/C-Ratio
- Mittlere Veränderung der Urin-Proteinausscheidung
- Erreichen einer Remission
 - Anteil an Patienten mit Erreichen einer Remission (partiell sowie komplett)
 - Zeit bis zum Erreichen einer Remission (partiell sowie komplett)

1. Verblindung der Endpunkterheber **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie PROTECT handelt es sich um eine randomisierte, multizentrische, doppelt-verblindete, parallele und aktiv-kontrollierte Phase III-Studie (114 Wochen). Die Prüfarzte, das Studienpersonal und der Sponsor sind hinsichtlich der Zugehörigkeit der Studienteilnehmer zu den Behandlungsgruppen Sparsentan oder der aktiven Kontrolle verblindet.
A, B, C, D

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung und Analysen zur Veränderung der Nierenfunktion, gemessen anhand der Proteinurie, erfolgte auf Grundlage der FAS-Population. Die FAS-Population schließt alle Studienteilnehmer ein, die zu einer Behandlungsgruppe randomisiert wurden und mindestens eine Dosis der Studienmedikation innerhalb der 110-wöchigen, doppelt-verblindeten, aktiv-kontrollierten Behandlungsphase erhalten haben. Das bedeutet, dass die Analysen anhand der Randomisierung folgen, unabhängig von der tatsächlichen Behandlung. Das ITT-Prinzip ist somit gewährleistet.

A, B, C, D

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise vor, die gegen eine ergebnisunabhängige Berichterstattung des Endpunkts sprechen.

A, B, C, D

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene beeinflussen.

A, B, C, D

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Insgesamt ist das Verzerrungspotenzial für die Veränderung der Nierenfunktion, gemessen anhand der Proteinurie, als niedrig einzustufen. Sowohl die Studienteilnehmer als auch das behandelnde Personal, der Prüfarzt und der Sponsor sind hinsichtlich der Zuteilung der Studienmedikation verblindet. Das ITT-Prinzip ist gewährleistet.

Es gab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

A, B, C, D

Endpunkt: Veränderung der Nierenfunktion, gemessen anhand der eGFR

- Änderungsrate der eGFR nach Beginn der randomisierten Therapie (Gesamtveränderung)
- Änderungsrate der eGFR nach akuter Wirkung der randomisierten Therapie (chronische Veränderung)
- Mittlere Veränderung der eGFR

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie PROTECT handelt es sich um eine randomisierte, multizentrische, doppelt-verblindete, parallele und aktiv-kontrollierte Phase III-Studie (114 Wochen).
Die Prüfarzte, das Studienpersonal und der Sponsor sind hinsichtlich der Zugehörigkeit der Studienteilnehmer zu den Behandlungsgruppen Sparsentan oder der aktiven Kontrolle verblindet.
A, B, C, D

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung und Analysen zur Veränderung der Nierenfunktion, gemessen anhand der eGFR, erfolgten auf Grundlage der FAS-Population. Die FAS-Population schließt alle Studienteilnehmer ein, die zu einer Behandlungsgruppe randomisiert wurden und mindestens eine Dosis der Studienmedikation innerhalb der 110-wöchigen, doppelt-verblindeten, aktiv-kontrollierten Behandlungsphase erhalten haben. Das bedeutet, dass die Analysen anhand der Randomisierung folgen, unabhängig von der tatsächlichen Behandlung. Das ITT-Prinzip ist somit gewährleistet.
A, B, C, D

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise vor, die gegen eine ergebnisunabhängige Berichterstattung des Endpunkts sprechen.
A, B, C, D

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene beeinflussen.
A, B, C, D

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Insgesamt ist das Verzerrungspotenzial für die Veränderung der Nierenfunktion, gemessen anhand der eGFR, als niedrig einzustufen. Sowohl die Studienteilnehmer als auch das behandelnde Personal, der Prüfarzt und der Sponsor sind hinsichtlich der Zuteilung der Studienmedikation verblindet. Das ITT-Prinzip ist gewährleistet.

Es gab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

A, B, C, D

Endpunkt: Progression der Nierenerkrankung

- Anteil an Patienten, die eine bestätigte 40 %-ige Reduktion der eGFR, ESRD oder Tod erreichen (gesamt sowie die Einzelkomponenten)
- Zeit bis zum Erreichen einer bestätigten 40 %-igen Reduktion der eGFR, ESRD oder Tod (gesamt sowie die Einzelkomponenten)
- Anteil an Patienten, die das CKD-Stadium 4 oder 5 erreichen
- Zeit bis zum Erreichen eines CKD-Stadiums 4 oder 5

1. Verblindung der Endpunkterheber ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie PROTECT handelt es sich um eine randomisierte, multizentrische, doppelt-verblindete, parallele und aktiv-kontrollierte Phase III-Studie (114 Wochen).

Die Prüfarzte, das Studienpersonal und der Sponsor sind hinsichtlich der Zugehörigkeit der Studienteilnehmer zu den Behandlungsgruppen Sparsentan oder der aktiven Kontrolle verblindet.

A, B, C, D

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung und Analysen zur Progression der Nierenerkrankung erfolgten auf Grundlage der FAS-Population. Die FAS-Population schließt alle Studienteilnehmer ein, die zu einer Behandlungsgruppe randomisiert wurden und mindestens eine Dosis der Studienmedikation innerhalb der 110-wöchigen, doppelt-verblindeten, aktiv-kontrollierten Behandlungsphase erhalten haben. Das bedeutet, dass die Analysen anhand der Randomisierung folgen, unabhängig von der tatsächlichen Behandlung. Das ITT-Prinzip ist somit gewährleistet.

A, B, C, D

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise vor, die gegen eine ergebnisunabhängige Berichterstattung des Endpunkts sprechen.

A, B, C, D

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene beeinflussen.

A, B, C, D

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Insgesamt ist das Verzerrungspotenzial für die Progression der Nierenerkrankung als niedrig einzustufen. Sowohl die Studienteilnehmer als auch das behandelnde Personal, der Prüfarzt und der Sponsor sind hinsichtlich der Zuteilung der Studienmedikation verblindet. Das ITT-Prinzip ist gewährleistet.

Es gab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

A, B, C, D

Endpunkt: Systemische immunsuppressive Therapie

- Anteil an Patienten, die eine systemische immunsuppressive Therapie benötigen (jegliche sowie mit renaler Indikation)
- Zeit bis zum Beginn einer systemischen immunsuppressiven Therapie (jegliche sowie mit renaler Indikation)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie PROTECT handelt es sich um eine randomisierte, multizentrische, doppelt-verblindete, parallele und aktiv-kontrollierte Phase III-Studie (114 Wochen).
Die Prüferärzte, das Studienpersonal und der Sponsor sind hinsichtlich der Zugehörigkeit der Studienteilnehmer zu den Behandlungsgruppen Sparsentan oder der aktiven Kontrolle verblindet.
A, B, C, D

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung und Analysen zur systemischen immunsuppressiven Therapie erfolgten auf Grundlage der FAS-Population. Die FAS-Population schließt alle Studienteilnehmer ein, die zu einer Behandlungsgruppe randomisiert wurden und mindestens eine Dosis der Studienmedikation innerhalb der 110-wöchigen, doppelt-verblindeten, aktiv-kontrollierten Behandlungsphase erhalten haben. Das bedeutet, dass die Analysen anhand der Randomisierung folgen, unabhängig von der tatsächlichen Behandlung. Das ITT-Prinzip ist somit gewährleistet.
A, B, C, D

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise vor, die gegen eine ergebnisunabhängige Berichterstattung des Endpunkts sprechen.
A, B, C, D

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene beeinflussen.
B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Insgesamt ist das Verzerrungspotenzial für die systemische immunsuppressive Therapie als niedrig einzustufen. Sowohl die Studienteilnehmer als auch das behandelnde Personal, der Prüfarzt und der Sponsor sind hinsichtlich der Zuteilung der Studienmedikation verblindet. Das ITT-Prinzip ist gewährleistet. Es gab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.
A, B, C, D

Endpunkt: Hospitalisierungen

- Anteil an Patienten mit Hospitalisierungen (jegliche sowie nierenbedingt)
- Anzahl an Hospitalisierungen (jegliche sowie nierenbedingt)
- Dauer der Hospitalisierungen (jegliche sowie nierenbedingt)

1. Verblindung der Endpunkterheber ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie PROTECT handelt es sich um eine randomisierte, multizentrische, doppelt-verblindete, parallele und aktiv-kontrollierte Phase III-Studie (114 Wochen). Die Prüfarzte, das Studienpersonal und der Sponsor sind hinsichtlich der Zugehörigkeit der Studienteilnehmer zu den Behandlungsgruppen Sparsentan oder der aktiven Kontrolle verblindet.
A, B, C

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung und Analysen zu Hospitalisierungen erfolgten auf Grundlage der FAS-Population. Die FAS-Population schließt alle Studienteilnehmer ein, die zu einer Behandlungsgruppe randomisiert wurden und mindestens eine Dosis der Studienmedikation innerhalb der 110-wöchigen, doppelt-verblindeten, aktiv-kontrollierten Behandlungsphase erhalten haben. Das bedeutet, dass die Analysen anhand der Randomisierung folgen, unabhängig von der tatsächlichen Behandlung. Das ITT-Prinzip ist somit gewährleistet.

A, B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise vor, die gegen eine ergebnisunabhängige Berichterstattung des Endpunkts sprechen.

A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene beeinflussen.

A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Insgesamt ist das Verzerrungspotenzial für die Hospitalisierungen als niedrig einzustufen. Sowohl die Studienteilnehmer als auch das behandelnde Personal, der Prüfarzt und der Sponsor sind hinsichtlich der Zuteilung der Studienmedikation verblindet. Das ITT-Prinzip ist gewährleistet.

Es gab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

A, B, C

Endpunkt: Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes, gemessen anhand der EQ-5D VAS

- Zeit bis zur Verbesserung/Verschlechterung der Skalenspannweite der EQ-5D VAS um $\geq 15\%$:
MID ≥ 15 Punkte

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie PROTECT handelt es sich um eine randomisierte, multizentrische, doppelt-verblindete, parallele und aktiv-kontrollierte Phase III-Studie (114 Wochen).
Die Prüfer, das Studienpersonal und der Sponsor sind hinsichtlich der Zugehörigkeit der Studienteilnehmer zu den Behandlungsgruppen Sparsentan oder der aktiven Kontrolle verblindet.
A, B, C

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung und Analysen zur Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes, gemessen anhand der EQ-5D VAS, erfolgten auf Grundlage der FAS-Population. Die FAS-Population schließt alle Studienteilnehmer ein, die zu einer Behandlungsgruppe randomisiert wurden und mindestens eine Dosis der Studienmedikation innerhalb der 110-wöchigen, doppelt-verblindeten, aktiv-kontrollierten Behandlungsphase erhalten haben. Das bedeutet, dass die Analysen anhand der Randomisierung folgen, unabhängig von der tatsächlichen Behandlung. Das ITT-Prinzip ist somit gewährleistet.
A, B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise vor, die gegen eine ergebnisunabhängige Berichterstattung des Endpunkts sprechen.
A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Rücklaufquoten bezogen auf die FAS-Population lagen zu Baseline und Woche 24 in beiden Studienarmen über den gemäß des Methodenpapiers des IQWiG geforderten 70 % (22). Bereits ab Woche 48 fiel die Rücklaufquote im Irbesartan-Arm unter 70 %, während die Rücklaufquote im Sparsentan-Arm zu allen erhobenen Zeitpunkten bei über 70 % lag. Aufgrund der Unterschreitung der geforderten Rücklaufquoten von mindestens 70 % liegen sonstige verzerrende endpunktspezifische Aspekte vor.

A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Sowohl die Studienteilnehmer als auch das behandelnde Personal, der Prüfarzt und der Sponsor sind hinsichtlich der Zuteilung der Studienmedikation verblindet. Das ITT-Prinzip ist gewährleistet.

Die Auswertungen zur Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes, gemessen anhand der EQ-5D VAS, wurde nach den präspezifizierten Vorgaben in den Studienunterlagen durchgeführt. Insgesamt ist das Verzerrungspotenzial für die Analysen zur Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes, gemessen anhand der EQ-5D VAS, aufgrund der niedrigen Rücklaufquoten im Irbesartan-Arm als hoch einzustufen.

A, B, C

Endpunkt: Veränderung der krankheitsspezifischen Lebensqualität, gemessen anhand des KDQOL-36 Fragebogens

- Zeit bis zur Verbesserung/Verschlechterung der Skalenspannweite des KDQOL-36 um ≥ 15 %
 - Krankheitslast durch die Nierenerkrankung: MID ≥ 15 Punkte
 - Symptome/Probleme mit der Nierenerkrankung: MID ≥ 15 Punkte
 - Auswirkungen der Nierenerkrankungen: MID ≥ 15 Punkte
 - Physische Subskala des SF-12 (PCS): MID $\geq 8,4$ Punkte
- Mentale Subskala des SF-12 (MCS): MID ≥ 9 Punkte

1. Verblindung der Endpunkterheber ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie PROTECT handelt es sich um eine randomisierte, multizentrische, doppelt-verblindete, parallele und aktiv-kontrollierte Phase III-Studie (114 Wochen).

Die Prüfarzte, das Studienpersonal und der Sponsor sind hinsichtlich der Zugehörigkeit der Studienteilnehmer zu den Behandlungsgruppen Sparsentan oder der aktiven Kontrolle verblindet.

A, B, C

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung und Analysen zur Veränderung der krankheitsspezifischen Lebensqualität, gemessen anhand des KDQOL-36 Fragebogens, erfolgten auf Grundlage der FAS-Population. Die FAS-Population schließt alle Studienteilnehmer ein, die zu einer Behandlungsgruppe randomisiert wurden und mindestens eine Dosis der Studienmedikation innerhalb der 110-wöchigen, doppelt-verblindeten, aktiv-kontrollierten Behandlungsphase erhalten haben. Das bedeutet, dass die Analysen anhand der Randomisierung folgen, unabhängig von der tatsächlichen Behandlung. Das ITT-Prinzip ist somit gewährleistet.

A, B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise vor, die gegen eine ergebnisunabhängige Berichterstattung des Endpunkts sprechen.

A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Rücklaufquoten bezogen auf die FAS-Population lagen zu Baseline und Woche 24 in beiden Studienarmen über den gemäß des Methodenpapiers des IQWiG geforderten 70 % (22). Bereits ab Woche 24 fiel die Rücklaufquote im Irbesartan-Arm unter 70 %, während die Rücklaufquote im Sparsentan-Arm zu allen erhobenen Zeitpunkten bei über 70 % lag. Aufgrund der Unterschreitung der geforderten Rücklaufquoten von mindestens 70 % liegen sonstige verzerrende endpunktspezifische Aspekte vor.

A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Sowohl die Studienteilnehmer als auch das behandelnde Personal, der Prüfarzt und der Sponsor sind hinsichtlich der Zuteilung der Studienmedikation verblindet. Das ITT-Prinzip ist gewährleistet. Die Auswertungen zur Veränderung des KDQOL-36 Gesamtscores und der Domänenscores zu Baseline wurden nach den präspezifizierten Vorgaben in den Studienunterlagen durchgeführt.

Insgesamt ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Veränderung der krankheitsspezifischen Lebensqualität, gemessen anhand des KDQOL-36 Fragebogens, aufgrund der niedrigen Rücklaufquoten als hoch einzustufen.

A, B, C

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse

- UE (gesamt)
- UE differenziert nach Schweregrad (nicht schwer, schwer)
- SUE
- UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten
- UE, die zum Tod führten
- UE (gesamt (ohne krankheitsbezogene UE))
- UE differenziert nach Schweregrad (nicht schwer, schwer (ohne krankheitsbezogene UE))
- SUE (ohne krankheitsbezogene UE)
- Detaildarstellung der UE, SUE und schweren UE auf Ebene der SOC und PT
- UE von besonderem Interesse

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie PROTECT handelt es sich um eine randomisierte, multizentrische, doppelt-verblindete, parallele und aktiv-kontrollierte Phase III-Studie (114 Wochen).

Die Prüfarzte, das Studienpersonal und der Sponsor sind hinsichtlich der Zugehörigkeit der Studienteilnehmer zu den Behandlungsgruppen Sparsentan oder der aktiven Kontrolle verblindet.

A, B, C, D

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung und Analysen zu unerwünschten Ereignissen erfolgten auf Grundlage der Verträglichkeitspopulation. Diese umfasst alle Patienten, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis der Studienmedikation innerhalb der 110-wöchigen, doppelt-verblindeten, aktiv-kontrollierten Behandlungsphase erhalten haben. Die Patienten wurden in dem Studienarm ausgewertet, dessen Behandlung sie tatsächlich erhalten haben. Die Verträglichkeitspopulation entspricht der FAS-Population, wodurch das ITT-Prinzip gewährleistet ist.
A, B, C, D

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise vor, die gegen eine ergebnisunabhängige Berichterstattung des Endpunkts sprechen.
A, B, C, D

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene beeinflussen.
A, B, C, D

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Insgesamt ist das Verzerrungspotenzial für die unerwünschten Ereignisse als niedrig einzustufen. Sowohl die Studienteilnehmer als auch das behandelnde Personal, der Prüfarzt und der Sponsor sind hinsichtlich der Zuteilung der Studienmedikation verblindet. Das ITT-Prinzip ist gewährleistet.
Es gab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.
A, B, C, D

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

unklar: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

unklar: Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

Zulässige Gründe sind:

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- *zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien*
- *intransparenter Patientenfluss*
- *Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:*
 - *Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).*
 - *Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.*
 - *Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.*
 - *Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.*

- ja**
- nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

- niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

- hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

Anhang 4-G: Weitere Analysen und Kaplan-Meier-Plots zu den in Abschnitt 4.3.1.3 dargestellten Ergebnissen der Studie PROTECT

Weitere Analysen und Kaplan-Meier-Plots zu den in Abschnitt 4.3.1.3 dargestellten Ergebnissen der Studie PROTECT befinden sich in einem separaten Dokument (Modul 4 Anhang 4-G).