

# Nutzenbewertung



Gemeinsamer  
Bundesausschuss

**von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V**

**Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a  
Absatz 1 Satz 11 i. V. m. Kapitel 5 § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo**

**Wirkstoff: Sparsentan**

Datum der Veröffentlichung: 1. November 2024

Version 1.0

## Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis .....	3
Abbildungsverzeichnis .....	5
Abkürzungsverzeichnis .....	6
Hintergrund.....	8
1 Fragestellung.....	9
2 Auswahl und Methodik der relevanten Studien .....	10
2.1 Studienbasis für die Nutzenbewertung .....	10
2.2 Beschreibung der eingeschlossenen Studie .....	10
2.3 Endpunkte .....	17
2.3.1 Mortalität.....	18
2.3.2 Morbidität.....	18
2.3.3 Lebensqualität .....	24
2.3.4 Sicherheit .....	25
2.3.5 Erhebungszeitpunkte .....	28
2.4 Statistische Methoden.....	30
2.5 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene .....	31
3 Ergebnisse der eingeschlossenen Studie .....	34
3.1 Studiencharakteristika und Studienmedikation .....	34
3.2 Mortalität .....	41
3.3 Morbidität .....	41
3.4 Lebensqualität.....	43
3.5 Sicherheit .....	43
4 Diskussion der Methodik und Ergebnisse.....	49
4.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Sparsentan .....	49
4.2 Design und Methodik der Studie PROTECT .....	50
4.3 Mortalität .....	53
4.4 Morbidität .....	53
4.5 Lebensqualität.....	53
4.6 Sicherheit .....	53
5 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	55
6 Zusammenfassung der Nutzenbewertung .....	56
Referenzen .....	58
Anhang .....	60

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht über die Studienbasis .....	10
Tabelle 2: Charakterisierung der Studie PROTECT .....	10
Tabelle 3: Charakterisierung der Intervention in der Studie PROTECT während der doppelt-verblindeten Studienphase .....	14
Tabelle 4: Zusammenfassung der Endpunktbewertung der Studie PROTECT .....	17
Tabelle 5: Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte in der Studie PROTECT .....	29
Tabelle 6: Analysepopulationen in der Studie PROTECT .....	30
Tabelle 7: Verzerrungspotential der Studie PROTECT während der doppelt-verblindeten Studienphase .....	31
Tabelle 8: Verzerrungspotential der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte der Studie PROTECT .....	33
Tabelle 9: Allgemeine Angaben; Studie PROTECT (finaler Datenschnitt der doppelt-verblindeten Studienphase: 07.09.2023).....	34
Tabelle 10: Charakterisierung der Studienpopulation in der Studie PROTECT (finaler Datenschnitt der doppelt-verblindeten Studienphase: 07.09.2023).....	36
Tabelle 11: Angaben zur Exposition mit der Studienmedikation; Studie PROTECT (finaler Datenschnitt der doppelt-verblindeten Studienphase: 07.09.2023).....	38
Tabelle 12: Angaben zu den Begleitmedikationen ( $\geq 15\%$ ); Studie PROTECT (finaler Datenschnitt der doppelt-verblindeten Studienphase: 07.09.2023).....	40
Tabelle 13: Anteil an Personen mit einer ESRD bis zu Woche 110 in der Studie PROTECT (FAS), finaler Datenschnitt der doppelt-verblindeten Studienphase: 07.09.2023 .....	41
Tabelle 14: Zeit bis zum Erreichen einer ESRD (ergänzend) in der Studie PROTECT (FAS), finaler Datenschnitt der doppelt-verblindeten Studienphase: 07.09.2023 .....	41
Tabelle 15: Anteil an Personen mit einem CKD-Stadium 4 oder 5 bis zu Woche 110 in der Studie PROTECT (FAS), finaler Datenschnitt der doppelt-verblindeten Studienphase: 07.09.2023 .....	42
Tabelle 16: Zeit bis zum Erreichen eines CKD-Stadiums 4 oder 5 (ergänzend) in der Studie PROTECT (FAS), finaler Datenschnitt der doppelt-verblindeten Studienphase: 07.09.2023.....	42
Tabelle 17: Anteil an Personen mit Hospitalisierungen während der doppelt-verblindeten Studienphase (ergänzend) in der Studie PROTECT (FAS), finaler Datenschnitt der doppelt-verblindeten Studienphase: 07.09.2023 .....	43
Tabelle 18: Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE während der doppelt-verblindeten Studienphase (SAS); Studie PROTECT; finaler Datenschnitt der doppelt-verblindeten Studienphase: 07.09.2023 .....	44
Tabelle 19: Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE ohne krankheitsbezogene UE während der doppelt-verblindeten Studienphase (SAS); Studie PROTECT; finaler Datenschnitt der doppelt-verblindeten Studienphase: 07.09.2023 .....	44

Tabelle 20: UE, die bei $\geq 10\%$ der Patientinnen und Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind, nach Systemorganklasse und Preferred Term während der doppelt-verblindeten Studienphase in der Studie PROTECT (SAS); finaler Datenschnitt der doppelt-verblindeten Studienphase: 07.09.2023 .....	45
Tabelle 21: SUE, die bei $\geq 5\%$ der Patientinnen und Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind, nach Systemorganklasse und Preferred Term während der doppelt-verblindeten Studienphase in der Studie PROTECT (SAS); finaler Datenschnitt der doppelt-verblindeten Studienphase: 07.09.2023 .....	46
Tabelle 22: UE von besonderem Interesse während der doppelt-verblindeten Studienphase in der Studie PROTECT (SAS); finaler Datenschnitt der doppelt-verblindeten Studienphase: 07.09.2023.....	47
Tabelle 23: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie PROTECT .....	56
Tabelle 24: Ergebnisse zur prozentualen Änderung der UP/C bis zu Woche 110 in der Studie PROTECT (FAS), finaler Datenschnitt der doppelt-verblindeten Studienphase: 07.09.2023 .....	60
Tabelle 25: Ergebnisse zur Veränderung der eGFR (Slope) mit Beginn der Randomisierung bis Woche 110 in der Studie PROTECT (FAS), finaler Datenschnitt der doppelt-verblindeten Studienphase: 07.09.2023 .....	61
Tabelle 26: Ergebnisse zur EQ-5D VAS bis zur Woche 110 in der Studie PROTECT (FAS), finaler Datenschnitt der doppelt-verblindeten Studienphase: 07.09.2023 .....	62

## **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Studiendesign während der doppelt-verblindeten Studienphase in der Studie PROTECT, eigene Darstellung in Anlehnung an.....	13
Abbildung 2: Patientenfluss der Studie PROTECT .....	35
Abbildung 3: Ergebnisse zur EQ-5D VAS bis Woche 110 in der Studie PROTECT (FAS), finaler Datenschnitt der doppelt-verblindeten Studienphase: 07.09.2023 .....	63
Abbildung 4: Zeit bis zum Erreichen einer ESRD in der Studie PROTECT (FAS), finaler Datenschnitt der doppelt-verblindeten Studienphase: 07.09.2023 .....	64
Abbildung 5: Zeit bis zum Erreichen eines CKD-Stadiums 4 oder 5 in der Studie PROTECT (FAS), finaler Datenschnitt der doppelt-verblindeten Studienphase: 07.09.2023 .....	65

## Abkürzungsverzeichnis

ACE	Angiotensin-Converting-Enzym
ACEI	Angiotensin-Converting-Enzym Hemmer
AESI	Adverse Event of Special Interest (UE von besonderem Interesse)
ALT	Alanin-Aminotransferase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ARB	Angiotensin-Rezeptor-Blocker
AST	Aspartat-Aminotransferase
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemisches Klassifikationssystem
BMI	Body Mass Index
CKD	Chronic kidney disease (chronische Nierenerkrankung)
eGFR	Estimated glomerular filtration rate (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate)
EMA	European Medicines Agency
EOT	End of treatment (Behandlungsende)
EPAR	European Public Assessment Report
EQ-5D	EuroQol 5 Dimensions
ESRD	End-stage renal disease (terminale Niereninsuffizienz)
FAS	Full Analysis Set
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HR	Hazard Ratio
IgAN	Immunglobulin-A-Nephropathie
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to Treat
k. A.	keine Angabe
KDIGO	Kidney Disease Improving Global Outcomes
KDQoL-36	Kidney Disease Quality of Life 36-item short version
KI	Konfidenzintervall
LS	Least square
MAR	Missing at Random
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MMRM	Mixed Model for Repeated Measures
MRCM	Mixed Random Coefficient Model
MW	Mittelwert
N	Anzahl
n. a.	Nicht anwendbar
n. b.	Nicht bewertbar
NYHA	New York Heart Association
OLE	Open-Label-Extension
PT	Preferred Term
pU	Pharmazeutischer Unternehmer

RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
RR	Relatives Risiko
SAP	Statistischer Analyseplan
SAS	Safety Analysis Set
SD	Standardabweichung
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQ	Standardised MedDRA Queries
SOC	Systemorganklasse
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TTE	Time-To-Event
UA/C	Urine albumin/creatinine
UE	Unerwünschtes Ereignis
ULN	Upper limit of normal
UP/C	Urine protein/creatinine
VAS	Visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung des G-BA

## Hintergrund

Sparsentan ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA), ob er die Nutzenbewertung selbst durchführt oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V, dass der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt gilt, hat der G-BA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass bei Orphan Drugs zunächst keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr durch den G-BA als Grundlage der insoweit allein rechtlich zulässigen Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens durch den G-BA bewertet.

Bei Orphan Drugs erfolgt eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die Umsatzschwelle gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt.

Der G-BA bestimmt gemäß Kapitel 5 § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Nutzenbewertung). Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Sparsentan zieht der G-BA die Zulassung und Unterlagen zur Zulassung (insbesondere den EPAR), die Studien, auf deren Grundlage die Zulassung des Arzneimittels beruht, sowie das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers (pU) heran und bewertet die darin enthaltenen Daten nach Maßgabe der in Kapitel 5 § 5 Absatz 7 Nr. 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz.

Der Unterausschuss Arzneimittel hat die Nutzenbewertung zum Wirkstoff Sparsentan in seiner Sitzung am 29. Oktober 2024 zur Kenntnis genommen. Darüber hinaus wurde mit Schreiben vom 31. Juli 2024 das IQWiG beauftragt, ergänzend eine Bewertung der Angaben des pU in Modul 3 zu folgenden Gesichtspunkten durchzuführen:

- Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (GKV)
- Anzahl der GKV-Patientinnen und -Patienten in der Zielpopulation

Die Nutzenbewertung wird am 1. November 2024 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf der Internetseite des G-BA (<http://www.g-ba.de>) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wird darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt. Über das Ausmaß des Zusatznutzens beschließt der G-BA innerhalb von drei Monaten nach Veröffentlichung der Nutzenbewertung.



## 1 Fragestellung

Sparsentan (Filspari®) ist ein Arzneimittel mit dem Status „Orphan Drug“. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt für Orphan Drugs der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt. Der G-BA bestimmt bei Orphan Drugs, die einen Umsatz von 30 Millionen Euro in den letzten 12 Kalendermonaten nicht übersteigen, das Ausmaß des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien. Die Bewertung bezieht sich auf folgende Indikation [14]:

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).

Gemäß Fachinformation beträgt die zugelassene Anfangsdosierung 200 mg einmal täglich über einen Zeitraum von 14 Tagen und wird dann auf eine Erhaltungsdosis von 400 mg einmal täglich, je nach Verträglichkeit, erhöht [14].

Dieses Arzneimittel wurde unter „besonderen Bedingungen“ zugelassen. Zur weiteren Charakterisierung der langfristigen Wirksamkeit und Sicherheit von Sparsentan für die Behandlung von primärer Immunglobulin-A-Nephropathie bei Erwachsenen sind die finalen Ergebnisse der pivotalen PROTECT-Studie einzureichen (fällig am 30.09.2024) [3].

## 2 Auswahl und Methodik der relevanten Studien

### 2.1 Studienbasis für die Nutzenbewertung

Tabelle 1: Übersicht über die Studienbasis

Studiename (Nummer)	Studie mit Dossier vom pU eingereicht	Studie vom pU als relevant für die Ableitung des Zusatznutzens erachtet	Studie relevant für die Nutzenbewertung	Ausschlussgrund
<b>Studien zu Sparsentan</b>				
PROTECT <sup>1)</sup>	Ja	Ja	Ja	-

<sup>1)</sup> Zulassungsrelevante Studie gemäß EPAR.

Abkürzungen: EPAR: European Public Assessment Report; pU: pharmazeutischer Unternehmer

#### Zur Nutzenbewertung für Sparsentan herangezogene Unterlagen

- Dossier des pU zu Sparsentan [12,13]
- Unterlagen der Zulassungsbehörde, insbesondere Committee for Medicinal Products for Human Use Assessment Report [3]
- Studienbericht inkl. Studienprotokoll und statistischem Analyseplan (SAP) der Studie PROTECT [8,9,10,11,15]
- Fachinformation zu Sparsentan [14]

### 2.2 Beschreibung der eingeschlossenen Studie

Die Nutzenbewertung von Sparsentan im vorliegenden Anwendungsgebiet basiert auf der pivotalen Zulassungsstudie PROTECT. Die Studie und die Intervention werden in den Tabellen 2 und 3 charakterisiert. Von Relevanz für die vorliegende Nutzenbewertung ist ausschließlich die doppelt-verblindete Studienphase (114 Wochen).

Tabelle 2: Charakterisierung der Studie PROTECT

Charakteristikum	Beschreibung
<b>Design und Studienablauf</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Multizentrische, stratifizierte, randomisierte, doppelblinde, aktiv-kontrollierte Phase-III-Studie im Parallelgruppendesign bei Erwachsenen mit primärer IgAN, die trotz Behandlung mit einer stabilen, maximal tolerierbaren Dosis eines Angiotensin-Converting-Enzym (ACE)-Hemmers und/oder Angiotensin-Rezeptor-Blockers (ARB) eine persistierende Proteinurie und ein hohes Risiko für die Progression der Erkrankung aufweisen.</li> <li>• Randomisierung (siehe Abbildung 1) erfolgte im Zuteilungsverhältnis 1:1 stratifiziert nach: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ eGFR (30 bis &lt; 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> und ≥ 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) und</li> <li>○ Urin-Proteinausscheidung (≤ 1,75 g/Tag und &gt; 1,75 g/Tag) zum Screening<sup>1)</sup>.</li> </ul> </li> <li>• Studie besteht aus 2 Studienphasen (insgesamt bis zu 270 Wochen): <ul style="list-style-type: none"> <li>○ doppelt-verblindete Studienphase (114 Wochen)</li> <li>○ Open-Label-Extension (OLE)-Studienphase (bis zu 156 Wochen)</li> </ul> </li> </ul> <p>Hinweis: Nach einer 110-wöchigen Behandlung in der doppelt-verblindeten Studienphase wird die Studienmedikation abgesetzt und die vorherige Standardbehandlung für</p>

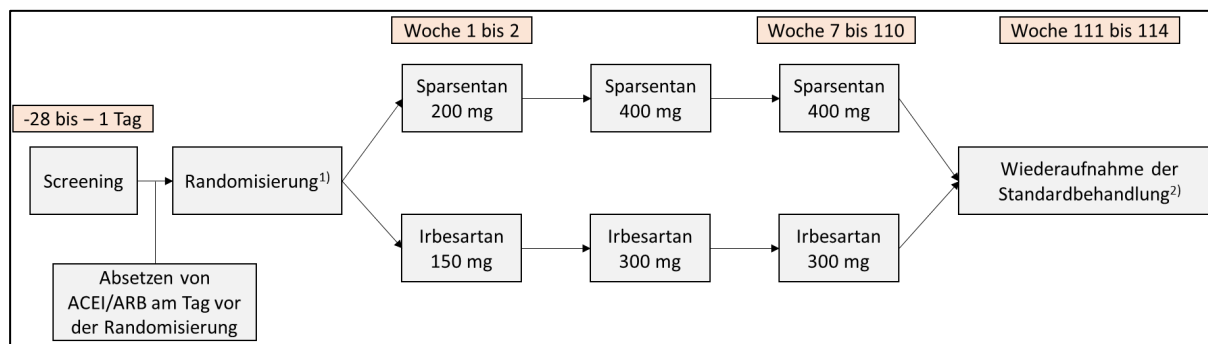
Charakteristikum	Beschreibung
	<p>4 Wochen wieder aufgenommen. Nach der Eignungsprüfung in Woche 114 und Absetzen der Standardbehandlung können die Personen an der OLE-Studienphase teilnehmen.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zusätzlich gibt es eine optionale Teilstudie während der OLE-Studienphase (mit Amendment 6, 15.11.2022 eingeführt), die 12 Wochen dauert und voraussichtlich etwa 60 Personen einschließt.<sup>2)</sup></li> <li>• Die Studie ist noch laufend in der OLE-Studienphase.</li> </ul> <p>Zur Nutzenbewertung wird die doppelt-verblindete Studienphase herangezogen.</p>
<b>Population</b>	<p><b>Wesentliche Einschlusskriterien für die doppelt-verblindete Studienphase</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Erwachsene (≥ 18 Jahre)</li> <li>• Bestätigte primäre IgAN mittels Biopsie</li> <li>• Urin-Proteinausscheidung von ≥ 1 g/Tag und eGFR ≥ 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> zum Screening</li> <li>• Systolischer Blutdruck ≤ 150 mm Hg / diastolischer Blutdruck ≤ 100 mm Hg zum Screening</li> <li>• Stabile Dosis einer ACE-Hemmer- und/oder ARB-Therapie seit mindestens 12 Wochen vor dem Screening, d. h. maximal verträgliche Dosis und mindestens die Hälfte der angegebenen Tageshöchstdosis</li> </ul> <p><b>Wesentliche Ausschlusskriterien für die doppelt-verblindete Studienphase</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• IgAN sekundär zu einer anderen Erkrankung (wie einer systemischen Lupus erythematoses oder einer Leberzirrhose) oder einer Purpura Henoch-Schönlein</li> <li>• Vorhandensein von zellulären glomerulären Halbmonden in &gt; 25 % der Glomeruli in der Nierenbiopsie innerhalb von 6 Monaten vor dem Screening<sup>3)</sup></li> <li>• CKD zusätzlich zur IgAN</li> <li>• Behandlung mit systemischen immunsuppressiven Medikamenten (einschließlich Kortikosteroiden) für &gt; 2 Wochen innerhalb von 3 Monaten vor dem Screening</li> <li>• Medizinische Vorgeschichte: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ dokumentierte Herzinsuffizienz (d. h. NYHA Klasse II–IV und/oder eine frühere Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz oder ungeklärter Dyspnoe, Orthopnoe, paroxysmaler nächtlicher Dyspnoe, Aszites und/oder peripherer Ödeme)</li> <li>○ 6 Monate vor Screening eine klinisch relevante zerebrovaskuläre Erkrankung (und/oder koronare Herzkrankheit)</li> <li>○ Gelbsucht, Hepatitis oder eine bekannte hepatobiliäre Erkrankung (ausgenommen asymptomatische Cholelithiasis)</li> <li>○ Organtransplantation (außer Hornhauttransplantationen)</li> </ul> </li> <li>• Weitere Laborparameter beim Screening: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ ALT und/oder AST &gt; 2 ULN</li> <li>○ Hämatokritwert &lt; 27 % (0,27 Volumen/Volumen)</li> <li>○ Hämoglobinwert &lt; 9 g/dl (90 g/l)</li> <li>○ Kaliumwert &gt; 5,5 mEq/l (5,5 mmol/l)</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Wesentliche Einschlusskriterien für die OLE-Studienphase</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Doppelblinde Studienphase von 114 Wochen beendet</li> <li>• Einnahme der Studienmedikation während doppelt-verblindeter Studienphase nicht dauerhaft unterbrochen</li> </ul> <p><b>Wesentliche Ausschlusskriterien für die OLE-Studienphase</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Person hat eine terminale Niereninsuffizienz (ESRD) entwickelt</li> <li>• Person war im Zeitraum der Woche 110 bis Woche 114 nicht in der Lage, die Therapie mit RAAS-Hemmer zu initiieren oder entwickelte Kontraindikationen für diese.</li> <li>• eGFR-Wert von ≤ 20 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> in Woche 110</li> <li>• Kaliumwert von &gt; 5,5 mEq/l (5,5 mmol/l)</li> </ul>

Charakteristikum	Beschreibung
<b>Intervention und Zahl der Patientinnen und Patienten</b>	Gescreent gesamt: N = 669 Randomisiert/Eingeschlossen (doppelblinde Studienphase): N = 406 <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sparsentan: N = 203</li> <li>• Irbesartan: N = 203</li> </ul>
<b>Ort und Zeitraum der Durchführung; Datenschnitte</b>	<b>Studienzentren</b> 156 Studienzentren in 18 Ländern (USA, Belgien, Kroatien, Tschechische Republik, Estland, Frankreich, Deutschland, Italien, Litauen, Polen, Portugal, Spanien, Großbritannien, Australien, Hong Kong, Neuseeland, Südkorea, Taiwan)  <b>Studienzeitraum</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Erste/r Patient/in, erste Visite: 11.12.2018</li> <li>• Letzte/r Patient/in, letzte Visite (doppelblinde Studienphase): 07.08.2023</li> </ul> <b>Datenschnitte</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1. Datenschnitt (Interimsanalyse): 01.08.2021</li> <li>• 2. Datenschnitt (Ende der doppelblinden Studienphase): 07.09.2023</li> </ul> Studienende erwartet: Juli 2026
<b>Endpunkte gemäß Studienprotokoll</b>	<b>Primärer Endpunkt</b> Veränderung der Protein/Kreatinin (UP/C)-Ratio von Baseline/Tag 1 zu Woche 36, basierend auf einer 24-Stunden-Sammelurinprobe  <b>Wichtige sekundäre Endpunkte</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Änderungsrate der eGFR (Slope) über einen Zeitraum von 52 bzw. 104 Wochen (1 und 2 Jahre) nach initialer Wirkung der randomisierten Therapie (d. h. von Woche 6 bis Woche 58 bzw. 110)</li> <li>• Änderungsrate der eGFR (Slope) von Randomisierung über einen Zeitraum von 110 Wochen (d. h. von Tag 1 bis Woche 110)<sup>4)</sup></li> </ul> <b>Andere sekundäre Endpunkte</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mittlere Veränderung zu Woche 110 der eGFR und ausgewählter Proteinurie-Variablen (Urin-Proteinausscheidung, Urin-Albuminausscheidung, Urin-Albumin [UA/C]/Kreatinin-Ratio [UP/C]-Ratio zu Baseline</li> <li>• Anteil Personen, die eine bestätigte 40%-ige Reduktion der eGFR, terminale Niereninsuffizienz (ESRD)<sup>5)</sup> oder den Tod erreichen</li> </ul> <b>Explorative Endpunkte</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Änderungsrate der eGFR über einen Zeitraum von 58 Wochen nach Beginn der zugeteilten Therapie, von Baseline (Tag 1) bis Woche 58</li> <li>• Veränderung der eGFR zu Woche 6 im Vergleich zu Baseline nach initialer Wirkung der randomisierten Therapie</li> <li>• Veränderung der eGFR von Woche 110 (Ende der doppelt-verblindeten, aktiv-kontrollierten Behandlungsphase) zu Woche 114 (Ende der doppelt-verblindeten Studienphase)</li> <li>• Veränderung der eGFR von Woche 114 zu Baseline</li> <li>• Erreichen einer Urin-Proteinausscheidung &lt; 0,3 g/Tag bis Woche 110</li> <li>• Erreichen einer Urin-Proteinausscheidung &lt; 1 g/Tag bis Woche 110</li> <li>• Anteil Personen mit Hämaturie bei jeder Visite</li> <li>• Veränderungen des Blutdrucks bei jeder Visite im Vergleich zu Baseline</li> <li>• Anteil Personen, die während der Studie systemische immunsuppressive Therapie benötigen</li> <li>• Lebensqualität               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ EQ-5D-5L</li> <li>○ KDQOL-36</li> </ul> </li> </ul>

Charakteristikum	Beschreibung
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hospitalisierungen</li> <li>• PK-Konzentration</li> </ul> <p><b>Sicherheitsendpunkte</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Veränderungen von Körpergewicht, Vitalparametern, körperlichen Untersuchungen, peripheren Ödemen und klinischen Laborparametern im Vergleich zu Baseline</li> <li>• Inzidenz von UE, SUE und AESI</li> </ul>

- 1) Screeningphase (Tag -28 bis -1). Screeningphase wurde mit Amendment 1 (07.03.2019) von 2 Wochen auf 4 Wochen angepasst.
- 2) Personen, die an der OLE-Studienphase teilnehmen, können auf ihre Eignung zur Teilnahme an einer randomisierten, offenen, kontrollierten Teilstudie geprüft werden, in der die Sicherheit und Wirksamkeit eines SGLT2-Inhibitors (Dapagliflozin) in Kombination mit Sparsentan auf die Proteinurie bei Personen mit IgAN im Vergleich zu Sparsentan allein untersucht wird. Für die vorliegende Nutzenbewertung hat diese Teilstudie keine Relevanz und wird hier nur der Vollständigkeit einmalig erwähnt.
- 3) Das Vorhandensein von zellulären glomerulären Halbmonden scheint gemäß Literatur ein potentiell wichtiger Risikofaktor für eine fortschreitende Verschlechterung der Nierenfunktion zu sein. Es ist nicht gesichert, inwiefern anhand der anwendungsgebietspezifischen Einschränkung im Ausschlusskriterium (> 25 %) eine relevante Einschränkung gegenüber der Zulassungspopulation besteht [2,6].
- 4) Post hoc definierter Endpunkt mit Amendment 4 (13.07.2020).
- 5) ESRD ist definiert als Beginn einer Nierenersatztherapie oder anhaltende eGFR < 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

Abkürzungen: ACE: Angiotensin-Converting-Enzym; AESI: Adverse Event of Special Interest; ALT: Alanin-Aminotransferase; ARB: Angiotensin-Rezeptor-Blocker; AST: Aspartat-Aminotransferase; CKD: chronische Nierenerkrankung; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; EQ-5D: EuroQol 5 Dimensions; ESRD: terminale Niereninsuffizienz; IgAN: Immunglobulin-A-Nephropathie; KDQOL-36: Kidney Disease Quality of Life 36-item short version; NYHA: New York Heart Association; OLE: Open-Label-Extension; RAAS: Renin-Angiotensin-Aldosteron-System; (S)UE: (Schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse; ULN: upper limit of normal.



- 1) Tag 1, Randomisierung erfolgte im Zuteilungsverhältnis 1:1 stratifiziert nach: eGFR (30 bis < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> und ≥ 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) und Urin-Proteinausscheidung (≤ 1,75 g/Tag und > 1,75 g/Tag).
- 2) Wiederaufnahme der Standardbehandlung, einschließlich der Behandlung mit RAAS-Hemmern. Wenn möglich, sollte das gleiche Behandlungsschema, welches die Personen bei Studienbeginn erhielten (d. h. der gleiche ACEI und/oder ARB in der gleichen Dosis), verwendet werden, es sei denn, das Prüfpersonal ist der Ansicht, dass ein anderer Behandlungsansatz gerechtfertigt ist.

Abbildung 1: Studiendesign während der doppelt-verblindeten Studienphase in der Studie PROTECT, eigene Darstellung in Anlehnung an [8]

### Protokolländerungen der Studie PROTECT

Es wurden 6 Änderungen des Originalprotokolls vom 06.04.2018 vorgenommen. Seit Einschluss der ersten Person in die Studie PROTECT (11.12.2018) sind keine für die Nutzenbewertung relevanten Änderungen vorgenommen worden.

## Charakterisierung der Intervention der Studie PROTECT

Tabelle 3: Charakterisierung der Intervention in der Studie PROTECT während der doppel-verblindeten Studienphase

Intervention	Kontrolle
<b>Sparsentan</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Einnahme</u>: oral, morgens vor der Mahlzeit</li> <li>• <u>Dosierung</u>: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Anfangsdosis 200 mg/Tag (1 Tablette) für 2 Wochen</li> <li>○ Erhöhung der Dosis auf 400 mg/Tag (2 Tabletten) bis Studienwoche 7 und Beibehalten der Dosis bis Studienwoche 110, soweit diese Dosis toleriert wird</li> </ul> </li> </ul>	<b>Irbesartan</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Einnahme</u>: oral, morgens vor der Mahlzeit</li> <li>• <u>Dosierung<sup>1)</sup></u>: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Anfangsdosis 150 mg/Tag (1 Tablette) für 2 Wochen</li> <li>○ Erhöhung der Dosis auf 300 mg/Tag (2 Tabletten) bis Studienwoche 7 und Beibehalten der Dosis bis Studienwoche 110, soweit diese Dosis toleriert wird.</li> </ul> </li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Standardbehandlung (ACEI- und/oder ARB-Therapie) und alle anderen nicht erlaubten Begleitmedikamente mussten vor der Randomisierungsvisite (Tag 1) abgesetzt werden.<sup>2)</sup></li> <li>• Die letzte Dosis eines ACEI und/oder einer ARB-Therapie sollte am Tag vor der Randomisierung (Tag 1) eingenommen werden.</li> <li>• Personen, die das Absetzen ihres ACEI- und/oder ARB-Medikamentes vergessen haben und dieses am ersten Tag der Studie einnehmen, erhalten ihre erste Dosis des Studienmedikaments am nächsten Tag zu Hause.</li> <li>• Nach der 110-wöchigen Behandlung in der doppel-verblindeten, aktiv-kontrollierten Behandlungsphase wird die Studienmedikation abgesetzt. Zu diesem Zeitpunkt soll das Prüfpersonal die Standardbehandlung wieder aufnehmen.</li> </ul>	
<b>Beurteilung der Dosisverträglichkeit für die Titration<sup>3)</sup></b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Dosisverträglichkeit wird zur Visite in Woche 2 verblindet durch das Prüfpersonal geprüft.</li> <li>• Verträglichkeit ist definiert als systolischer Blutdruck &gt; 100 mm Hg und diastolischer Blutdruck &gt; 60 mm Hg nach 2 Wochen <u>und</u> keine Nebenwirkungen (z. B. Verschlechterung von Ödemen) oder Laborbefunde (z. B. Serumkalium &gt; 5,5 mEq/l [5,5 mmol/l]).</li> <li>• Das Prüfpersonal kann die Dosis der Studienteilnehmenden auf der Grundlage des Blutdrucks und des Ausbleibens von Nebenwirkungen zu Visite in Woche 2 auf die Zieldosis hochtitrieren oder es kann die Dosis der Studienteilnehmenden auf die Zieldosis hochtitrieren, nachdem die Laborergebnisse aus Woche 2 vorliegen (d. h. zwischen den Visiten in Woche 2 und Woche 4).</li> <li>• Erfolgte das Hochtitrieren auf die Zieldosis auf der Grundlage des Blutdrucks und des Fehlens von Nebenwirkungen, kann die Dosis der Studienteilnehmenden wieder auf die Anfangsdosis reduziert werden, sobald die Laborergebnisse zu Visite Woche 2 vorliegen (d. h. zwischen den Visiten in Woche 2 und Woche 4).</li> <li>• Personen, die die Anfangsdosis nach 2 Wochen vertragen, aber asymptotische Blutdruckwerte ≤ 100/60 mm Hg aufweisen oder klinische Symptome einer orthostatischen Hypotonie zeigen, werden nach der Visite in Woche 2 weiterhin mit der Anfangsdosis behandelt, ohne auf die Zieldosis hochtitriert zu werden. Zu Visite in Woche 2 können Personen, die die Anfangsdosis aus irgendeinem Grund nicht vertragen, die Studienmedikation absetzen, wobei das Ziel darin besteht, in Woche 2 auf die Zieldosis zu titrieren.</li> </ul>	
<b>Vorübergehende und dauerhafte Unterbrechung der Studienmedikation</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vorübergehende Unterbrechung Die Studienvisiten und Beurteilungen werden gemäß dem regulären Erhebungszeitplan (siehe Tabelle 5) fortgesetzt. Sofern nicht kontraindiziert, sollte die Behandlung (gemäß Prüfpersonal) wann immer möglich wieder aufgenommen werden (auch zwischen Visiten).</li> <li>• Dauerhaftes Absetzen <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Bei dauerhaftem Absetzen sollte das Prüfpersonal die Standardbehandlung wieder aufnehmen lassen, sofern möglich mit dem gleichen patientenindividuellen Behandlungsschema wie vor Studienbeginn (d. h. derselbe ACEI und/oder ARB in derselben Dosis). Abweichungen sind</li> </ul> </li> </ul>	

Intervention	Kontrolle
<p>möglich, falls ein anderer Behandlungsansatz gemäß Prüfpersonal gerechtfertigt ist. Zusätzliche Anpassungen der blutdrucksenkenden Medikamente gemäß Prüfpersonal sind möglich, wenn aufgrund des Blutdrucks indiziert.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Bei dauerhaftem Absetzen der Studienmedikation soll eine End of Treatment (EOT)-Visite durchgeführt werden. Sobald eine EOT-Visite durchgeführt wurde, darf die Behandlung mit der Studienmedikation nicht wieder aufgenommen werden. Zur Nachbeobachtung nach Behandlungsabbruch siehe Erhebungszeitpunkte (siehe Kapitel 2.3.5).</li> </ul>	
<p><b>Nicht erlaubte Begleitmedikation während der Einnahme der Studienmedikation (bis Woche 110)</b></p>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS), wie bspw. ACEI, Aldosteronblocker, ARB, Spironolacton, Eplerenon und Aliskiren</li> <li>• Inhibitoren des Endothelinsystems (Bosentan, Macitentan und Ambrisentan)</li> <li>• Kaliumsparende Diuretika (z. B. Amilorid und Triamteren)</li> <li>• Antidiabetika (Thiazolidindione und SGLT2). Andere Antidiabetika (z. B. Metformin und Glyburid) sollten gemäß den jeweiligen Leitlinien bei Personen mit eingeschränkter Nierenfunktion eingesetzt werden.</li> <li>• Digoxin, Amiodaron oder andere Antiarrhythmika</li> <li>• Amphetamine, Amphetamin-Derivate und verschriebene Medikamente zur Gewichtsreduktion, einschließlich Orlistat (z. B. Alli® und Xenical®)</li> <li>• Johanniskraut oder andere aus Hypericum gewonnene Produkte</li> <li>• Starke CYP3A-Inhibitoren<sup>4)</sup></li> </ul>	
<p><b>Erlaubte Begleitmedikation während der Einnahme der Studienmedikation (bis Woche 110)</b></p>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Empfehlung, eine systemische Kortikosteroid- und/oder Immunsuppressionstherapie zur Behandlung von IgAN während der Dauer der Studienteilnahme zu vermeiden; bei Indikation gemäß Einschätzung des Prüfpersonals und – sofern möglich – nach Rücksprache mit dem Medical Monitor jedoch erlaubt</li> <li>• Starke P-GP-Inhibitoren (z. B. Cyclosporine A, Verapamil, and Quinidine)</li> <li>• Cytochrom P450 2B6 (CYP2B6) Substrate (z. B. Bupropion, Cyclophosphamid, Ketamin, Meperidin und Methadon)</li> <li>• Statine</li> <li>• NSAID <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Kurzfristige (&lt; 1 Woche) oder intermittierende Einnahme von NSAID erlaubt, sofern innerhalb von 48 Stunden vor einem Studienbesuch keine Dosen eingenommen werden.</li> <li>○ Aspirin in Dosen von weniger als 325 mg/Tag</li> </ul> </li> <li>• Lithium Bei der Kombination von Lithium mit RAAS-Hemmern ist Vorsicht geboten, da es die Wirkung von ACEI oder ARB verstärken kann.</li> <li>• Warfarin</li> </ul>	
<p><b>Nicht erlaubte Begleitmedikation nach Absetzen der Studienmedikation</b></p>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bestimmte Antidiabetika (Thiazolidindione und Natrium-Glukose-Cotransporter-2-Hemmer) sollten vollständig vermieden werden.</li> <li>• Andere Antidiabetika (z. B. Metformin und Glyburid) sollten in Übereinstimmung mit den jeweiligen Leitlinien für die Anwendung bei Personen mit eingeschränkter Nierenfunktion verwendet werden.</li> <li>• Digoxin, Amiodaron oder andere Antiarrhythmika</li> <li>• Amphetamine und Amphetamin-Derivate</li> <li>• Folgende Medikamente sind in den 7 Tagen vor den Studienvisiten verboten und sollten auch während der Studie mit Vorsicht eingenommen werden. Das Prüfpersonal muss jeden Fall einzeln prüfen und ein klinisches Urteil abgeben. <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Sulfamethoxazol/Trimethoprim (z. B. Bactrim™ und Septra®), Cimetidin, Pyrimethamin, Cetirizin, Cobicistat, Probenecid, Vandetanib, Dolutegravir, Ranolazin, Dronedaron, Ritonavir und Telaprevir dürfen nicht innerhalb von mindestens 7 Tagen vor der Studienvisite, bei dem die eGFR bestimmt wird, angewendet werden.</li> </ul> </li> <li>○ Fibrate</li> </ul>	



Intervention	Kontrolle
<p><b>Nicht erlaubte Begleitmedikation bei dauerhaftem Absetzen der Studienmedikation</b>            Folgende Medikamente sind in den 7 Tagen vor den Studienvisiten verboten und sollten auch während der Studie mit Vorsicht eingenommen werden. Das Prüfpersonal muss jeden Fall einzeln prüfen und ein klinisches Urteil abgeben:            Sulfamethoxazol/Trimethoprim (z. B. Bactrim™ und Septra®), Cimetidin, Pyrimethamin, Cetirizin, Cobicistat, Probenecid, Vandetanib, Dolutegravir, Ranolazin, Dronedaron, Ritonavir und Telaprevir dürfen nicht innerhalb von mindestens 7 Tagen vor der Studienvisite, bei dem die eGFR bestimmt wird, angewendet werden.</p>	

- <sup>1)</sup> Gemäß Fachinformation beträgt die Anfangs- und Erhaltungsdosis 150 mg einmal täglich. Bei Patientinnen und Patienten, deren Blutdruck mit 150 mg einmal täglich nur unzureichend eingestellt werden kann, kann die Dosierung von Irbesartan bis auf 300 mg erhöht werden oder es können andere Antihypertonika zusätzlich verabreicht werden. Demnach entsprechen die Dosierungsvorgaben von Irbesartan in der Studie PROTECT, in der regelhaft eine Zieldosierung von 300 mg nach 2 Wochen angestrebt wurde, nicht den Angaben in der Fachinformation [1].
- <sup>2)</sup> Einschlusskriterium, nicht zusätzlich in Tabelle 2 gelistet.
- <sup>3)</sup> Dosistitrierungen (nach oben oder unten) sind nach dem Ermessen des Prüfpersonals jederzeit möglich.
- <sup>4)</sup> In einigen Fällen kann die gleichzeitige Anwendung dieser Medikamente medizinisch notwendig sein (z. B. Azol-Antimykotika bei schweren Pilzinfektionen). In diesen Fällen kann eine begrenzte systemische Exposition gerechtfertigt sein; die systemische Anwendung von starken CYP3A4-Inhibitoren sollte jedoch vermieden werden. Darüber hinaus werden eine Dosisreduzierung oder ein vorübergehendes Absetzen der Studienmedikation sowie eine intensivere Überwachung der Studienteilnehmenden empfohlen.

Abkürzungen: ACEI: Angiotensin-Converting-Enzym Hemmer; ARB: Angiotensin-Rezeptor-Blocker; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; EOT: Behandlungsende; IgAN: Immunglobulin-A-Nephropathie; RAAS: Renin-Angiotensin-Aldosteron-System.



## 2.3 Endpunkte

In diesem Kapitel wird die Eignung der Endpunkte hinsichtlich Operationalisierung, Patientenrelevanz und Validität beurteilt. Dazu wurden das Herstellerdossier, der zugehörige Studienbericht, das Studienprotokoll, der SAP und die in diesen Quellen zitierte Literatur herangezogen. Ergänzend wurden eigene Recherchen durchgeführt. Alle Endpunkte der eingeschlossenen Studie (siehe Tabelle 2) wurden einer Prüfung unterzogen. Endpunkte, die in der nachfolgenden Tabelle nicht gelistet sind, wurden weder vom pU noch im Rahmen der Nutzenbewertung als patientenrelevant bzw. bewertungsrelevant eingestuft. Tabelle 4 stellt das Ergebnis dieser Bewertung zusammenfassend dar.

Tabelle 4: Zusammenfassung der Endpunktbewertung der Studie PROTECT

Endpunkt	Kategorie	Berücksichtigung im Dossier des pU	Berücksichtigung in der Nutzenbewertung
Todesfälle	Mortalität	Ja	Ja
Veränderung der Nierenfunktion, gemessen anhand der Proteinurie <sup>1)</sup>	Morbidität	Ja	Nein <sup>2)</sup>
Veränderung der Nierenfunktion, gemessen anhand der eGFR (Slope)		Ja	Nein <sup>2)</sup>
Progression der Nierenerkrankung <ul style="list-style-type: none"> <li>• Erreichen einer bestätigten 40%-igen Reduktion der eGFR, ESRD oder Tod</li> <li>• Erreichen des CKD-Stadiums 4 oder 5</li> </ul>		Ja	Nein <sup>3)</sup>
		Ja	Ja <sup>4)</sup>
Systemische immunsuppressive Therapie		Ja	Nein
Hospitalisierungen		Ja	Ergänzend
EQ-5D VAS	Ja	Nein <sup>2)</sup>	
KDQOL-36	Lebensqualität	Ja	Nein <sup>5)</sup>
Unerwünschte Ereignisse	Sicherheit	Ja	Ja

<sup>1)</sup> Primärer Endpunkt.

<sup>2)</sup> Siehe Kapitel 2.3.2. Die Ergebnisse werden im Anhang dargestellt.

<sup>3)</sup> Siehe Kapitel 2.3.2. Der kombinierte Endpunkt wird nicht dargestellt. Die Einzelkomponente ESRD wird als patientenrelevant erachtet und zur Nutzenbewertung herangezogen.

<sup>4)</sup> Post hoc definierter Endpunkt.

<sup>5)</sup> Der Endpunkt wird aufgrund zu geringer Rücklaufquoten (< 70 %) zu allen Messzeiten post-Baseline und stark differierender Rücklaufquoten nicht in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Abkürzungen: CKD: chronische Nierenerkrankung; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; EQ-5D: EuroQol 5 Dimensions; ESRD: terminale Niereninsuffizienz; KDQOL-36: Kidney Disease Quality of Life 36-item short version; VAS: visuelle Analogskala

### 2.3.1 Mortalität

#### Todesfälle

Der Endpunkt „Todesfälle“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

#### Operationalisierung

##### *Beschreibung*

Die Anzahl an Todesfällen wurde im Rahmen der Sicherheitserfassung kontinuierlich über die gesamte Studiendauer erhoben.

##### *Bewertung*

Die Operationalisierung des Endpunktes „Todesfälle“ ist weitestgehend nachvollziehbar. Unklar ist der Bezugszeitraum. Gemäß den Angaben in Modul 4 beziehen sich die Ergebnisse auf den Anteil der doppelt-verblindeten Studienphase bis Woche 110 (siehe Abbildung 1). Im Dossier wird für die Ergebnisdarstellung jedoch die gesamte doppelt-verblindete Studienphase als Bezugszeitraum, d. h. bis einschließlich Woche 114, angegeben. Auf welchen Bezugszeitraum bzw. ggf. Bezugszeiträume sich die Ergebnisse beziehen, konnte anhand der vorgelegten Unterlagen nicht identifiziert werden.

#### Patientenrelevanz

Der Endpunkt wird in der vorliegenden Operationalisierung als patientenrelevanter Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) angesehen.

#### Validität

Die Erhebung des Endpunktes wird als valide erachtet.

### 2.3.2 Morbidität

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

Der primäre Endpunkt „Veränderung der Nierenfunktion, gemessen anhand der Proteinurie“ wird aufgrund fehlender Patientenrelevanz nicht in der Nutzenbewertung berücksichtigt. Aus Transparenzgründen wird der primäre Endpunkt im Anhang dargestellt.

#### Operationalisierung

##### *Beschreibung*

Für die „Veränderung der Nierenfunktion, gemessen anhand der Proteinurie“ wurden im Dossier folgende Operationalisierungen dargestellt:

- Prozentuale Veränderung der UP/C-Ratio von Baseline bis Woche 110
- Mittlere Veränderung der Urin-Proteinausscheidung von Baseline bis Woche 110
- Anteil an Personen mit Erreichen einer Remission (partiell sowie komplett) zu Woche 110
  - Partielle Remission: Urin-Proteinausscheidung < 1,0 g/Tag zu Woche 110
  - Komplette Remission: Urin-Proteinausscheidung < 0,3 g/Tag zu Woche 110
- Zeit bis Erreichen einer Remission (partiell sowie komplett) während der Behandlungsphase
  - Partielle Remission: Urin-Proteinausscheidung < 1,0 g/Tag zu Woche 110
  - Komplette Remission: Urin-Proteinausscheidung < 0,3 g/Tag zu Woche 110

Grundlage für die Bewertung ist die Proteinausscheidung sowie das Kreatinin in einer 24-Stunden-Sammelurinprobe. Aus der 24-Stunden-Sammelurinprobe wurde die Urin-Proteinausscheidung sowie das Verhältnis zur Kreatininausscheidung ermittelt.

Bei der ersten Visite erhielten alle Patientinnen und Patienten das Material für die Proben-sammlung und reichten die Urinprobe innerhalb des Zeitfensters der Visite ein. Bei den folgenden Visiten erfolgte die Probensammlung 24 Stunden vor der Visite. Bei Versäumen sollte die Probe

innerhalb des Zeitfensters der Visite nachgereicht werden. Erfolgte die Probennahme für das Screening innerhalb von 14 Tagen vor der zweiten Visite, war die Probe für die zweite Visite nicht erforderlich.

#### *Bewertung*

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar. Im Anhang der Nutzenbewertung wird die prozentuale Veränderung der UP/C-Ratio von Baseline bis Woche 110 dargestellt.

#### Patientenrelevanz

Der Endpunkt stellt ausschließlich asymptomatische Befunde auf Basis von Laborparametern ohne direkten Symptombezug dar und ist nicht per se patientenrelevant. Die Veränderung der Nierenfunktion mittels Proteinurie kann in der klinischen Praxis als Prognosefaktor für das Fortschreiten einer Nierenerkrankung und für Therapieentscheidungen dienen [5]. Gemäß EPAR sollte der primäre Wirksamkeitsendpunkt in Verbindung mit der eGFR-Steigung und nicht isoliert betrachtet werden [3].

Laut KDIGO liegen keine validierten prognostischen Serum- oder Urin-Biomarker für IgAN vor, diese sind multifaktoriell und umfassen u. a. auch die eGFR, MEST-Score [5,7]. Der pU legte keine geeigneten Untersuchungen zur Validierung der Proteinurie als Surrogat für einen patientenrelevanten Endpunkt vor.

#### Validität

Die Validität wird aufgrund der fehlenden Patientenrelevanz nicht beurteilt.

### **Veränderung der Nierenfunktion, gemessen anhand der eGFR**

Der Endpunkt „Veränderung der Nierenfunktion, gemessen anhand der eGFR“ wird in der Nutzenbewertung aufgrund nicht-gegebener Patientenrelevanz nicht in der Nutzenbewertung berücksichtigt. Aufgrund der Einschätzung der EMA zur Bedeutung des Endpunktes zur Interpretation der Ergebnisse des primären Endpunktes „Veränderung der Nierenfunktion, gemessen anhand der Proteinurie“ werden die Ergebnisse zur eGFR im Anhang dargestellt.

#### Operationalisierung

##### *Beschreibung*

Für die „Veränderung der Nierenfunktion, gemessen anhand der eGFR“ wurden im Dossier folgende Operationalisierungen dargestellt:

- Änderungsrate der eGFR nach Beginn der randomisierten Therapie (Gesamtveränderung) während der Behandlungsphase
- Änderungsrate der eGFR nach initialer Wirkung (ab Woche 6) der randomisierten Therapie (chronische Veränderung) während der Behandlungsphase
- Mittlere Veränderung der eGFR von Baseline bis Woche 110

Unter Einbeziehung von Alter, Geschlecht und Hautfarbe wurde auf Grundlage des Serumkreatinins und der CKD-EPI-Formel für Erwachsene die eGFR abgeleitet.

##### *Bewertung*

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar. Im Anhang der Nutzenbewertung wird die Änderungsrate der eGFR nach Beginn der randomisierten Therapie (Gesamtveränderung) bis Woche 110 dargestellt.

#### Patientenrelevanz

Die Veränderung der Nierenfunktion mittels eGFR kann in der klinischen Praxis, jedoch nicht ausschließlich, als Prognosefaktor für das Fortschreiten einer Nierenerkrankung dienen [5]. Der Endpunkt erfasst jedoch ausschließlich asymptomatische Befunde auf Basis von Laborparametern

und ohne direkten Symptombefund, die nicht als unmittelbar patientenrelevant beurteilt werden. Der pU legte keine geeigneten Untersuchungen zur Validierung der eGFR als Surrogat für einen patientenrelevanten Endpunkt vor. Zudem werden schwerwiegendere eGFR-Ausprägungen bereits über Endpunkte zur Progression der Nierenerkrankung („Erreichen des CKD-Stadiums 4 oder 5“ und die Einzelkomponente „End Stage Renal Disease“ des kombinierten Endpunktes, siehe jeweils Kapitel 2.3.2) erfasst.

Der Endpunkt „Veränderung der Nierenfunktion, gemessen anhand der eGFR“ wird in der Gesamtschau abweichend vom pU nicht zur Nutzenbewertung herangezogen. In Bezugnahme auf die Ausführungen der EMA zum primären Endpunkt [3] wird der Endpunkt zur Interpretation der diesbezüglichen Ergebnisse zusätzlich zum primären Endpunkt im Anhang dargestellt.

### Validität

Die Validität wird aufgrund der fehlenden Patientenrelevanz nicht beurteilt.

### **Progression der Nierenerkrankung**

#### ***Erreichen einer bestätigten 40%-igen Reduktion der eGFR, ESRD oder Tod***

Der kombinierte Endpunkt „Progression der Nierenerkrankung“ wird in der Nutzenbewertung aufgrund nicht-gegebener Patientenrelevanz der Einzelkomponente 40%-ige Reduktion der eGFR in der vorliegenden Studienpopulation nicht berücksichtigt. Die Einzelkomponente ESRD wird als patientenrelevant bewertet und in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

### Operationalisierung

#### *Beschreibung*

Der Endpunkt „Progression der Nierenerkrankung“ stellt einen kombinierten Endpunkt dar, welcher sich aus dem Erreichen einer bestätigten 40%-igen Reduktion der eGFR, ESRD oder Tod zusammensetzt. ESRD ist definiert als Beginn einer Nierenersatztherapie (RRT) oder eine anhaltende eGFR  $< 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  während der Studienphase.

Für Personen mit einem Ereignis für die erste bestätigte 40%-ige 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, welche die Kriterien erfüllt: *Die Reduktion der eGFR muss durch einen Wert bestätigt werden, der mindestens 4 Wochen nach dem initialen Wert liegt. Tritt bei einer Person mehr als eines dieser Ereignisse ein, so wird nur das zuerst eingetretene Ereignis in die Analyse einbezogen.*
- ESRD
  - Datum des Beginns der Nierenersatztherapie oder
  - Datum des ersten Auftretens einer eGFR  $< 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  (entspricht dem CKD-Stadium 5) und bestätigt nach wiederholter Beurteilung von mindestens 14 Tagen nach der ersten Beurteilung
- Tod: Datum des Todes

A priori in den Studienunterlagen definiert war der Anteil an Personen, die eine bestätigte 40%-ige Reduktion der eGFR, ESRD oder Tod zu Woche 110 erreichen (jegliche sowie die Einzelkomponenten). Post hoc wurde für das Dossier die Zeit bis zum Erreichen einer bestätigten 40%-igen Reduktion der eGFR, ESRD oder Tod (jegliche sowie die Einzelkomponenten) während der Behandlungsphase ausgewertet.

#### *Bewertung*

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar. Für die Nutzenbewertung wird der Anteil an Patientinnen und Patienten, die eine bestätigte ESRD zu Woche 110 erreichen, herangezogen und die TTE-Analyse ergänzend dargestellt.

### Patientenrelevanz

Damit ein kombinierter Endpunkt in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden kann, ist es erforderlich, dass die einzelnen Komponenten des Endpunktes zum einen patientenrelevant und zum anderen von ähnlicher Schwere sind.

Eine relative Reduktion der eGFR um  $\geq 40\%$  hingegen ist bei den hohen Ausgangswerten der eGFR in der Studie nicht zwangsläufig patientenrelevant und somit auch nicht von vergleichbarer Schwere wie die übrigen Komponenten dieses kombinierten Endpunktes. Aus den vorgelegten Auswertungen geht hervor, dass  $\geq 80\%$  der Ereignisse des kombinierten Endpunktes aus der Komponente der anhaltenden Reduktion der eGFR um  $\geq 40\%$  stammen. Es ist somit nicht sichergestellt, dass der kombinierte Endpunkt in Gänze für die betroffenen Personen eine spürbare Verschlechterung ihrer Erkrankung abbildet. Zudem werden Veränderungen der eGFR bereits in Gänze oder teilweise über die Endpunkte „Veränderung der Nierenfunktion, gemessen anhand der eGFR“ (im Anhang), „Erreichen des CKD-Stadiums 4 oder 5“ und die Einzelkomponente ESRD erfasst und in der Nutzenbewertung dargestellt.

Die Teilkomponenten ESRD und Tod werden in der vorliegenden Indikation als patientenrelevant eingeschätzt und in der vorliegenden Nutzenbewertung herangezogen. Dabei werden Todesfälle wie in Kapitel 2.3.1 beschrieben dargestellt. Hinsichtlich der Teilkomponente ESRD ist insbesondere eine partielle Überschneidung der Operationalisierung hinsichtlich des Vorliegens vom CKD-Stadium 5 mit dem Endpunkt „Erreichen des CKD-Stadiums 4 oder 5“ zu berücksichtigen.

### Validität

Die Validität des kombinierten Endpunktes wird aufgrund der fehlenden Patientenrelevanz nicht beurteilt. Die ESRD wurde bereits in vorherigen Verfahren als patientenrelevant bewertet [4] und wird im zugrundeliegenden Anwendungsgebiet als valide eingeschätzt.

### **Erreichen des CKD-Stadiums 4 oder 5**

Der Endpunkt „Erreichen eines CKD-Stadiums 4 oder 5“ wurde post hoc definiert und wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

### Operationalisierung

#### *Beschreibung*

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 [5]. Personen im CKD-Stadium 4 besitzen eine schwerwiegend verminderte Nierenfunktion mit einer GFR von 15–29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Das CKD-Stadium 5 wird mit einer GFR < 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> definiert. Diese Personen erleben eine terminale Niereninsuffizienz, die mit einer Dialysepflicht oder einer Nierentransplantation verbunden ist. Post hoc wurde für das Dossier der Anteil an Personen, die das CKD-Stadium 4 oder 5 zu Woche 110 erreichen, und die Zeit bis zum Erreichen des CKD-Stadiums 4 oder 5 während der Behandlungsphase ausgewertet.

#### *Bewertung*

Die Operationalisierung ist weitestgehend nachvollziehbar. Der Endpunkt wurde post hoc für das Dossier definiert und somit unter Kenntnis der Daten ausgewertet. Dabei bleibt fraglich, wie mit den Personen umgegangen wurde, die sich bereits im Stadium 4 zu Baseline befunden haben. Für die Nutzenbewertung wird der Anteil an Personen, die das CKD-Stadium 4 oder 5 zu Woche 110 erreichen, herangezogen und die TTE-Analyse ergänzend dargestellt.

### Patientenrelevanz

Das Erreichen eines CKD-Stadiums 4 oder 5 wird als bewertungs- und patientenrelevant eingeschätzt. Zu berücksichtigen ist, dass die CKD-Stadieneinteilung mittels eGFR erfolgt, die partiell bereits über die Endpunkte ESRD als auch über die eGFR (im Anhang) abgedeckt ist.

### Validität

Die Validität des Endpunktes „Erreichen des CKD-Stadiums 4 oder 5“ wurde in vorherigen Nutzenbewertungsverfahren bereits bewertet. Der Endpunkt wird im zugrundeliegenden Anwendungsgebiet als valide eingeschätzt.

### **Systemische immunsuppressive Therapie**

Der Endpunkt „Systemische immunsuppressive Therapie“ wird in der Nutzenbewertung aufgrund nicht-gegebener Patientenrelevanz, die sich aus Unklarheiten hinsichtlich der Operationalisierung ergibt, nicht berücksichtigt.

### Operationalisierung

#### *Beschreibung*

Die Verwendung von systemischen Immunsuppressiva für die Nierenerkrankung wurde in der Studie PROTECT anhand der kontinuierlichen Überprüfung der Begleitmedikation und der damit verbundenen Indikation gemäß Prüfpersonal während der gesamten doppelt-verblindeten Studienzeit und rückwirkend bis zu 3 Monate vor dem Screening dokumentiert. Es wurden jeweils die Indikationen für den Beginn der systemischen immunsuppressiven Medikation erfasst (jegliche sowie mit renaler Indikation). Zu den systemischen Immunsuppressiva zählen u. a. Glucocorticoide, Calcineurininhibitoren und Mycophenolat Mofetil. Post hoc wurde der Suchalgorithmus für systemische Immunsuppressiva auf Grundlage der medizinischen Überprüfung erweitert, um die Verwendung von Budesonid und Prednisolon zu kennzeichnen, welche in der Liste der präspezifizierten Suchbegriffe nicht erfasst waren.

Es wurden vom pU im Dossier folgende Auswertungen vorgelegt:

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

#### *Bewertung*

Die Operationalisierung ist in Teilen nachvollziehbar. Es ist jedoch unklar, inwiefern im Rahmen der Auswertungen des Endpunktes das Benötigen bzw. die Gabe von systemischen Immunsuppressiva hinsichtlich des Behandlungsschemas (Dosierung, Anzahl der Medikationsgaben und Dauer) definiert war. Da diesbezüglich keine Kriterien präspezifiziert oder post hoc beschrieben wurden, wird davon ausgegangen, dass keine Mindestvoraussetzungen hinsichtlich Dosierung, Anzahl der Medikationsgaben und Dauer der Gabe von Immunsuppressiva vorlagen, um in den Auswertungen berücksichtigt zu werden.

### Patientenrelevanz

Nicht jeder reduzierte Verbrauch von Immunsuppressiva ist unmittelbar patientenrelevant. Die Relevanz der gewählten Operationalisierung und die diesbezügliche Rationale wurden von Seiten des pU nicht ausgeführt. Die Vorteile, die sich aus einem reduzierten Verbrauch an Immunsuppressiva ergeben, sollten sich in patientenrelevanten Endpunkten widerspiegeln, bspw. hinsichtlich der Verringerung von Krankheitssymptomen, Verbesserung der Lebensqualität oder Verringerung von (Immunsuppressiva-induzierten) Nebenwirkungen. Basierend auf den beschriebenen Unklarheiten zur Operationalisierung wird der Endpunkt nicht als patientenrelevant bewertet.

### Validität

Die Validität wird aufgrund der fehlenden Patientenrelevanz nicht beurteilt.



## **Hospitalisierung**

Der Endpunkt „Hospitalisierung“ wird in der Nutzenbewertung aufgrund von Unklarheiten in der Operationalisierung ergänzend berücksichtigt.

### Operationalisierung

#### *Beschreibung*

Für den Endpunkt Hospitalisierungen wurde der Anteil an Personen 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 Personen mit Hospitalisierungen wurde post hoc für das Dossier ausgewertet.

#### *Bewertung*

Die Operationalisierung ist nicht in Gänze nachvollziehbar. Eine Definition, nach welchen Kriterien ein Krankenhausaufenthalt als Hospitalisierung galt, legt der pU nicht vor. Es ist unklar, ob dies stets eine stationäre Aufnahme mit einer Übernachtung beinhalten musste oder ob auch ambulante und teilstationäre Aufenthalte als Hospitalisierung gewertet wurden. Unklar ist zudem, welche SOC und PT unter die nierenbedingten Hospitalisierungen subsummiert wurden. Hierzu liegen in den Studienunterlagen keine Angaben vor.

Gemäß den Angaben in Modul 4 beziehen sich die Ergebnisse auf den Anteil der doppelt-verblindeten Studienphase bis Woche 110 (siehe Abbildung 1). Im Dossier wird für die Ergebnisdarstellung jedoch die gesamte doppelt-verblindete Studienphase als Bezugszeitraum, d. h. bis einschließlich Woche 114, angegeben. Auf welchen Bezugszeitraum bzw. ggf. Bezugszeiträume sich die Ergebnisse beziehen, konnte anhand der vorgelegten Unterlagen nicht identifiziert werden.

Der Anteil an Personen mit Hospitalisierungen wird in der Nutzenbewertung ergänzend dargestellt.

### Patientenrelevanz

Hospitalisierungen werden generell als bewertungsrelevant eingeschätzt, da die Verminderung von Krankenhausaufenthalten als patientenrelevant angesehen wird. Ergebnisse zu Hospitalisierungen (Anteil an Personen) werden für die Nutzenbewertung aufgrund der dargelegten Limitationen in der Operationalisierung ergänzend herangezogen, jedoch ausschließlich für „jegliche Hospitalisierungen“, da für die nierenbedingten Hospitalisierungen nicht aus den Studienunterlagen ersichtlich ist, welche SOC bzw. PT darunter subsummiert wurden.

### Validität

Da es sich um eine multizentrische Studie handelt, bleibt unklar, ob regionale Unterschiede bestehen, die zu einer Verzerrung der Anzahl an Hospitalisierungen führen können. Die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist unsicher. Die externe Validität des Endpunktes kann somit nicht abschließend beurteilt werden. Auch die interne Validität kann durch regionale Unterschiede eingeschränkt sein, da eine stratifizierte Randomisierung auf Ebene der Studienzentren oder Länder in der Studie PROTECT nicht vorgesehen war. Eine Ungleichverteilung der Testpersonen über Länder mit verschiedenen Kriterien der Notwendigkeit einer Hospitalisierung kann zu einer Verzerrung der Ergebnisse führen.

Für die Hospitalisierung aufgrund eines UE erfolgte eine Doppelerfassung der Ereignisse im Endpunkt Hospitalisierung und im Endpunkt Unerwünschte Ereignisse.

### **Allgemeiner Gesundheitszustand (mittels EQ-5D VAS)**

Der Endpunkt „Allgemeiner Gesundheitszustand“ wird mittels EQ-5D VAS erfasst. Die Erhebungen anhand des EQ-5D VAS werden im vorliegenden Anwendungsgebiet als patientenrelevant und valide erachtet. Es liegen im Kontext der Rückläufe jedoch keine adäquaten Auswertungen vor, weshalb die vorgelegten Ergebnisse nicht zur Nutzenbewertung herangezogen werden. Die Ergebnisse werden im Anhang dargestellt und es werden die Limitationen kurz erläutert.

#### Operationalisierung

##### *Beschreibung*

Mit der visuellen Analogskala des EuroQol 5 Dimensions (EQ-5D VAS) schätzen Personen bezogen auf den aktuellen Tag ihren allgemeinen Gesundheitszustand auf einer Skala von 0 bis 100 ein. Dabei entspricht ein Wert von 0 dem denkbar schlechtesten Gesundheitszustand und ein Wert von 100 dem denkbar besten Gesundheitszustand. Die Erhebung erfolgt vor jeder Untersuchung; erstmalig zum Zeitpunkt der Randomisierung (Tag 1), dann zu Woche 24, Woche 48, Woche 70, Woche 94 und zu Woche 110 während der doppelt-verblindeten Studienphase, jeweils vor Beginn der weiteren Untersuchungen. Wurden die Fragebögen bei Randomisierung nicht vollständig ausgefüllt, so wurden die Fragebögen für die weiteren Erhebungszeitpunkte nicht mehr erfasst. Gemäß Dossier wurden Personen, die zu irgendeinem Erhebungszeitpunkt nach der Randomisierung keine Fragebogenbewertung durchgeführt haben, als Non-Responder gewertet.

##### *Bewertung*

Die Operationalisierung ist weitestgehend nachvollziehbar. Gemäß den Angaben in Modul 4 beziehen sich die Ergebnisse auf den Anteil der doppelt-verblindeten Studienphase bis Woche 110 (siehe Abbildung 1). Im Dossier wird für die Ergebnisdarstellung jedoch die gesamte doppelt-verblindete Studienphase als Bezugszeitraum, d. h. bis einschließlich Woche 114, angegeben. Auf welchen Bezugszeitraum bzw. ggf. Bezugszeiträume sich die Ergebnisse beziehen, konnte anhand der vorgelegten Unterlagen nicht identifiziert werden.

#### Patientenrelevanz

„Allgemeiner Gesundheitszustand (mittels EQ-5D VAS)“ wird in der vorliegenden Operationalisierung als patientenrelevanter Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV angesehen.

#### Validität

Die Erhebung des allgemeinen Gesundheitszustandes anhand des EQ-5D VAS wird als valide eingeschätzt.

### **2.3.3 Lebensqualität**

#### **KDQOL-36**

Der Endpunkt „Kidney Disease Quality of Life 36-item short version“ (KDQOL-36) wird aufgrund von geringen (< 70 %) Rücklaufquoten im Irbesartan-Behandlungsarm zu allen Messzeitpunkten post-Baseline und aufgrund teils stark differierender Rücklaufquoten nicht in der Nutzenbewertung berücksichtigt.



### 2.3.4 Sicherheit

#### **Unerwünschte Ereignisse, Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse**

Die Endpunkte werden in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

#### Operationalisierung

##### *Beschreibung*

Als **Unerwünschtes Ereignis (UE)** wird jedweder unerwünschte medizinische Vorfall bei einer Person definiert, der ein Arzneimittel verabreicht wurde. Ein kausaler Zusammenhang zur Behandlung ist nicht zwingend erforderlich. Ereignisse, die die Definition für ein UE erfüllen (keine abschließende Aufzählung):

- Vom Patienten, von der Patientin beschriebene Symptome
- Klinisch signifikante Veränderungen bei der körperlichen Untersuchung des Patienten, der Patientin oder andere von Prüferin/Prüfer oder medizinischem Personal beobachtete Anzeichen
- Testanomalien (Labortests, EKG, Röntgenbilder usw.), die eine Veränderung gegenüber dem Ausgangswert (Tag 1 für den Doppelblindzeitraum) widerspiegeln und/oder die zu Änderungen bei der Verabreichung von Studienmedikamenten oder zu einer Änderung der medizinischen Versorgung (diagnostisch oder therapeutisch) führen können
- Erkrankungen, die zu Beginn der Studie (Tag 1 für die Doppelblindphase) bestanden und sich nach ihrer Beendigung entweder verschlechtert haben oder erneut aufgetreten sind
- UE im Zusammenhang mit dem Abbruch der Studienbehandlung

UE wurden mittels Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA), Version 23.0 kodiert. Die Erhebung erfolgte über den gesamten doppelt-verblindeten Studienzeitraum.

Für das Dossier Modul 4 wurden für die Gesamtraten der UE Zusatzanalysen durchgeführt, in die krankheitsbezogene UE nicht eingehen. Zu den krankheitsbezogenen UE in der Studie PROTECT zählen die folgenden PT:

- 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 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

Der Schweregrad von UE wurde vom Prüfpersonal basierend auf folgenden Definitionen als mild, moderat oder **schwer** bewertet:

- **Mildes UE:**  
Ein Ereignis, das i. d. R. vorübergehend ist und möglicherweise nur einer minimalen Behandlung oder therapeutischen Intervention bedarf. Das Ereignis beeinträchtigt im Allgemeinen nicht die üblichen Aktivitäten des täglichen Lebens.
- **Moderates UE:**  
Ein Ereignis, das i. d. R. durch zusätzliche spezifische therapeutische Maßnahmen gelindert werden kann. Das Ereignis beeinträchtigt die üblichen Aktivitäten des täglichen Lebens und verursacht dadurch Beschwerden, stellt jedoch kein signifikantes oder dauerhaftes Schadensrisiko für die Person dar.
- **Schweres UE:**  
Ein Ereignis, das
  - die üblichen Aktivitäten des täglichen Lebens unterbricht oder
  - den klinischen Zustand signifikant beeinträchtigt oder
  - eine intensive therapeutische Behandlung erfordern kann.

Der pU gibt keine Begründung an, weshalb diese studieneigene Klassifizierung gewählt wurde und warum diese Beeinträchtigungen im Anwendungsgebiet als schwer anzusehen sind.

Ein **schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE)** ist definiert als ein unerwünschtes medizinisches Ereignis, das mindestens eines der folgenden schwerwiegenden Kriterien erfüllt:

- tödlich war,
- lebensbedrohlich war,
- zu einer Hospitalisierung oder Verlängerung einer Hospitalisierung führte,
- zu einer anhaltenden oder schwerwiegenden Behinderung/Invalidität führte,
- eine angeborene Anomalie oder ein Geburtsfehler war oder
- als ein anderes wichtiges medizinisches Ereignis eingestuft wurde.

Zusätzlich sollten als SUE folgende Ereignisse definiert werden: eine progrediente CKD, die zu einer dauerhaften Dialyse führt; med. Beschwerden, die eine vorübergehende Dialyse erforderlich machen, Nierentransplantation.

Folgende **UE von besonderem Interesse (AESI)** wurden a priori präspezifiziert:

- Abnormale Leberfunktionstestergebnisse
  - Umfasst die erneute Erhöhung von ALT oder AST um das > 3-fache der oberen Normgrenze (ULN), mit oder ohne Erhöhung des Gesamtserumbilirubins um das > 2-fache der ULN oder
  - ein 2-facher Anstieg von ALT oder AST über den Baseline-Wert für den Doppelblindzeitraum (d. h. Tag 1) bei Personen, die vor Beginn der Studienmedikation erhöhte Werte aufwiesen, oder ein 2-facher Anstieg von ALT oder AST über den Baseline-Wert für den offenen Verlängerungszeitraum (d. h. Woche 114) bei Personen, die vor Beginn der OLE-Studienphase mit Sparsentan erhöhte Werte aufwiesen.
- COVID-19
- UE Akute Nierenschädigung
  - erhöhtes Serumkreatinin von  $\geq 0,3$  mg/dl ( $\geq 26,5$   $\mu\text{mol/l}$ ) innerhalb von 48 Stunden
  - erhöhtes Serumkreatinin um das  $\geq 1,5$ -fache zum Baselinewert (das innerhalb der letzten 7 Tage aufgetreten ist oder vermutet wird)
  - Urinvolumen von  $< 0,5$  ml/kg/h über 6 Stunden oder mehr
- UE im Zusammenhang mit dem kardiovaskulären System (kardiologische SOC, vaskuläre SOC und SMQ „Kardiologische Arrhythmien“). Die Auswertung der SMQ „Kardiologische Arrhythmien“ war separat geplant.
- Hypotension-assoziierte UE, bestehend aus vom Sponsor definierten Begriffen

- Leber-assoziierte UE: SMQ „Hepatische Erkrankungen“, mit Ausnahme der folgenden Unter-SMQ: alkoholbedingte, angeborene, familiäre, neonatale und genetische Störungen der Leber; Leberinfektionen und schwangerschaftsbedingte Lebererkrankungen
- Mit der Bauchspeicheldrüse zusammenhängende UE, die aus Begriffen der SMQ Akute Pankreatitis bestehen
- Flüssigkeitsretention-assoziierte UE: SMQ hämodynamische Ödeme, Ergüsse und Flüssigkeitsüberladung
- Anämie-assoziierte UE
- Hyperkaliämie-assoziierte UE, bestehend aus den PT „Hyperkaliämie“ und „Blutkalium erhöht“

### *Bewertung*

Die Operationalisierung für die UE, SUE und AESI ist weitestgehend nachvollziehbar.

Zur studienspezifischen Operationalisierung der Schweregradeinteilung bzw. insbesondere der schweren UE wurde keine Begründung vorgelegt. Die Operationalisierung kann nicht in Gänze nachvollzogen werden (siehe Validität). Gemäß den Angaben in Modul 4 beziehen sich die Ergebnisse auf den Anteil der doppelt-verblindeten Studienphase bis Woche 110 (siehe Abbildung 1). Im Dossier wird für die Ergebnisdarstellung jedoch die gesamte doppelt-verblindete Studienphase als Bezugszeitraum, d. h. bis einschließlich Woche 114, angegeben. Auf welchen Bezugszeitraum bzw. ggf. Bezugszeiträume sich die Ergebnisse beziehen, konnte anhand der vorgelegten Unterlagen nicht identifiziert werden.

### Patientenrelevanz

Der Endpunkt Unerwünschte Ereignisse ist insgesamt patientenrelevant. Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“.

### Validität

Die Erhebung von UE, SUE und AESI wird in der vorliegenden Studie grundsätzlich als valide eingeschätzt.

Zur Erhebung von schweren UE ergeben sich jedoch Einschränkungen. Auf Grundlage der vorliegenden Informationen erscheint es nicht als gesichert, ob schwere UE und nicht-schwere UE ausreichend trennscharf voneinander bzw. reliabel erhoben wurden. Während bspw. zur Einteilung als moderates UE mehrere Kriterien zugleich erfüllt werden müssen, liegen bei der Definition von schweren UE „oder“-Verknüpfungen vor, wodurch das Erfüllen eines Kriteriums (bspw. „die üblichen Aktivitäten des täglichen Lebens werden unterbrochen“) für die Gradierung als schweres UE ausreicht.

Diese Einschränkung ist bei der Interpretation der Ergebnisse von schweren UE zu berücksichtigen.

### 2.3.5 Erhebungszeitpunkte

Gemäß Studienunterlagen gilt die doppelt-verblindete Studienphase als abgeschlossen, wenn die Person zur Visite in Woche 114 beobachtet wird, unabhängig davon, ob die Person unter Therapie ist. Personen, die die Studienmedikation während der doppelt-verblindeten Studienphase vorübergehend unterbrechen bzw. dauerhaft absetzen, sollen die Studienvisiten und -bewertungen gemäß Prüfplan über den noch verbleibenden Studienzeitraum fortführen. Bei dauerhaftem Absetzen der Studienmedikation soll eine End of Treatment (EOT)-Visite durchgeführt werden. Sobald eine EOT-Visite durchgeführt wurde, darf die Behandlung mit der Studienmedikation nicht wieder aufgenommen werden. Personen, die ihre Studienmedikation endgültig absetzen und nicht bereit sind, die regelmäßigen Studienvsiten fortzusetzen, die aber bereit sind, weiterhin ihre Daten für die Studie zur Verfügung zu stellen, werden ermutigt, in der Studie zu bleiben. Nach Möglichkeit sollen alle Personen zur Abschlussvisite in Woche 114 zurückkehren und an der Studienvsiten und -bewertung teilnehmen. Es ist aus den Studienunterlagen nicht ersichtlich, wie viele Personen, die die Behandlung dauerhaft absetzten, (weitestgehend) durchgehend nachbeobachtet wurden und in die Wirksamkeits- und Sicherheitsbewertungen eingingen.

Tabelle 5: Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte in der Studie PROTECT

Studienperiode Endpunkt	SCR	Rand	Verblindete Behandlungsphase (110 Wochen)													
	Tag -28 bis -1	Tag 1	W2	W4	W6	W12	W24	W36	W48	W58	W70	W82	W94	W106	W110 <sup>1)</sup> / EOT <sup>2)</sup>	W114
Todesfälle	x	x	Zu jeder Visite													
Progression der Nieren-erkrankung <ul style="list-style-type: none"> <li>• Erreichen einer ESRD<sup>3)</sup></li> <li>• Erreichen des CKD-Stadiums 4 oder 5</li> </ul>	x	x														
Hospitalisierungen	x	x														
Unerwünschte Ereignisse <sup>4)</sup>	x	x														

<sup>1)</sup> Alle Bewertungen zu Woche 110 dienen als Screening für die OLE-Phase und müssen vor der ersten Dosierung abgeschlossen sein.

<sup>2)</sup> Zu Woche 110 wird die reguläre Behandlung mit der Studienmedikation beendet. Es erfolgt die Visite nach Behandlungsende und es soll bis Woche 114 ein Wechsel auf die Standardbehandlung, welche vor Randomisierung gegeben wurde, erfolgen (siehe Abbildung 1). Personen, welche die Behandlung mit der Studienmedikation vor Woche 110 dauerhaft abbrechen (siehe Tabelle 3) und einer weiteren Teilnahme an den regulären Studienvisiten zustimmen, sollten ihre EOT-Visite so nah wie möglich an ihrer letzten Studienmedikationsgabe haben. Sobald eine EOT-Visite durchgeführt wurde, darf die Studienmedikation nicht wieder aufgenommen werden.

<sup>3)</sup> Die Einzelkomponente ESRD wird im Gegensatz zum kombinierten Endpunkt als patientenrelevant erachtet (siehe Kapitel 2.3.2).

<sup>4)</sup> UE wurden ab dem Zeitpunkt, an dem die unterzeichnete Einverständniserklärung vorlag, bis zum Ende der doppelt-verblindeten Studienphase in Woche 114 erhoben.

Abkürzungen: CKD: chronische Nierenerkrankung; EOT: Visite nach Behandlungsende mit der Studienmedikation; EQ-5D VAS: EuroQol 5 Dimensions Visuelle Analogskala; ESRD: Terminale Niereninsuffizienz (End-Stage Renal Disease); OLE: Open-Label-Extension; Rand: Randomisierung; SCR: Screening; UE: Unerwünschtes Ereignis; W: Woche.

## 2.4 Statistische Methoden

### Datenschnitt

Die finale Analyse wurde durchgeführt, nachdem alle randomisierten Studienteilnehmenden entweder das Ende der doppelt-verblindeten Studienphase (Woche 114) abgeschlossen haben oder vorzeitig aus der Studie ausgeschieden sind. Dieser Datenschnitt vom 07.09.2023 bildet die Grundlage für die vorliegende Nutzenbewertung.

### Analysepopulationen

Tabelle 6: Analysepopulationen in der Studie PROTECT

Analysepopulation	Definition	In der Nutzenbewertung berücksichtigte Endpunkte
FAS-Population	Alle Personen, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis erhalten haben.	Wirksamkeitsendpunkte
SAS-Population	Alle Personen, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis erhalten haben.	UE, SUE, AESI

Abkürzungen: AESI: UE von besonderem Interesse; FAS: Full Analysis Set; SAS: Safety Analysis Set; (S)UE: (Schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis

### Präspezifizierung geplanter und durchgeführter Analysen (inkl. Post-hoc-Analysen)

#### Progression der Nierenerkrankung

Die Auswertungen erfolgten auf Basis der FAS-Population. Bei dem Endpunkt **CKD-Stadium** handelt es sich um einen post hoc definierten Endpunkt. Die Auswertungsstrategie ist dem Dossier Modul 4 zu entnehmen. Demnach wurde der Anteil an Personen einem „CKD-Stadium 4 oder 5“ mittels binärer Analyse unter Verwendung des Relativen Risikos (unadjustiert) und dem zweiseitigen 95%-Wald-KI ausgewertet und der p-Wert mittels exaktem Fisher's Test berechnet. Für die TTE-Analyse Zeit bis zum Erreichen eines CKD-Stadiums 4 oder 5 wurde 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. Zensierungsregeln konnten für die Analysen nicht dem Modul entnommen werden.

Der Endpunkt „**ESRD**“ wurde a priori im SAP als TTE-Analyse geplant und wurde mittels Cox-Regressionsmodell mit den Faktoren Behandlung und Randomisierungsstrata und als HR mit entsprechendem 95%-KI und p-Wert (zweiseitig,  $\alpha = 0,05$ ) analysiert. Personen, bei denen keine Ereignisse dokumentiert wurden, werden zum Zeitpunkt der Analyse (wenn sie noch an der randomisierten Behandlung teilnehmen) oder zum Zeitpunkt des Abbruchs der randomisierten Behandlung zensiert, je nachdem, was früher eintritt. Post hoc erfolgte für das Modul 4 die binäre Auswertung analog dem CKD-Stadium, wonach unter Verwendung des Relativen Risikos (unadjustiert) und dem zweiseitigen 95%-Wald-KI ausgewertet und der p-Wert mittels exaktem Fisher's Test berechnet wurde.

Die Auswertungen zu den „**Hospitalisierungen**“ erfolgten auf Basis der FAS-Population. Der Anteil an Personen mit Hospitalisierungen wurde mittels binärer Analyse unter Verwendung des Relativen Risikos (unadjustiert) und dem zweiseitigen 95%-Wald-KI ausgewertet und der p-Wert mittels exaktem Fisher's Test berechnet. Die Auswertung erfolgte post hoc für das Dossier Modul 4. TTE-Analysen wurden ebenfalls post hoc für das Dossier Modul 4 durchgeführt. Die Auswertung erfolgte entsprechend dem Endpunkt ESRD.

Unerwünschte Ereignisse

Die Auswertungen erfolgten auf Basis der SAS-Population. In den Studienunterlagen wurden keine Analysen präspezifiziert. Post hoc für das Modul 4 wurden die Sicherheitsendpunkte mittels binärer Analyse unter Verwendung des Relativen Risikos (unadjustiert) und dem zweiseitigen 95%-Wald-KI ausgewertet und der p-Wert mittels exaktem Fisher’s Test berechnet.

Präspezifizierte Subgruppenanalysen

Folgende Subgruppenanalysen waren für die primären, sekundären und explorativen Wirksamkeitsendpunkte präspezifiziert: u. a. Alter, Randomisierungsvariablen (eGFR und UP), Zeit seit der Nierenbiopsie, Verwendung von blutdrucksenkenden Medikamenten einschließlich Diuretika (außer ACE-Hemmer, Aldosteronblocker, Aliskiren oder ARB), geographische Region, Bluthochdruck in der Vergangenheit.

In der Nutzenbewertung werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal (p-Wert < 0,05) vorliegt. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, bei denen mindestens in einer Subgruppe ein statistisch signifikanter Unterschied vorliegt.

**2.5 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene**

Tabelle 7: Verzerrungspotential der Studie PROTECT während der doppelt-verblindeten Studienphase

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung Patientin/Patient	Verblindung Behandlungsperson	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte	Verzerrungspotential auf Studienebene
PROTECT	Ja <sup>1)</sup>	Ja	Unklar <sup>2)</sup>	Unklar <sup>2)</sup>	Nein	Ja <sup>3)4)5)6)</sup>	Hoch

<sup>1)</sup> Randomisierung erfolgte mittels IRT (Interactive Response Technology) im Verhältnis 1:1 mittels permutierter Blockrandomisierung, stratifiziert nach eGFR und Urin-Proteinausscheidung zum Screening.

<sup>2)</sup> Protokollverletzungen

Bezogen auf die Kategorie „Abweichungen im Studienablauf“ wurden im Irbesartanarm etwa 18 Prozentpunkte mehr wesentliche Protokollverletzungen als im Sparsentanarm berichtet. Es fehlen Angaben, um welche Abweichungen es sich hierbei handelt, sodass keine abschließende Einschätzung erfolgen kann, ob diese ggf. einen verzerrenden Einfluss haben.

<sup>3)</sup> Potentielle Teilentblindung (beide Arme)

Bei Patientinnen und Patienten, deren Standardbehandlung bis zum Tag vor der Randomisierung mit Irbesartan erfolgte und bei denen darauffolgend im Irbesartanarm ein ähnliches bzw. im Sparsentanarm ein abweichendes Nebenwirkungsprofil auftrat, ist eine potentielle Entblindung denkbar. Dabei ist insbesondere zu berücksichtigen, dass bei Personen, die zuvor stabil mit Irbesartan oder einer vergleichbaren ARB-Therapie behandelt wurden, von einer grundsätzlichen Verträglichkeit ggü. Irbesartan bzw. einer vergleichbaren ARB-Therapie auszugehen ist. Das potentielle Entblindungsrisiko gilt auch für das Prüfpersonal, das die medizinische Vorgeschichte und die Verträglichkeit (u. a. im Rahmen der Titrationsphase) prüft. Es liegen keine Informationen vor, wie viele der Personen, die bis einen Tag vor Randomisierung RAAS-Hemmer erhielten (99 %), bis dahin mit Irbesartan behandelt wurden.

<sup>4)</sup> Dosierung mit Irbesartan

Trotz der Behandlung mit einer stabilen, maximal tolerierbaren Dosis mit ACE-Hemmer- und/oder ARB-Therapie vor Randomisierung mussten die Studienteilnehmenden eine persistierende Proteinurie und ein hohes Risiko für die Progression der Erkrankung aufweisen. In der Studie startete die Behandlung bzw. Titration im Irbesartanarm mit einer Anfangsdosis von 150 mg täglich und wurde nach 2 Wochen auf 300 mg täglich erhöht (siehe Tabelle 3).



Dies entspricht nicht einer fachinformationskonformen Dosierung, sondern umfasst eine potentielle Überdosierung/-therapie. Zusätzlich besteht im Irbesartanarm bis zur geplanten Hochdosierung das Risiko einer therapeutischen Unterversorgung, da die Patientinnen und Patienten gemäß Einschlusskriterien vor Studienbeginn mit einer maximal verträglichen Dosis eines RAAS-Hemmers behandelt wurden. Es ist möglich, dass dieses Risiko auch für den Sparsentanarm gilt.

<sup>5)</sup> Unklarheiten zu Folgetherapien (beide Arme)

Gemäß Studienplanung sollte nach Abbruch der Studienmedikation (zu jeglichem Zeitpunkt) oder nach regulärem Behandlungsabschluss der Studienmedikation zu Woche 110 die Standardbehandlung vor Randomisierung und mit gleichem Behandlungsschema wie zuvor wieder aufgenommen werden. Die Standardbehandlung umfasste per Einschlusskriterium RAAS-Hemmer, d. h. ACE-Hemmer und/oder ARB-Therapie (d. h. ggf. Irbesartan). Gemäß Studiencharakteristika brachen 28 Personen (14 %) im Sparsentanarm und 48 Personen im Irbesartanarm (24 %) die Behandlung mit der Studienmedikation in der doppelt-verblindeten Studienphase ab. Wesentliche Angaben dazu, wie viele Personen zu welchem Zeitpunkt die Standardbehandlung wieder aufnahmen, woraus diese bestand und wie lange die Behandlung mit der Standardbehandlung von diesen Personen bis Woche 110 bzw. Woche 114 wieder aufgenommen wurde, liegen nicht vor (siehe Kapitel 3.1).

<sup>6)</sup> Unklarheiten zur Nachbeobachtung nach dauerhaftem Abbruch der Studienmedikation (beide Arme)

Die tatsächliche Nachbeobachtungszeit aller Studienteilnehmenden mit (weitestgehend) regelhaften Visiten ist nicht bekannt. Aus dem Dossier geht hervor, dass alle Studienmedikationsabbrechenden, welche die Studie nicht abbrechen, zur Abschlussvisite der doppelt-verblindeten Studienphase in Woche 114 erscheinen sollten. Es bestehen jedoch wesentliche Unklarheiten zur Nachbeobachtung dieser Patientinnen und Patienten [Sparsentanarm: 28 Personen (14 %); Irbesartanarm: 48 Personen (25 %)] zwischen Behandlungsabbruch und Woche 114. Unklar ist hinsichtlich der Studienmedikationsabbrechenden, die aber nicht die Studie vor Woche 114 abbrechen:

- ob und inwiefern eine (weitestgehend) durchgehende Nachbeobachtung anhand der regulären Erhebungszeitpunkte bis Woche 114 erfolgte,
- inwiefern Daten von jenen Personen, die an regulären Visiten der Studie vor Woche 114 nicht mehr teilnahmen, erhoben wurden und
- welche Daten bis zu welchem Zeitpunkt (bspw. bis Behandlungsabbruch oder bis Woche 110 bzw. Woche 114) in die jeweiligen Analysen gingen.

Abkürzungen: ACE: Angiotensin-Converting-Enzym; ARB: Angiotensin-Rezeptor-Blocker; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; RAAS: Renin-Angiotensin-Aldosteron-System.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als **hoch** eingeschätzt. Das Verzerrungspotential der relevanten Endpunkte wird in Tabelle 8 dargestellt.



**Tabelle 8: Verzerrungspotential der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte der Studie PROTECT**

Endpunkt	Verblindung adäquat	ITT adäquat	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte	Verzerrungspotential
Todesfälle	Unklar <sup>1)</sup>	Ja	Nein	Ja <sup>2)3)4)</sup>	Niedrig
Progression der Nierenerkrankung					
• Erreichen einer ESRD	Unklar <sup>1)</sup>	Ja	Nein	Ja <sup>2)3)4)6)8)</sup>	Hoch
• Erreichen des CKD-Stadiums 4 oder 5	Unklar <sup>1)</sup>	Ja	Nein	Ja <sup>2)3)4)5)6)8)</sup>	Hoch
Hospitalisierungen	Unklar <sup>1)</sup>	Ja	Nein	Ja <sup>2)3)4)6)7)8)</sup>	Hoch
Unerwünschte Ereignisse	Unklar <sup>1)</sup>	Ja	Nein	Ja <sup>2)3)4)6)7)8)</sup>	Hoch

<sup>1)</sup> Potentielle Entblindung (beide Arme)

Siehe Fußnote 1 (Tabelle 7). Für die Endpunkte „Todesfälle“ und die „Progression der Nierenerkrankung“ ergibt sich aus der potentiellen Entblindung kein erhöhtes Verzerrungspotential, da es sich um objektiv erhobene Endpunkte handelt.

<sup>2)</sup> Dosierung mit Irbesartan

Siehe Fußnote 4 (Tabelle 7).

<sup>3)</sup> Unklarheiten zu Folgetherapien und zum Auswertungszeitraum (beide Arme)

Siehe Fußnote 5 (Tabelle 7) zu Unklarheiten zu Folgetherapien (betrifft alle Endpunkte). Diese Unklarheiten stehen im Zusammenhang mit weiteren Unklarheiten hinsichtlich des Auswertungszeitraums. Diese betreffen jedoch nicht die Endpunkte zur Progression der Nierenerkrankung. Zu den anderen Endpunkten (Todesfälle, Hospitalisierungen, Unerwünschte Ereignisse) liegen widersprüchliche Angaben zum Auswertungszeitraum vor. Im Dossier wird als Auswertungszeitraum „während der doppelt-verblindeten Studienphase“ genannt. Hier bleibt jedoch fraglich, ob damit tatsächlich bis Ende Woche 114 (siehe Abbildung 1) oder Ende Woche 110 gemeint ist.

<sup>4)</sup> Unklarheiten zur Nachbeobachtung nach Abbruch der Studienmedikation (beide Arme)

Siehe Fußnote 7 (Tabelle 7)

<sup>5)</sup> Einschluss von Personen mit CKD-Stadium 4 (beide Arme)

Entgegen der Einschlusskriterien wurden 15 Personen (7,4 %) im Sparsentanarm und 5 Personen (2,5 %) im Irbesartanarm mit einer eGFR von 24 bis 29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> eingeschlossen. Dieses entspricht dem CKD-Stadium 4. Es ist unklar, wie mit diesen Personen im Rahmen des Endpunktes „Erreichen des CKD-Stadiums 4 oder 5“ verfahren wurde. Der Endpunkt wurde post hoc für das Dossier und somit unter Kenntnis der Daten spezifiziert und ausgewertet.

<sup>6)</sup> Regionale Unterschiede (beide Arme)

Da es sich um eine multizentrische Studie handelt, ist unklar, ob regionale Unterschiede bestehen, die zu einer Verzerrung der Anzahl an Hospitalisierungen führen können. Es zeigen sich leichte Imbalancen zwischen den Behandlungsgruppen (siehe Tabelle 10). Die Auswirkungen potentieller länderspezifischer Unterschiede auf die Erhebung werden hinsichtlich des Verzerrungspotentials insbesondere in Verbindung mit Unklarheiten zur Operationalisierung als kritisch eingeschätzt.

<sup>7)</sup> Verträglichkeit ggü. Irbesartan (Irbesartanarm)

Bei Personen, die bis zum Tag vor der Randomisierung stabil mit Irbesartan oder einer vergleichbaren ARB-Therapie behandelt wurden, ist von einer grundsätzlichen Verträglichkeit ggü. Irbesartan auszugehen. Entsprechend wird davon ausgegangen, dass bei Personen im Irbesartanarm, die mit Irbesartan oder vergleichbarer ARB-Therapie vorbehandelt wurden, von einer grundsätzlichen Verträglichkeit auszugehen ist. Demnach kann eine Verzerrung zugunsten von Irbesartan vorliegen, deren Ausmaß nicht bewertet werden kann, weil die Anzahl der Personen mit einer stabilen Vorbehandlung mit Irbesartan bzw. vergleichbaren ARB-Therapien nicht vorliegt.

<sup>8)</sup> Auswertung ohne Randomisierungsstrata

Es liegen nur Effektschätzer ohne Berücksichtigung der Randomisierungsstrata vor.

Abkürzungen: ARB: Angiotensin-Rezeptor-Blocker; CKD: chronische Nierenerkrankung; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; ESRD: terminale Niereninsuffizienz; ITT: Intention to Treat.

### 3 Ergebnisse der eingeschlossenen Studie

#### 3.1 Studiencharakteristika und Studienmedikation

Allgemeine Angaben zur Studie PROTECT sind Tabelle 9 zu entnehmen. In die Studie PROTECT wurden insgesamt 406 Personen verteilt auf jeweils 203 Personen in den Sparsentan- und Irbesartanarm eingeschlossen. FAS und SAS bilden alle Personen, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. In jeder Behandlungsgruppe wurde 1 Person eingeschlossen, die jedoch keine Studienmedikation erhalten hat und somit jeweils nicht zum FAS/SAS gewertet wird (N = 404). Konkretere Angaben zur Beobachtungsdauer bis zu Woche 110 liegen nicht vor.

*Tabelle 9: Allgemeine Angaben; Studie PROTECT (finaler Datenschnitt der doppelt-verblindeten Studienphase: 07.09.2023)*

<b>Studie PROTECT</b>	<b>Sparsentan</b>	<b>Irbesartan</b>
FAS <sup>1</sup> , n (%)	202 (100)	202 (100)
SAS <sup>1</sup> , n (%)	202 (100)	202 (100)
<i>Studienstatus in der doppelt-verblindeten Studienphase nach 114 Wochen, n (%)</i>		
Studienphase abgeschlossen <sup>2</sup>	199 (98,5)	190 (94,1) <sup>3</sup>
Studienphase vorzeitig abgebrochen	3 (1,5)	12 (5,9)
<i>Gründe für den vorzeitigen Abbruch der doppelt-verblindeten Studienphase, n (%)</i>		
Patientenentscheidung	3 (1,5)	9 (4,5)
Entscheidung vom Prüfpersonal	0	1 (0,5)
Lost to Follow-up	0	1 (0,5)
Tod	0	1 (0,5)
<i>Studiendauer in der doppelt-verblindeten Studienphase (Wochen)</i>		
MW (SD)	114,6 (5,2)	112,9 (13,6)
Median (min; max)	114,1 (59,0; 140,0)	114,9 (0,6; 148,4)
<i>Behandlungsstatus in der doppelt-verblindeten Studienphase, n (%)</i>		
Behandlung abgeschlossen	174 (86,1)	154 (76,2)
Behandlung abgebrochen <sup>4</sup>	28 (13,9)	48 (23,8)
<i>Gründe für den Abbruch der Studienbehandlung während der doppelt-verblindeten Studienphase, n (%)</i>		
UE/AESI	21 (10,4) <sup>5</sup>	18 (8,9)
Patientenentscheidung	5 (2,5)	21 (10,4)
Entscheidung vom Prüfpersonal	0	7 (3,5)
Schwangerschaft	1 (0,5)	1 (0,5)
Protokollverletzungen	1 (0,5)	1 (0,5)
Nierentransplantation/Dialyse	2 (1,0)	0
<i>Behandlungsdauer in der doppelt-verblindeten Studienphase (Wochen)</i>		
MW (SD)	102,8 (22,3)	96,8 (29,3)
Median (min; max) <sup>6</sup>	110,0 (0,1; 124,9)	110,0 (0,1; 118,0)
OLE-Studienphase eingeschlossen <sup>7</sup> , n (%)	155 (76,7)	128 (63,4)
davon bis zum vorliegenden Datenschnitt abgebrochen <sup>8</sup>	8 (5,1)	13 (10,2)
Fortlaufend in der OLE-Studienphase zum vorliegenden Datenschnitt <sup>7</sup> , n (%)	147 (72,8)	115 (56,9)

- 1) FAS/SAS: Alle Personen, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis erhalten haben.
- 2) Gemäß Studienunterlagen gilt die doppelt-verblindete Studienphase als abgeschlossen, wenn die Person zu Woche 114 beobachtet wird, unabhängig davon, ob die Person unter Therapie ist. Aus den Unterlagen geht nicht hervor, ob die Personen, die als abgeschlossen gelten, auch tatsächlich an (weitestgehend) allen Visiten bis Woche 114 teilgenommen haben. Hintergrund ist, dass es viele Studienmedikationsabbrechende gab und diese gemäß Studienvorgaben nach Medikationsabbruch auch nur noch zu Woche 114 zur Visite erscheinen konnten (Sparsentan: 13,9 %; Irbesartan: 23,8 %; siehe Fußnote 4).
- 3) Inkonsistente Angaben im Dossier (siehe Abbildung 2) mit 191 Abschließenden im Irbesartanarm.
- 4) Aus den Studienunterlagen geht nicht hervor, ob und inwiefern eine (weitestgehend) durchgehende Nachbeobachtung anhand der regulären Erhebungszeitpunkte bis Woche 114 für Behandlungsabbrechende erfolgte.
- 5) Inkonsistente Angaben im Dossier. Im Dokument „Statistische Nachberechnungen zur Studie PROTECT“ wird eine abweichende Anzahl angegeben (n = 19) [15].
- 6) Behandlungsdauer während der doppelt-verblindeten Studienphase: (Datum der letzten Dosis minus Datum der ersten Dosis plus 1) geteilt durch 7.
- 7) Prozentangaben bezogen auf Basis des FAS (jeweils n = 202).
- 8) Prozentangaben beziehen sich auf das Patientenkollektiv im jeweiligen Behandlungsarm, die in die OLE-Studienphase eingeschlossen wurden.

Abkürzungen: AESI: UE von besonderem Interesse; FAS: Full Analysis Set; MW: Mittelwert; OLE: Open-Label-Extension; SAS: Safety Analysis Set; SD: Standardabweichung; UE: Unerwünschtes Ereignis.

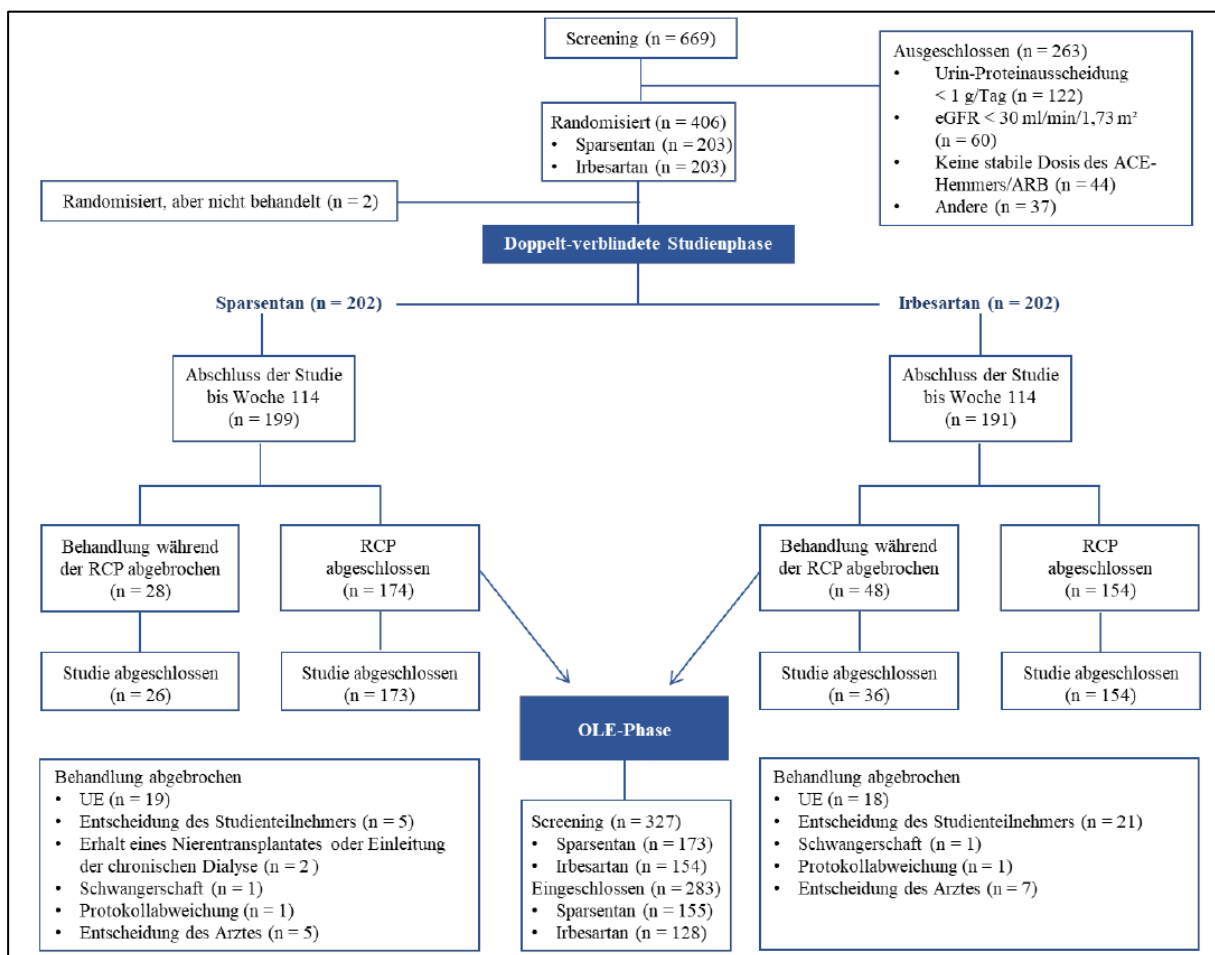


Abbildung 2: Patientenfluss der Studie PROTECT [12,13]

Die Charakterisierung der Studienpopulation einschließlich krankheitsspezifischer Merkmale sind Tabelle 10 zu entnehmen. Das mediane Alter zum Zeitpunkt der Unterzeichnung der Einverständniserklärung sowie das Alter zum Zeitpunkt der IgAN-Diagnose ist zwischen beiden Behandlungsarmen vergleichbar. Die Mehrzahl der eingeschlossenen Personen war in beiden Studienarmen männlich und etwa die Hälfte der Patientinnen und Patienten war in Studienzentren in Europa vertreten. Der mediane BMI zeigt in beiden Studienarmen eine starke Tendenz der Studienteilnehmenden zum Übergewicht, die zwischen den Armen ähnlich ausgeprägt ist. Bezogen auf die krankheitsspezifischen Merkmale zum Screening wie die eGFR, UP/C und die Verwendung von Immunsuppressiva mit renaler Indikation, RAAS-Hemmern sowie antihypertensiven und lipidsenkenden Medikamenten zeigten sich keine wesentlichen Imbalancen zwischen den Behandlungsgruppen. Unklar ist, wie viele Personen je Studienarm bis zum Tag vor der Randomisierung mit Irbesartan vorbehandelt wurden.

*Tabelle 10: Charakterisierung der Studienpopulation in der Studie PROTECT (finaler Datenschnitt der doppelt-verblindeten Studienphase: 07.09.2023)*

<b>Studie PROTECT Charakterisierung der Studienpopulation</b>	<b>Sparsentan N = 202</b>	<b>Irbesartan N = 202</b>
<i>Alter (Jahre) bei Einverständniserklärung</i>		
MW (SD)	46,6 (12,8)	45,4 (12,1)
Median (min; max)	47,0 (18,0; 73,0)	46,0 (19,0; 76,0)
<i>Altersgruppen (Jahre), n (%)</i>		
≤ 45 Jahre	96 (47,5)	99 (49,0)
> 45 Jahre	106 (52,5)	103 (51,0)
<i>Geschlecht, n (%)</i>		
männlich	139 (68,8)	143 (70,8)
weiblich	63 (31,2)	59 (29,2)
<i>Abstammung (genetisch)<sup>1)</sup>, n (%)</i>		
weiß	130 (64,4)	142 (70,3)
schwarz oder afroamerikanisch	1 (0,5)	3 (1,5)
asiatisch	67 (33,2)	48 (23,8)
andere	4 (2,0)	9 (4,5)
<i>Region, n (%)</i>		
Europa	98 (48,5)	115 (56,9)
Asien/Pazifik	69 (34,2)	41 (20,3)
Nordamerika	35 (17,3)	46 (22,8)
<i>Körpergröße (cm)</i>		
MW (SD)	171,1 (11,1)	172,5 (9,7)
Median (min; max)	172,0 (140,0; 205,7)	173,0 (145,5; 200,0)
<i>Körpergewicht (kg)</i>		
MW (SD)	84,2 (20,1)	84,7 (19,6)
Median (min; max)	83,3 (48,5; 173,6)	81,5 (48,3; 165,3)
<i>BMI (kg/m<sup>2</sup>)<sup>2)</sup></i>		
MW (SD)	28,5 (5,2)	28,3 (5,7)
Median (min; max)	27,9 (18,3; 47,2)	27,5 (17,7; 49,4)
<i>HbA1C</i>		
MW (SD)	5,5 (0,6)	5,5 (0,6)
Median (min; max)	5,5 (3,9; 9,7)	5,4 (4,3; 8,9)

<b>Studie PROTECT Charakterisierung der Studienpopulation</b>	<b>Sparsentan N = 202</b>	<b>Irbesartan N = 202</b>
<b>Krankheitsmerkmale zu Baseline</b>		
<i>eGFR (ml/min/1,73m<sup>2</sup>)<sup>3)</sup></i> MW (SD) Median (min; max)	56,8 (24,3) 50 (24; 127)	57,1 (23,6) 50 (26; 123)
<i>eGFR-Kategorie, n (%)</i> < 30 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> <sup>4)</sup> ≥ 30 bis < 45 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> <sup>5)</sup> ≥ 45 bis < 60 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> <sup>5)</sup> ≥ 60 bis < 90 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> <sup>5)</sup> ≥ 90 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> <sup>5)</sup>	15 (7,4) 67 (33,2) 45 (22,3) 49 (24,3) 26 (12,9)	5 (2,5) 75 (37,1) 49 (24,3) 48 (23,8) 25 (12,4)
<i>UP/C (g/g)</i> MW (SD) Median (min; max)	1,43 (0,90) 1,25 (0,1; 7,0)	1,44 (0,90) 1,23 (0,2; 6,9)
<i>UP/C-Kategorie, n (%)</i> ≤ 1,25 g/g > 1,25 g/g	101 (50) 101 (50)	104 (51,5) 98 (48,5)
<i>Urin-Proteinausscheidung, n (%)<sup>6)</sup></i> ≤ 1,75 g/Tag > 1,75 g/Tag	98 (48,5) 104 (51,5)	93 (46,0) 109 (54,0)
<i>Alter (Jahre) bei IgAN-Diagnose<sup>7)</sup></i> MW (SD) Median (min; max)	40,2 (13,4) 39,0 (10,0; 72,0)	39,0 (12,4) 38,0 (8,0; 75,0)
<i>Altersgruppen (Jahre) bei IgAN-Diagnose, n (%)</i> ≤ 18 Jahre > 18 bis ≤ 40 Jahre > 40 Jahre	9 (4,5) 102 (50,5) 91 (45,0)	5 (2,5) 109 (54,0) 88 (43,6)
<i>Zeit seit der Nierenbiopsie (in Jahren)<sup>8)</sup></i> MW (SD) Median (min; max)	6,4 (6,5) 4,0 (0; 33)	6,4 (7,1) 4,0 (0; 36)
Verwendung von Immunsuppressiva mit renaler Indikation <sup>9)</sup> in der Vergangenheit <sup>10)</sup> , n (%)	10 (5,0)	11 (5,4)
Verwendung von jeglichen RAAS <sup>11)</sup> zum Screening, n (%)	200 (99,0)	202 (100)
Verwendung von ACE-Hemmern in Tageshöchstdosis zum Screening, n (%)	51 (25,2)	53 (26,2)
Verwendung von ARB-Hemmern in Tageshöchstdosis zum Screening, n (%)	84 (41,6)	76 (37,6)
Verwendung von ACE- und ARB-Hemmern in Tageshöchst- dosis zum Screening, n (%)	5 (2,5)	4 (2,0)
Verwendung von antihypertensiven Medikamenten <sup>12)</sup> zu Baseline <sup>13)</sup> , n (%)	90 (44,6)	88 (43,6)
Verwendung von lipidsenkenden Medikamenten zu Baseline <sup>13)</sup> , n (%)	114 (56,4)	116 (57,4)

- 1) Personen konnten mehr als eine Ethnie wählen.
- 2) BMI-Formel = Körpergewicht (in kg) geteilt durch Körpergröße (in m) zum Quadrat.
- 3) Unter Anwendung der Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI)-Formel für Erwachsene wurde die eGFR berechnet: Grundlage bilden die Serumkreatininwerte der jeweiligen Visite unter Einbeziehung von Alter, Geschlecht und Hautfarbe.
- 4) Entspricht einem CKD-Stadium von  $\geq 4$  und nicht dem Einschlusskriterium einer eGFR von  $\geq 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> zum Screening.
- 5) Randomisierungsvariable war eGFR mit 30 bis  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> vs.  $\geq 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.
- 6) Randomisierungsvariable.
- 7) Das Alter bei IgAN-Diagnose wird auf der Grundlage des Jahres der IgAN-Diagnose und des Geburtsjahrs ermittelt.
- 8) Die Jahre seit der Nierenbiopsie ergeben sich aus dem Jahr der ersten Nierenbiopsie und dem Jahr der Unterzeichnung der Einverständniserklärung.
- 9) Zu den Immunsuppressiva zählen Steroide, Calcineurin-Inhibitoren, Mycophenolatmofetil und andere Immunsuppressiva.
- 10) Medikamente zur Vorbehandlung sind Medikamente, die vor der ersten Dosis der Studienmedikation beginnen und enden.
- 11) RAAS-Hemmer umfassen Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer, ARB, Aldosteron-Blocker und Aliskiren.
- 12) Bluthochdruckmedikamente schließen ACEI, ARB, Aldosteronblocker und Aliskiren aus.
- 13) Als Baseline-Begleitmedikation gelten alle Medikamente, die vor der ersten Dosis der Studienmedikation begonnen und nach dieser fortgesetzt wurden.

Abkürzungen: ACEI: Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer; ARB: Angiotensin-Rezeptor-Blocker; BMI: Body Mass Index; CKD: chronische Nierenerkrankung; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; IgAN: Immunglobulin-A-Nephropathie; MW: Mittelwert; RAAS: Renin-Angiotensin-Aldosteron-System; SD: Standardabweichung; UP/C: Urine protein/creatinine

### Exposition mit der Studienmedikation

Gemäß Studiencharakteristika brachen 28 Personen (14 %) im Sparsentanarm und 48 Personen im Irbesartanarm (24 %) die Behandlung mit der Studienmedikation in der doppelt-verblindeten Studienphase ab. Gemäß Studienprotokoll sollte nach Abbruch der Studienmedikation die Standardbehandlung vor Randomisierung, einschließlich der mit RAAS-Hemmern (und ggf. Irbesartan), mit gleichem Behandlungsschema wie zuvor wieder aufgenommen werden. Es fehlen Angaben dazu, wie viele Personen vor Woche 110 die Standardbehandlung wieder aufnahmen, woraus diese bestand und wie lange die Behandlung mit der Standardbehandlung von diesen Personen bis Woche 110 wieder aufgenommen wurde.

*Tabelle 11: Angaben zur Exposition mit der Studienmedikation; Studie PROTECT (finaler Datenschnitt der doppelt-verblindeten Studienphase: 07.09.2023)*

<b>Studie PROTECT Angaben zur Exposition mit der Studienmedikation</b>	<b>Sparsentan N = 202</b>	<b>Irbesartan N = 202</b>
<i>Behandlungsstatus in der doppelt-verblindeten Studienphase, n (%)</i>		
Behandlung abgeschlossen	174 (86,1)	154 (76,2)
Behandlung abgebrochen <sup>1)</sup>	28 (13,9)	48 (23,8)
<i>Dauer der Behandlung (Wochen)<sup>2)</sup></i>		
MW (SD)	102,8 (22,3)	96,8 (29,3)
Median (min; max)	110,0 (0,1; 118,0)	110,0 (0,1; 124,9)
<i>Dauer der Behandlung mit anfänglicher/reduzierter Dosis (Wochen)<sup>3)</sup></i>		
MW (SD)	17,3 (31,7)	8,5 (19,8)
Median (min; max)	2,14 (0,1; 110,7)	2,14 (0,0; 110,4)
Einstellung auf die Ziel-Dosis, n (%)	192 (95,0)	196 (97,0)
Mediane Zeit bis zur Titration der Zieldosierung (Wochen) (min; max) <sup>4)</sup>	2,1 (1,4; 94,9)	2,1 (0,1; 84,1)
Davon Dosisreduzierung nach Titration auf die Zieldosis <sup>5)</sup> , n (%)	34 (17,7)	23 (11,7)



<b>Studie PROTECT Angaben zur Exposition mit der Studienmedikation</b>	<b>Sparsentan N = 202</b>	<b>Irbesartan N = 202</b>
<i>Unterbrechung der Studienmedikation</i>		
Anzahl der Personen mit einer Unterbrechung der Studienmedikation, n (%)	49 (24,3)	36 (17,8)
von diesen die Gesamtdauer der Unterbrechung (Tage)		
MW (SD)	29,8 (45,3)	25,9 (33,1)
Median (min; max)	16,0 (1; 279)	14,5 (1; 134)
<i>Wiederaufnahme der Standardbehandlung vor Woche 110<sup>6)</sup></i>		
Anzahl der Personen, n (%)	k. A.	k. A.
Behandlung mit RAAS-Hemmern, n (%)	k. A.	k. A.
Behandlung mit ACE-Hemmern, n (%)	k. A.	k. A.
Behandlung mit ARB-Hemmern, n (%)	k. A.	k. A.
davon Behandlung mit Irbesartan, n (%)	k. A.	k. A.
Dauer der Wiederaufnahme der Standardbehandlung vor und bis Woche 110	k. A.	k. A.

<sup>1)</sup> Abbruchgründe können Tabelle 9 entnommen werden. Aus den Studienunterlagen geht nicht hervor, ob und inwiefern eine (weitestgehend) durchgehende Nachbeobachtung anhand der regulären Erhebungszeitpunkte bis Woche 114 erfolgte.

<sup>2)</sup> Die Dauer der Behandlung wird berechnet als (Datum der letzten Dosis - Datum der ersten Dosis + 1)/7 während des Doppelblindzeitraums.

<sup>3)</sup> Die Dauer der Behandlung mit anfänglicher/reduzierter Dosis wird berechnet als (Datum der letzten anfänglich/reduzierten Dosis - Datum der ersten anfänglich/reduzierten Dosis) + 1) / 7 während der doppelt-verblindeten Studienphase. Für Personen, die die Zieldosis an Tag 1 erhalten haben, wurde die Dauer auf 0 gesetzt. Es ist unklar, wie viele Personen dies betraf. Gemäß Charakterisierung der Intervention in Tabelle 3 war eine Zieldosierung ab Tag 1 in der Studie nicht vorgesehen.

<sup>4)</sup> Mediane Zeit bis zur Titration während der doppelt-verblindeten Studienphase: (Datum der ersten Dosis der Zieldosis minus Datum der ersten Dosis plus 1) / 7.

<sup>5)</sup> Prozentangaben beziehen sich auf das Patientenkollektiv, welches auf die Ziel-Dosis eingestellt wurde.

<sup>6)</sup> Gemäß Protokoll sollte bei Abbruch der Studienmedikation die Standardbehandlung vor Randomisierung wieder aufgenommen werden.

Abkürzungen: ACE: Angiotensin-Converting-Enzym; ARB: Angiotensin-Rezeptor-Blocker; k. A.: keine Angabe; MW: Mittelwert; RAAS: Renin-Angiotensin-Aldosteron-System; SD: Standardabweichung

## Protokollverletzungen

Die Angaben zu den wesentlichen Protokollverletzungen basieren gemäß Dossier auf allen eingeschlossenen Personen (jeweils n = 203). Während der doppelt-verblindeten Studienphase kam es bei insgesamt 304 Personen zu erheblichen Protokollabweichungen. Diese waren in der Irbesartan-Behandlungsgruppe deskriptiv höher als im Interventionsarm (Sparsentan: n = 140 [69,0 %]; Irbesartan: n = 164 [80,8 %]). Hinsichtlich der einzelnen kategorisch zusammengefassten wesentlichen Protokollverletzungen ergaben sich überwiegend keine Auffälligkeiten mit für die Nutzenbewertung relevanten verzerrenden Aspekten. Einzig zur Kategorie „Abweichungen im Studienablauf“ wurden im Irbesartanarm etwa 18 Prozentpunkte mehr wesentliche Protokollverletzungen als im Sparsentanarm berichtet (Sparsentan: n = 75 [37,1 %]; Irbesartan: n = 112 [55,2 %]). Es konnten zu den einzelnen Kategorien wesentlicher Protokollverletzungen jedoch keine Spezifizierungen im Dossier identifiziert werden, sodass potentiell relevante verzerrende Aspekte nicht abschließend bewertet werden können.

## Begleitmedikation

In der Studie erhielten im Sparsentan-Behandlungsarm alle Personen (100 %) und im Irbesartan-Behandlungsarm 200 Personen (99 %) mindestens eine Begleitmedikation (siehe Tabelle 12). Als Begleitmedikamente wurden diejenigen gezählt, die vor der ersten Dosis des Studienmedikaments begonnen und nach der ersten Dosis des Studienmedikaments fortgesetzt wurden, oder diejenigen, die bei oder nach der ersten Dosis des Studienmedikaments begonnen wurden.

Hinsichtlich der Angaben zur Begleitmedikation liegen jedoch keine eindeutigen Angaben zum Bezugszeitraum (bspw. bis Woche 110 oder Woche 114) vor, dieser ist jedoch mit „während der doppelt-verblindeten Studienphase“ angegeben, welche 114 Wochen umfasst. Bei der Interpretation der Ergebnisse ist dies insofern zu berücksichtigen, da ab Woche 110 und bis Woche 114 gemäß Studienplanung ein Wechsel auf die Standardtherapie vor Randomisierung vorgesehen war. Ein solcher Wechsel war auch nach Abbruch der Studienmedikation geplant. Wesentliche Angaben, differenziert zwischen Begleitmedikation und Folgetherapien vor Woche 110 (vgl. Unterkapitel zur Exposition mit der Studienmedikation) sowie differenziert zwischen Begleitmedikation und Folgetherapien von Woche 110 bis 114, konnten in den Studienunterlagen nicht identifiziert werden.

Im Rahmen der Begleitmedikation wurden während der doppelt-verblindeten Studienphase in beiden Armen Irbesartanangaben berichtet (Sparsentan: n = 30 [14,9 %]; Irbesartan: n = 29 [14,4 %]). Insgesamt erhielten 72 % im Sparsentanarm und 65 % im Irbesartanarm eine RAAS-Medikation (ATC-Klasse 2).

*Tabelle 12: Angaben zu den Begleitmedikationen (≥ 15 %); Studie PROTECT (finaler Datenschnitt der doppelt-verblindeten Studienphase: 07.09.2023)*

<b>Studie PROTECT Begleitmedikation (≥ 15 %) ATC-Klasse 4</b>	<b>Sparsentan N = 202 n (%)</b>	<b>Irbesartan N = 202 n (%)</b>
<b>Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten</b>	98 (48,5)	80 (39,6)
Irbesartan	30 (14,9)	29 (14,4)
<b>ACE-Hemmer</b>	52 (25,7)	60 (27,7)
Ramipril	22 (10,9)	30 (14,9)
<b>HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren</b>	113 (55,9)	112 (55,4)
Atorvastatin	52 (25,7)	49 (24,3)
<b>Andere lipidmodifizierende Wirkstoffe</b>	35 (17,3)	47 (23,3)
<b>Andere virale Impfstoffe</b>	115 (56,9)	104 (51,5)
<b>Dihydropyridin-Derivate</b>	82 (40,6)	99 (49,0)
Amlodipin	49 (24,3)	63 (31,2)
<b>Anilide</b>	81 (40,1)	73 (36,1)
Paracetamol	78 (38,6)	71 (35,1)
<b>Medikamente, welche die Harnsäureproduktion hemmen</b>	87 (43,1)	72 (35,6)
Allopurinol	61 (30,2)	56 (27,7)
<b>Protonenpumpenhemmer</b>	59 (29,2)	47 (23,3)
<b>Vitamin D und Analoga</b>	51 (25,2)	54 (26,7)
Colecalciferol	29 (14,4)	35 (17,3)
<b>Sulfonamide</b>	48 (23,8)	53 (26,2)
Furosemid	31 (15,3)	36 (17,8)
<b>Selektive Betablocker</b>	43 (21,3)	40 (20,0)
<b>Glukokortikoide</b>	36 (17,8)	42 (20,8)

Abkürzungen: ACE: Angiotensin-Converting-Enzym; ATC: Anatomisch-Therapeutisch-Chemisches Klassifikationssystem.



### 3.2 Mortalität

Todesfälle wurden in der Studie PROTECT im Rahmen der Sicherheitserfassung erhoben. Bis zum finalen Datenschnitt der doppelblinden Studienphase 07.09.2023 ist 1 Todesfall in der Behandlungsgruppe Irbesartan aufgetreten, während in der Sparsentan-Behandlungsgruppe kein Todesfall aufgetreten ist. Es sei darauf hingewiesen, dass unklar ist, ob die Auswertung bis Woche 110 oder bis Woche 114 erfolgte.

### 3.3 Morbidität

#### Progression der Nierenerkrankung

##### Terminale Niereninsuffizienz (ESRD)

In Tabelle 13 ist der Anteil der Personen berichtet, die während der doppelt-verblindeten Studienphase von 110 Wochen eine terminale Niereninsuffizienz (ESRD) erreichten. Es liegen nur unadjustierte Effektschätzer vor. Eine Begründung hierfür liegt nicht vor. Es zeigte sich zu Woche 110 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

*Tabelle 13: Anteil an Personen mit einer ESRD bis zu Woche 110 in der Studie PROTECT (FAS), finaler Datenschnitt der doppelt-verblindeten Studienphase: 07.09.2023*

<b>Studie PROTECT Terminale Niereninsuffizienz (ESRD)</b>	<b>Sparsentan N = 202</b>	<b>Irbesartan N = 202</b>
Personen mit Ereignis, n (%)	9 (4,5)	11 (5,4)
RR [95%-KI] <sup>1)</sup> ; p-Wert <sup>2)</sup>	0,82 [0,35; 1,93]; 0,82	

<sup>1)</sup> Unadjustiertes RR. Zweiseitiges 95%-Wald-Konfidenzintervall.

<sup>2)</sup> Exakter Fisher's Test.

Abkürzungen: ESRD: Terminale Niereninsuffizienz (End-Stage Renal Disease); FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; RR: Relatives Risiko.

In Tabelle 14 ist die Zeit bis zum Erreichen einer ESRD während der doppelt-verblindeten Studienphase von 110 Wochen dargestellt. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (siehe auch Abbildung 4 im Anhang). Bei der Interpretation der vorliegenden TTE-Analysen ist die potentielle informative Zensierung aufgrund von Therapieabbrüchen und Unklarheiten hinsichtlich der Nachbeobachtung zu berücksichtigen.

*Tabelle 14: Zeit bis zum Erreichen einer ESRD (ergänzend) in der Studie PROTECT (FAS), finaler Datenschnitt der doppelt-verblindeten Studienphase: 07.09.2023*

<b>Studie PROTECT Zeit bis zum Erreichen einer ESRD (ergänzend)</b>	<b>Sparsentan N = 202</b>	<b>Irbesartan N = 202</b>
Personen mit Ereignis, n (%)	9 (4,5)	11 (5,4)
Mediane Zeit in Wochen [95%-KI]	n. a.	n. a.
HR [95%-KI] <sup>1)</sup> ; p-Wert <sup>1)</sup>	0,75 [0,31; 1,80]; 0,51	

<sup>1)</sup> HR (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox-Regressionsmodell mit den Faktoren Behandlung und Randomisierungsstrata (eGFR mittels CKD-EPI-Formel: 30 bis < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> und ≥ 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> und Urin-Proteinausscheidung (≤ 1,75 g/Tag und > 1,75 g/Tag).

Abkürzungen: eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; ESRD: Terminale Niereninsuffizienz (End-Stage Renal Disease); FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n. a.: nicht anwendbar.

### Erreichen des CKD-Stadiums 4 oder 5

In Tabelle 15 ist der Anteil der Personen berichtet, die während der doppelt-verblindeten Studienphase von 110 Wochen ein CKD-Stadium 4 oder 5 erreichten. Es liegen nur unadjustierte Effektschätzer vor. Eine Begründung hierfür liegt nicht vor. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

*Tabelle 15: Anteil an Personen mit einem CKD-Stadium 4 oder 5 bis zu Woche 110 in der Studie PROTECT (FAS), finaler Datenschnitt der doppelt-verblindeten Studienphase: 07.09.2023*

<b>Studie PROTECT Erreichen des CKD-Stadiums 4 oder 5</b>	<b>Sparsentan N = 202</b>	<b>Irbesartan N = 202</b>
Personen mit Ereignis, n (%)	47 (23,3)	65 (32,2)
RR [95%-KI] <sup>1)</sup> ; p-Wert <sup>2)</sup>	0,72 [0,53; 1,00]; 0,06	

<sup>1)</sup> Unadjustiertes RR. Zweiseitiges 95%-Wald-Konfidenzintervall.

<sup>2)</sup> Exakter Fisher's Test.

Abkürzungen: CKD: Chronische Niereninsuffizienz (Chronic Kidney Disease); FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; RR: Relatives Risiko.

In der Subgruppenkategorie Alter ( $\leq 45$  Jahre;  $> 45$  Jahre) ergab sich für den Endpunkt Anteil an Personen, die das CKD-Stadium 4 oder 5 zu Woche 110 erreichen, ein Anhaltspunkt für eine mögliche Effektmodifikation (Interaktions-p-Wert: 0,042). Während im Sparsentan-Arm bei Personen im Alter von  $> 45$  Jahren statistisch signifikant weniger Ereignisse im Vergleich zum Irbesartan-Arm auftraten ( $p = 0,005$ ), zeigte sich bei Personen  $\leq 45$  Jahren kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zu Woche 110.

In Tabelle 16 ist die Zeit bis zum Erreichen eines CKD-Stadiums 4 oder 5 während der doppelt-verblindeten Studienphase dargestellt. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Sparsentan (siehe auch Abbildung 5 im Anhang). Bei der Interpretation der vorliegenden TTE-Analysen ist die potentielle informative Zensierung aufgrund von Therapieabbrüchen und Unklarheiten hinsichtlich der Nachbeobachtung zu berücksichtigen.

*Tabelle 16: Zeit bis zum Erreichen eines CKD-Stadiums 4 oder 5 (ergänzend) in der Studie PROTECT (FAS), finaler Datenschnitt der doppelt-verblindeten Studienphase: 07.09.2023*

<b>Studie PROTECT Zeit bis zum Erreichen eines CKD-Stadiums 4 oder 5 (ergänzend)</b>	<b>Sparsentan N = 202</b>	<b>Irbesartan N = 202</b>
Personen mit Ereignis, n (%)	47 (23,3)	65 (32,2)
Mediane Zeit in Wochen [95%-KI] <sup>1)</sup>	n. a.	n. a.
HR [95%-KI] <sup>2)</sup> ; p-Wert <sup>2)</sup>	0,67 [0,46; 0,97]; 0,03	

<sup>1)</sup> Median inkl. 95%-KI nach Brookmeyer und Crowley.

<sup>2)</sup> HR (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox-Regressionsmodell mit den Faktoren Behandlung und Randomisierungsstrata.

Abkürzungen: CKD: Chronische Niereninsuffizienz (Chronic Kidney Disease); FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n. a.: nicht anwendbar.

### Hospitalisierungen (ergänzend)

In Tabelle 17 ist der Anteil der Personen berichtet, die während der doppelt-verblindeten Studienphase von 110 Wochen eine Hospitalisierung aufwiesen. Es liegen nur unadjustierte Effektschätzer vor. Eine Begründung hierfür liegt nicht vor. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für Hospitalisierungen erfolgte eine Doppelerfassung der Ereignisse im Endpunkt Hospitalisierung und im Endpunkt Unerwünschte Ereignisse. Es sei darauf hingewiesen, dass unklar ist, ob die Auswertung bis Woche 110 oder bis Woche 114 erfolgte.

In der Subgruppenkategorie Zeit seit Nierenbiopsie ( $\leq 5$  Jahre;  $> 5$  Jahre) ergab sich für den Endpunkt Anteil an Personen mit jeglichen Hospitalisierungen während der Behandlungsphase ein Anhaltspunkt für eine mögliche Effektmodifikation (Interaktions-p-Wert = 0,001). Während im Sparsentan-Arm bei Personen mit einer Nierenbiopsie  $> 5$  Jahre statistisch signifikant häufiger Ereignisse im Vergleich zum Irbesartan-Arm auftraten ( $p = 0,005$ ), zeigte sich bei Personen mit einer Nierenbiopsie  $\leq 5$  Jahren kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen während der Behandlungsphase.

*Tabelle 17: Anteil an Personen mit Hospitalisierungen während der doppelt-verblindeten Studienphase (ergänzend) in der Studie PROTECT (FAS), finaler Datenschnitt der doppelt-verblindeten Studienphase: 07.09.2023*

Studie PROTECT Hospitalisierungen (ergänzend)	Sparsentan N = 202	Irbesartan N = 202
<b>Jegliche Hospitalisierungen</b>		
Personen mit Ereignis, n (%)	39 (19,3)	37 (18,3)
RR [95%-KI] <sup>1)</sup> ; p-Wert <sup>2)</sup>	1,05 [0,70; 1,58]; 0,90	

<sup>1)</sup> Unadjustiertes RR. Zweiseitiges 95 %-Wald-Konfidenzintervall.

<sup>2)</sup> Exakter Fisher's Test.

Abkürzungen: FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; RR: Relatives Risiko.

### 3.4 Lebensqualität

Es liegen keine adäquaten Analysen für die Lebensqualität vor.

### 3.5 Sicherheit

Die Auswertungen zur Sicherheit während der doppelt-verblindeten Behandlungsphase der Studie PROTECT beziehen sich auf das SAS (N = 404). Alle UE wurden innerhalb der Studienlaufzeit bis zu Woche 114 erhoben, jedoch ist der Auswertungszeitraum, d. h. bis Woche 110 oder bis Woche 114, unklar (s. u.). In Tabelle 18 ist die Zusammenfassung der UE zum vorliegenden Datenschnitt 07.09.2023 für die Studie PROTECT dargestellt.

Gemäß Studienplanung sollte nach Abbruch der Studienmedikation (zu jeglichem Zeitpunkt) oder nach regulärem Behandlungsabschluss der Studienmedikation zu Woche 110 die Standardbehandlung vor Randomisierung und mit gleichem Behandlungsschema wie zuvor wieder aufgenommen werden. Wesentliche Angaben dazu, wie viele Personen zu welchem Zeitpunkt die Standardbehandlung wieder aufnahmen, woraus diese bestand und wie lange die Behandlung mit der Standardbehandlung von diesen Personen bis Woche 110 bzw. Woche 114 wieder aufgenommen wurde, liegen nicht vor (siehe Kapitel 3.1). Diese Unklarheiten erschweren, insbesondere im Kontext der unbekanntenen Auswertungsdauer der Sicherheitsereignisse (bis Woche 110 oder Woche 114), die Interpretation der Sicherheitsergebnisse.

Für die Sicherheitsendpunkte liegen nur unadjustierte Effektschätzer vor. Eine Begründung hierfür liegt nicht vor.

*Tabelle 18: Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE während der doppelt-verblindeten Studienphase (SAS<sup>1)</sup>); Studie PROTECT; finaler Datenschnitt der doppelt-verblindeten Studienphase: 07.09.2023*

<b>Studie PROTECT Zusammenfassung der UE Personen mit mindestens einem ...</b>	<b>Sparsentan N = 202 n (%)</b>	<b>Irbesartan N = 202 n (%)</b>	<b>RR [95%-KI]<sup>2)</sup>; p-Wert<sup>3)</sup></b>
UE (ergänzend dargestellt)	187 (92,6)	177 (87,6)	-
Schwere UE <sup>4)</sup>	24 (11,9)	29 (14,4)	0,83 [0,50; 1,37]; 0,56
SUE	75 (37,1)	71 (35,1)	1,06 [0,82; 1,37]; 0,76
UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten	21 (10,4)	18 (8,9)	1,17 [0,64; 2,12]; 0,74

<sup>1)</sup> SAS: Alle Personen, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis erhalten haben.

<sup>2)</sup> Unadjustiertes RR. Zweiseitiges 95%-Wald-Konfidenzintervall.

<sup>3)</sup> Exakter Fisher's Test.

<sup>4)</sup> Bei der Interpretation der Ergebnisse zu den schweren UE sind Einschränkungen aufgrund der studienspezifischen Operationalisierung zu berücksichtigen (siehe Kapitel 2.3.4).

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; RR: Relatives Risiko; SAS: Safety Analysis Set; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis.

Es zeigen sich keine Unterschiede hinsichtlich der Signifikanz zwischen den Gesamtraten der UE und den Gesamtraten ohne krankheitsbezogene UE.

*Tabelle 19: Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE ohne krankheitsbezogene UE während der doppelt-verblindeten Studienphase (SAS<sup>1)</sup>); Studie PROTECT; finaler Datenschnitt der doppelt-verblindeten Studienphase: 07.09.2023*

<b>Studie PROTECT Zusammenfassung der UE <u>ohne krankheits- bezogene UE</u> Personen mit mindestens einem ...</b>	<b>Sparsentan N = 202 n (%)</b>	<b>Irbesartan N = 202 n (%)</b>	<b>RR [95%-KI]<sup>2)</sup>; p-Wert<sup>3)</sup></b>
UE (ergänzend dargestellt)	186 (92,1)	173 (85,6)	-
Schwere UE	19 (9,4)	22 (10,9)	0,86 [0,48; 1,55]; 0,74
SUE	68 (33,7)	63 (31,2)	1,08 [0,81; 1,43]; 0,67
UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten	-	-	-

<sup>1)</sup> SAS: Alle Personen, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis erhalten haben.

<sup>2)</sup> Unadjustiertes RR. Zweiseitiges 95%-Wald-Konfidenzintervall.

<sup>3)</sup> Exakter Fisher's Test.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; RR: Relatives Risiko; SAS: Safety Analysis Set; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis.

## Unerwünschte Ereignisse

UE jeglichen Schweregrads, die bei  $\geq 10\%$  der Personen in mindestens einem Studienarm auftraten, sind in Tabelle 20 dargestellt. Im PT „Schwindelgefühl“ und „Hypotonie“ zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Sparsentan gegenüber Irbesartan.

*Tabelle 20: UE, die bei  $\geq 10\%$  der Patientinnen und Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind, nach Systemorganklasse und Preferred Term während der doppelt-verblindeten Studienphase in der Studie PROTECT (SAS<sup>1</sup>); finaler Datenschnitt der doppelt-verblindeten Studienphase: 07.09.2023*

<b>Studie PROTECT UE MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term</b>	<b>Sparsentan N = 202 n (%)</b>	<b>Irbesartan N = 202 n (%)</b>	<b>RR [95%-KI]<sup>2</sup>; p-Wert<sup>3</sup></b>
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	<b>23 (11,4)</b>	<b>14 (6,9)</b>	<b>1,64 [0,87; 3,10]; 0,17</b>
<b>Herzerkrankungen</b>	<b>11 (5,4)</b>	<b>21 (10,4)</b>	<b>0,52 [0,26; 1,06]; 0,10</b>
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	<b>63 (31,2)</b>	<b>58 (28,7)</b>	<b>1,09 [0,81; 1,46]; 0,66</b>
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	<b>64 (31,7)</b>	<b>59 (29,2)</b>	<b>1,09 [0,81; 1,46]; 0,67</b>
Ödem peripher	31 (15,3)	24 (11,9)	1,29 [0,79; 2,12]; 0,38
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	<b>107 (53,0)</b>	<b>109 (54,0)</b>	<b>0,98 [0,82; 1,18]; 0,92</b>
COVID-19 <sup>4</sup>	53 (26,2)	46 (22,8)	1,15 [0,82; 1,62]; 0,49
<b>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>	<b>30 (14,9)</b>	<b>36 (17,8)</b>	<b>0,83 [0,54; 1,30]; 0,50</b>
<b>Untersuchungen</b>	<b>62 (30,7)</b>	<b>58 (28,7)</b>	<b>1,07 [0,79; 1,44]; 0,74</b>
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	<b>63 (31,2)</b>	<b>71 (35,1)</b>	<b>0,89 [0,67; 1,17]; 0,46</b>
Hyperkaliämie	32 (15,8)	26 (12,9)	1,23 [0,76; 1,99]; 0,48
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</b>	<b>69 (34,2)</b>	<b>64 (31,7)</b>	<b>1,08 [0,82; 1,43]; 0,67</b>
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	<b>65 (32,2)</b>	<b>54 (26,7)</b>	<b>1,20 [0,89; 1,63]; 0,28</b>
Schwindelgefühl	30 (14,9)	13 (6,4)	2,31 [1,24; 4,29]; 0,01
Kopfschmerzen	27 (13,4)	26 (12,9)	1,04 [0,63; 1,72]; 1,00
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>	<b>51 (25,2)</b>	<b>57 (28,2)</b>	<b>0,90 [0,65; 1,24]; 0,57</b>
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	<b>43 (21,3)</b>	<b>31 (15,3)</b>	<b>1,39 [0,91; 2,11]; 0,16</b>
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</b>	<b>28 (13,9)</b>	<b>37 (18,3)</b>	<b>0,76 [0,48; 1,19]; 0,28</b>
<b>Gefäßerkrankungen</b>	<b>58 (28,7)</b>	<b>43 (21,3)</b>	<b>1,35 [0,96; 1,90]; 0,11</b>
Hypertonie	22 (10,9)	28 (13,9)	0,79 [0,47; 1,33]; 0,45
Hypotonie	26 (12,9)	8 (4,0)	3,25 [1,51; 7,01]; 0,002

<sup>1</sup> SAS: Alle Personen, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis erhalten haben.

<sup>2</sup> Unadjustiertes RR. Zweiseitiges 95%-Wald-Konfidenzintervall.

<sup>3</sup> Exakter Fisher's Test.

<sup>4</sup> A priori als AESI definiert.

Abkürzungen: AESI: UE von besonderem Interesse; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; KI: Konfidenzintervall; RR: Relatives Risiko; SAS: Safety Analysis Set; UE: Unerwünschtes Ereignis.

### Schwere unerwünschte Ereignisse

Schwere UE, die bei  $\geq 5\%$  der Personen in mindestens einem Studienarm auftraten, konnten ausschließlich in der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ identifiziert werden (Sparsentan:  $n = 4$  [1,0 %], Irbesartan:  $n = 10$  [5,0 %]). Die Berechnung eines Effektschätzers wurde nicht durchgeführt. Bei der Interpretation der Ergebnisse zu den schweren UE sind Einschränkungen aufgrund der studienspezifischen Operationalisierung zu berücksichtigen (siehe Kapitel 2.3.2)

### Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

SUE, die bei  $\geq 5\%$  der Personen in mindestens einem Studienarm auftraten, sind in Tabelle 21 dargestellt.

*Tabelle 21: SUE, die bei  $\geq 5\%$  der Patientinnen und Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind, nach Systemorganklasse und Preferred Term während der doppel-verblindeten Studienphase in der Studie PROTECT (SAS<sup>1</sup>); finaler Datenschnitt der doppel-verblindeten Studienphase: 07.09.2023*

Studie PROTECT SUE MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	Sparsentan N = 202 n (%)	Irbesartan N = 202 n (%)	RR [95%-KI] <sup>2</sup> ; p-Wert <sup>3</sup>
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	<b>50 (24,8)</b>	<b>44 (21,8)</b>	<b>1,14 [0,80; 1,62]; 0,56</b>
COVID-19 <sup>4</sup>	42 (20,8)	38 (18,8)	1,11 [0,75; 1,64]; 0,71
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>	<b>13 (6,4)</b>	<b>14 (6,9)</b>	<b>0,93 [0,45; 1,93]; 1,00</b>

<sup>1</sup>) SAS: Alle Personen, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis erhalten haben.

<sup>2</sup>) Unadjustiertes RR. Zweiseitiges 95%-Wald-Konfidenzintervall.

<sup>3</sup>) Exakter Fisher's Test.

<sup>4</sup>) A priori als AESI definiert.

Abkürzungen: AESI: UE von besonderem Interesse; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; RR: Relatives Risiko; SAS: Safety Analysis Set; UE: Unerwünschtes Ereignis.

### Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

In Tabelle 22 sind die UE von besonderem Interesse gelistet. Mit Ausnahme des UE Kardiale Arrhythmien wurden alle UE a priori präspezifiziert. Es zeigte sich für die Hypotonie-assoziierten UE (unabhängig vom Schweregrad) ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten von Sparsentan im Vergleich zu Irbesartan ( $p < 0,001$ ).

Tabelle 22: UE von besonderem Interesse während der doppelt-verblindeten Studienphase in der Studie PROTECT (SAS<sup>1</sup>); finaler Datenschnitt der doppelt-verblindeten Studienphase: 07.09.2023

Studie PROTECT UE von besonderem Interesse <i>MedDRA-Systemorganklasse</i> <sup>2</sup> <i>Preferred Term</i>	Sparsentan N = 202 n (%)	Irbesartan N = 202 n (%)	RR [95%-KI] <sup>3</sup> ; p-Wert <sup>4</sup>
<b>Abnormale Leberfunktionstestergebnisse<sup>5</sup></b>			
UE (unabhängig vom Schweregrad)	5 (2,5)	7 (3,5)	0,71 [0,23; 2,21]; 0,77
Schwere UE	1 (0,5)	0	3,00 [0,12; 73,21]; 1,00
SUE	0	3 (1,5)	0,14 [0,01; 2,75]; 0,25
<b>COVID-19<sup>5</sup></b>			
UE (unabhängig vom Schweregrad)	siehe Tabelle 20		
Schwere UE (Grad $\geq 3$ )	4 (2,0)	1 (0,5)	4,00 [0,45; 36,65]; 0,37
SUE	siehe Tabelle 20		
<b>UE im Zusammenhang mit dem kardiovaskulären System<sup>5</sup></b>			
UE (unabhängig vom Schweregrad)	63 (31,2)	60 (29,7)	1,05 [0,78; 1,41]; 0,83
Schwere UE (Grad $\geq 3$ )	3 (1,5)	4 (2,0)	0,75 [0,17; 3,31]; 1,00
SUE	4 (2,0)	5 (2,5)	0,80 [0,22; 2,94]; 1,00
<b>Hypotonie-assoziierte UE<sup>5</sup></b>			
UE (unabhängig vom Schweregrad) <sup>6</sup>	58 (28,7)	25 (12,4)	2,32 [1,52; 3,55]; $< 0,001$
Schwere UE (Grad $\geq 3$ )	1 (0,5)	0	3,00 [0,12; 73,21]; 1,00
SUE <sup>7</sup>	4 (2,0)	1 (0,5)	4,00 [0,45; 35,48]; 0,37
<b>Leber-assoziierte UE<sup>5</sup></b>			
UE (unabhängig vom Schweregrad)	18 (8,9)	12 (5,9)	1,50 [0,74; 3,03]; 0,34
Schwere UE (Grad $\geq 3$ )	1 (0,5)	0	3,00 [0,12; 73,21]; 1,00
SUE	0	2 (1,0)	0,20 [0,01; 4,14]; 0,50
<b>UE im Zusammenhang mit der Bauchspeicheldrüse</b>			
UE (unabhängig vom Schweregrad)	15 (7,4)	14 (6,9)	1,07 [0,53; 2,16]; 1,00
Schwere UE (Grad $\geq 3$ )	0	0	-
SUE	0	0	-
<b>Flüssigkeitsretention-assoziierte UE<sup>5</sup></b>			
UE (unabhängig vom Schweregrad)	36 (17,8)	31 (15,3)	1,16 [0,75; 1,80]; 0,59
Schwere UE (Grad $\geq 3$ )	0	1 (0,5)	0,33 [0,01; 8,14]; 1,00
SUE	1 (0,5)	1 (0,5)	1,00 [0,06; 15,88]; 1,00



Studie PROTECT UE von besonderem Interesse <i>MedDRA-Systemorganklasse<sup>2)</sup></i> <i>Preferred Term</i>	Sparsentan N = 202 n (%)	Irbesartan N = 202 n (%)	RR [95%-KI] <sup>3)</sup> ; p-Wert <sup>4)</sup>
<b>Anämie-assoziierte UE<sup>5)</sup></b>			
UE (unabhängig vom Schweregrad)	21 (10,4)	11 (5,4)	1,91 [0,95; 3,86]; 0,10
Schwere UE (Grad ≥ 3)	0	0	-
SUE	1 (0,5)	0	3,00 [0,12; 73,21]; 1,00
<b>Hyperkaliämie-assoziierte UE<sup>5)</sup></b>			
UE (unabhängig vom Schweregrad)	34 (16,8)	27 (13,4)	1,26 [0,79; 2,01]; 0,41
Schwere UE (Grad ≥ 3)	0	1 (0,5)	0,33 [0,01; 8,13]; 1,00
SUE	0	1 (0,5)	0,33 [0,01; 8,13]; 1,00
<b>UE Kardiale Arrhythmien<sup>5)7)</sup></b>			
UE (unabhängig vom Schweregrad)	12 (5,9)	21 (10,4)	0,57 [0,29; 1,13]; 0,15
Schwere UE (Grad ≥ 3)	1 (0,5)	2 (1,0)	0,50 [0,05; 5,47]; 1,00
SUE	2 (1,0)	1 (0,5)	2,00 [0,18; 21,88]; 1,00
<b>UE Akute Nierenschädigung<sup>5)</sup></b>			
UE (unabhängig vom Schweregrad)	12 (5,9)	5 (2,5)	2,40 [0,86; 6,69]; 0,14
Schwere UE (Grad ≥ 3)	4 (2,0)	0	9,00 [0,49; 166,08]; 0,12
SUE	4 (2,0)	1 (0,5)	4,00 [0,45; 35,48]; 0,37

<sup>1)</sup> SAS: Alle Personen, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis erhalten haben.

<sup>2)</sup> MedDRA Version 23.0.

<sup>3)</sup> Unadjustiertes RR. Zweiseitiges 95%-Wald-Konfidenzintervall.

<sup>4)</sup> Exakter Fisher's Test.

<sup>5)</sup> Nähere Informationen siehe Kapitel 2.3.4.

<sup>6)</sup> Angaben gemäß Dokument Statistische Nachberechnungen zur Studie PROTECT. Im Dossier werden abweichende Angaben angegeben (Sparsentan: 33 [16,3 %], Irbesartan: 13 [6,4 %]).

<sup>7)</sup> UE Kardiale Arrhythmien wurde separat ausgewertet. Zählt per se zu UE im Zusammenhang mit dem kardiovaskulären System.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; RR: Relatives Risiko; SAS: Safety Analysis Set; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis.



## 4 Diskussion der Methodik und Ergebnisse

### 4.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Sparsentan

Gemäß Zulassung wird Sparsentan (Filspari®) 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). Gemäß Fachinformation beträgt die zugelassene Anfangsdosierung 200 mg einmal täglich über einen Zeitraum von 14 Tagen und wird dann auf eine Erhaltungsdosis von 400 mg einmal täglich, je nach Verträglichkeit, erhöht [14].

Grundlage der Nutzenbewertung ist die Studie PROTECT, die Erwachsene (ab 18 Jahren) mit einer bestätigten IgAN untersuchte. Zu den wichtigsten Einschlusskriterien für die PROTECT-Studie gehörten:

- eine durch Biopsie nachgewiesene und primäre IgAN,
- eine Proteinausscheidung im Urin von  $\geq 1$  g/Tag,
- eine eGFR von  $\geq 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> und
- eine stabile Dosis von Angiotensin-Converting-Enzym (ACE)-Hemmern und/oder Angiotensin-Rezeptor-Blockern (ARB) in der maximal verträglichen Dosis und zu mindestens 50 % der angegebenen Höchstdosis über mindestens 12 Wochen vor dem Screening.

Gemäß Studienbeschreibung ist die Studienpopulation gegenüber der Zulassungspopulation demnach insofern eingeschränkt, dass diese trotz Behandlung mit einer stabilen, maximal tolerierbaren Dosis eines ACE-Hemmers und/oder einer ARB-Therapie eine persistierende Proteinurie und ein hohes Risiko für die Progression der Erkrankung aufweisen mussten, aber es sollte noch kein Progress, d. h. ein CKD-Stadium  $> 3$  (siehe eGFR-Vorgabe), vorliegen. Therapienaive Personen mit einer IgAN und/oder solche mit einer hinsichtlich Proteinurie wirksamen Therapie sollten nicht eingeschlossen werden. Außerdem sollten u. a. keine Personen eingeschlossen werden, die zelluläre glomeruläre Halbmonde in  $> 25$  % der Glomeruli in der Nierenbiopsie innerhalb von 6 Monaten vor dem Screening aufwiesen und/oder für mindestens 2 Wochen systemische Immunsuppressiva innerhalb von 3 Monaten vor dem Screening erhielten. Das Vorhandensein von zellulären glomerulären Halbmonden scheint gemäß Literatur ein potentiell wichtiger Risikofaktor für eine fortschreitende Verschlechterung der Nierenfunktion zu sein. Inwiefern es sich hier um eine relevante Einschränkung (zelluläre glomeruläre Halbmonde in  $< 25$  % der Glomeruli) ggü. der Zulassungspopulation handelt, kann nicht abschließend bewertet werden.

An der PROTECT-Studie nahmen 156 Studienzentren in 18 Ländern teil, u. a. in den USA, in Europa (inkl. Deutschland), Asien und Australasien. Um die Hälfte der Studienteilnehmenden nahmen in Europa (Sparsentanarm: 49 %; Irbesartanarm: 57 %), etwa 20 % in Nordamerika (Sparsentanarm: 17 %; Irbesartanarm: 23 %) und in Asien oder im Pazifik (Sparsentanarm: 34 %; Irbesartanarm: 20 %) teil. Es liegen keine länderspezifischen Teilnahmeinformationen vor, aufgrund der regionalen Verteilungen erscheint eine Übertragbarkeit der Population auf den deutschen Versorgungskontext jedoch wahrscheinlich.

Etwa 70 % der Studienteilnehmenden war männlich. Gemäß EPAR werden die meisten Patientinnen und Patienten mit einer IgAN in ihren 20er oder 30er Jahren mit dieser diagnostiziert [3]. Das Alter zum Zeitpunkt der Diagnose lag im Median bei 39 Jahren im Sparsentanarm und 38 Jahren im Irbesartanarm. Bei etwa 45 % der Studienpopulation wurde die IgAN erst mit über 40 Jahren diagnostiziert. Die teilnehmenden Patientinnen und Patienten waren bei Studieneinschluss im Median 47 (Sparsentan) bzw. 46 Jahre (Irbesartan) alt und die IgAN wurde im Median 4 Jahre vor Studieneinschluss anhand einer Nierenbiopsie diagnostiziert. Dieses deckt sich mit der studien-

spezifischen Einschränkung ggü. der Zulassungspopulation, dass nur therapieerfahrene Patientinnen und Patienten eingeschlossen werden sollten.

Dieses Arzneimittel wurde unter „besonderen Bedingungen“ zugelassen. Zur weiteren Charakterisierung der langfristigen Wirksamkeit und Sicherheit von Sparsentan für die Behandlung von primärer Immunglobulin-A-Nephropathie bei Erwachsenen sind die finalen Ergebnisse der pivotalen PROTECT-Studie einzureichen (fällig am 30.09.2024) [3].

## 4.2 Design und Methodik der Studie PROTECT

### Studiendesign

PROTECT ist eine doppelblinde, randomisierte, stratifizierte, aktiv kontrollierte, multizentrische Phase-III-Studie bei Erwachsenen mit primärer IgAN, die trotz Behandlung mit einer stabilen, maximal tolerierbaren Dosis eines Angiotensin-Converting-Enzym (ACE)-Hemmers und/oder Angiotensin-Rezeptor-Blockers (ARB) eine persistierende Proteinurie und ein hohes Risiko für die Progression der Erkrankung aufweisen. Ziel der Studie war die Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Sparsentan gegenüber Irbesartan.

Die Studie besteht aus einer 114-wöchigen randomisierten, kontrollierten und verblindeten Behandlungsphase und einer sich anschließenden 156-wöchigen OLE-Studienphase. Aufgrund der fehlenden Kontrolle in der Open-Label-Behandlungsphase basiert die Nutzenbewertung ausschließlich auf der 114-wöchigen randomisierten, kontrollierten und verblindeten Behandlungsphase (Ende der doppelblinden Studienphase: 07.09.2023).

Während der doppelt-verblindeten Studienphase erhielten die Personen entweder Sparsentan oder Irbesartan für 110 Wochen und wechselten in den 4 nachfolgenden Wochen zu ihrer ursprünglichen Standardbehandlung, einschließlich der Behandlung mit RAAS-Hemmern, vor der Randomisierung zurück. Wenn möglich, sollte das gleiche Behandlungsschema, welches die Personen bei Studienbeginn erhielten (d. h. der gleiche ACEI und/oder ARB in der gleichen Dosis), verwendet werden, es sei denn, das Prüfpersonal ist der Ansicht, dass ein anderer Behandlungsansatz gerechtfertigt ist.

Die doppelt-verblindete Studienphase gilt als abgeschlossen, wenn die Person zu Woche 114 beobachtet wird, unabhängig davon, ob die Person unter Therapie ist. Gemäß der Studienplanung sollen Patientinnen und Patienten, welche die Studienmedikation während der doppelt-verblindeten Studienphase vorübergehend unterbrechen bzw. dauerhaft absetzen, weiterhin an den Studienvisiten und -bewertungen gemäß Prüfplan über den noch verbleibenden Studienzeitraum und/oder der Abschlussvisite in Woche 114 teilnehmen. Bei dauerhaftem Absetzen der Studienmedikation sollte eine End of Treatment (EOT)-Visite durchgeführt werden. Sobald eine EOT-Visite durchgeführt wurde, darf die Behandlung mit der Studienmedikation nicht wieder aufgenommen werden. Personen, die ihre Studienmedikation endgültig absetzen und nicht bereit sind, die regelmäßigen Studienvisiten fortzusetzen, die aber bereit sind, weiterhin ihre Daten für die Studie zur Verfügung zu stellen, werden ermutigt, in der Studie zu bleiben und zu Woche 114 an der Abschlussvisite teilzunehmen. Aus den Studienunterlagen konnten keine Daten darüber identifiziert werden, wie viele der Behandlungsabbrecher tatsächlich auf ihre vorherige Standardbehandlung zurückkehrten und über welchen Zeitraum diese Behandlung während der doppelt-verblindeten Studienphase erfolgte. Auch fehlen Angaben, wie viele Personen, die die Behandlung dauerhaft absetzten, (weitestgehend) durchgehend nachbeobachtet wurden und in die Wirksamkeits- und Sicherheitsbewertungen eingingen.

Gemäß Studienplanung sollte nach Abbruch der Studienmedikation (zu jeglichem Zeitpunkt) oder nach regulärem Behandlungsabschluss der Studienmedikation zu Woche 110 die Standardbehandlung vor Randomisierung und mit gleichem Behandlungsschema wie zuvor wieder aufge-

nommen werden. Die Standardbehandlung umfasste per Einschlusskriterium RAAS-Hemmer, d. h. ACE-Hemmer und/oder ARB-Therapie (d. h. ggf. Irbesartan). Gemäß Studiencharakteristika brachen 28 Personen (14 %) im Sparsentanarm und 48 Personen im Irbesartanarm (24 %) die Behandlung mit der Studienmedikation in der doppelt-verblindeten Studienphase ab. Wesentliche Angaben dazu, wie viele Personen zu welchem Zeitpunkt die Standardbehandlung wieder aufnahmen, woraus diese bestand und wie lange die Behandlung mit der Standardbehandlung von diesen Personen bis Woche 110 bzw. Woche 114 wieder aufgenommen wurde, liegen nicht vor (siehe Tabelle 11).

### **Studienpopulation**

Die Studienpopulation der Studie PROTECT umfasst Personen, die trotz Behandlung mit einer stabilen, maximal tolerierbaren Dosis eines Angiotensin-Converting-Enzym (ACE)-Hemmers und/oder Angiotensin-Rezeptor-Blockers (ARB) eine persistierende Proteinurie und ein hohes Risiko für die Progression der Erkrankung aufweisen. In die Studie wurden insgesamt 406 Personen eingeschlossen und randomisiert. Tatsächlich mit der Studienmedikation behandelt wurden nach der Randomisierung letztendlich 404 Personen (FAS-Population).

Das mediane Alter zum Zeitpunkt der Unterzeichnung der Einverständniserklärung sowie das Alter zum Zeitpunkt der IgAN-Diagnose ist zwischen beiden Behandlungsarmen vergleichbar. Die Mehrzahl der eingeschlossenen Personen war in beiden Studienarmen männlich und etwa die Hälfte der Patientinnen und Patienten war in Studienzentren in Europa vertreten. Der mediane BMI zeigt in beiden Studienarmen eine starke Tendenz der Studienteilnehmenden zum Übergewicht, die zwischen den Armen ähnlich ausgeprägt ist. Bezogen auf die krankheitsspezifischen Merkmale zum Screening wie die eGFR, UP/C und die Verwendung von Immunsuppressiva mit renaler Indikation, RAAS-Hemmern sowie antihypertensiven und lipidsenkenden Medikamenten vor Randomisierung zeigten sich keine wesentlichen Imbalancen zwischen den Behandlungsgruppen.

Einzig hinsichtlich der genetischen Abstammung zeigten sich Unterschiede von etwa 10 Prozentpunkten zwischen den Behandlungsarmen, wonach im Sparsentanarm etwa ein Drittel (33 %) der Teilnehmenden und im Irbesartanarm knapp ein Viertel (24 %) der Teilnehmenden asiatischer Abstammung waren.

### **Studienmedikation**

Alle Personen der FAS erhielten die vorgesehene Studienmedikation. Diese umfasste im Interventionsarm Sparsentan und im Kontrollarm Irbesartan. Trotz der Behandlung mit einer stabilen, maximal tolerierbaren Dosis mit ACE-Hemmer- und/ oder ARB-Therapie vor Randomisierung mussten die Studienteilnehmenden eine persistierende Proteinurie und ein hohes Risiko für die Progression der Erkrankung aufweisen. Gemäß Dosierungsvorgaben war in den Studienarmen eine Anfangsdosis von 200 mg (Sparsentanarm) und 150 mg (Irbesartanarm) einmal täglich geplant, die nach 2 Wochen, abhängig von der Tolerierbarkeit, auf 400 mg im Sparsentanarm und 300 mg im Irbesartanarm einmal täglich erhöht werden sollte. In der Studie startete die Behandlung bzw. Titration im Irbesartanarm mit einer Anfangsdosis von 150 mg täglich und wurde nach 2 Wochen auf 300 mg täglich erhöht (siehe Tabelle 3). Dies entspricht nicht einem fachinformationskonformen Dosierungsvorgehen, sondern umfasst eine potentielle Überdosierung/-therapie. Zusätzlich besteht im Irbesartanarm bis zur geplanten Hochdosierung das Risiko einer therapeutischen Unterversorgung, da die Patientinnen und Patienten gemäß Einschlusskriterien vor Studienbeginn mit einer maximal verträglichen Dosis eines RAAS-Hemmers behandelt wurden. Es ist möglich, dass dieses Risiko auch für den Sparsentanarm gilt. Im Median wurden die Patientinnen und Patienten in beiden Armen jedoch nur etwa 2 Wochen mit anfänglich reduzierter Dosis behandelt, wobei die Maxima in beiden Armen bei etwa 110 Wochen liegen und  $\leq 5\%$  in beiden Armen nicht auf die Zieldosis eingestellt wurden. Im Mittel wurden Personen im Sparsentanarm jedoch etwas länger

(17 Wochen) mit anfänglich reduzierter Dosis behandelt als jene im Irbesartanarm (9 Wochen) und es gab auch etwas mehr Personen mit Dosisreduzierungen nach der Hochtitration im Sparsentanarm (18 %) als im Irbesartanarm (12 %).

Die Behandlung während der doppelt-verblindeten Studienphase beendeten etwa 86 % im Sparsentanarm und 76 % im Irbesartanarm. Als Behandlungsabbrecher wurden in dieser Studienphase 14 % (28 Personen) im Sparsentanarm und 24 % (48 Personen) im Irbesartanarm registriert. Die Behandlungsabbrüche waren im Sparsentan-Arm hauptsächlich durch UE/AESI und im Irbesartan-Arm durch Patientenentscheidungen begründet. Es ist aus den Studienunterlagen nicht ersichtlich, wie viele der Personen, die die Behandlung dauerhaft absetzten, (weitestgehend) durchgehend nachbeobachtet wurden und wie diese in die Wirksamkeits- und Sicherheitsbewertungen eingingen. Wesentliche Unklarheiten bestehen zudem hinsichtlich der Begleitmedikation während der Studienmedikationseinnahme und der Folgemedikation nach Behandlungsabschluss bzw. -abbruch, zu welchen nicht ausreichend differenzierte Informationen vorliegen. Dies ist insbesondere im Kontext des geplanten Wechsels auf die Standardbehandlung nach Woche 110 bzw. bei Behandlungsabbruch kritisch zu bewerten (siehe Diskussion im Unterkapitel zum Studiendesign).

### **Bewertung der Validität und Aussagekraft der Studie und Verzerrungspotential**

Es handelt sich bei der Studie PROTECT um eine doppelt-verblindete Studie, deren Verzerrungspotential in der Gesamtschau als UNKLAR bewertet wird. Die maßgeblichen Limitationen der Studie werden nachfolgend nochmal zusammengefasst und betreffen:

- die Nachbeobachtung (insbesondere bis Woche 110),
- Begleitmedikation und Folgetherapien (u. a. Standardbehandlung),
- *(den Auswertungszeitraum für die Endpunkte Todesfälle und Sicherheit, siehe Folgekapitel zu Endpunktkategorien) sowie*
- eine potentielle Entblindung einer Teilpopulation unbekannter Größe.

Die ersten 3 genannten Punkte stehen im direkten Zusammenhang miteinander. Hinsichtlich der Nachbeobachtung fehlen Angaben zur Nachbeobachtungszeit, d. h. der (weitestgehend) regelhaften Nachbeobachtung nach dauerhaftem Abbruch der Studienmedikation, jeweils bis Studienwoche 110 bzw. Woche 114. In diesem Kontext relevant ist das Fehlen wesentlicher Angaben zu Begleitmedikation und Folgetherapien. So ist u. a. unklar, wie viele Personen zu welchem Zeitpunkt die Standardbehandlung je Arm wieder aufnahmen, woraus diese bestand und wie lange die Behandlung mit der Standardbehandlung von diesen Personen bis Woche 110 bzw. Woche 114 wieder aufgenommen wurde. Die Wiederaufnahme der Standardbehandlung war regelhaft ab Studienwoche 110 und nach Studienmedikationsabbruch vorgesehen.

Bei Patientinnen und Patienten, deren Standardbehandlung bis zum Tag vor der Randomisierung mit Irbesartan oder einer vergleichbaren ARB-Therapie erfolgte und bei denen darauffolgend im Irbesartanarm ein ähnliches bzw. im Sparsentanarm ein abweichendes Nebenwirkungsprofil auftrat, ist zudem eine Entblindung denkbar. Dabei ist insbesondere zu berücksichtigen, dass bei Personen, die zuvor stabil mit Irbesartan oder einer vergleichbaren ARB-Therapie behandelt wurden, von einer grundsätzlichen Verträglichkeit ggü. Irbesartan auszugehen ist. Das potentielle Entblindungsrisiko gilt auch für das Prüfpersonal, das die medizinische Vorgeschichte und die Verträglichkeit (u. a. im Rahmen der Titrationsphase) prüft.

Aufgrund der umfangreichen Unklarheiten wird das Verzerrungspotential auf Studienebene als hoch bewertet.

### 4.3 Mortalität

Daten zum Gesamtüberleben wurden unter der Sicherheit erfasst. Bis zum finalen Datenschnitt der doppelblinden Studienphase 07.09.2023 ist 1 Todesfall in der Behandlungsgruppe Irbesartan aufgetreten, während in der Sparsentan-Behandlungsgruppe kein Todesfall aufgetreten ist. Es liegen widersprüchliche Angaben zum Auswertungszeitraum vor. Im Dossier wird als Auswertungszeitraum „während der doppelt-verblindeten Studienphase“ genannt. Hier bleibt jedoch fraglich, ob damit tatsächlich bis Ende Woche 114 (siehe Abbildung 1) oder Ende Woche 110 gemeint ist. Das Verzerrungspotential wird als niedrig bewertet (siehe Tabelle 8).

### 4.4 Morbidität

Für die Endpunktkategorie „Morbidität“ legte der pU Daten zur Veränderung der Nierenfunktion, gemessen anhand der Proteinurie, und Veränderung der Nierenfunktion, gemessen anhand der eGFR (Slope), sowie Daten zur Progression der Nierenerkrankung (Erreichen einer bestätigten 40%-igen Reduktion der eGFR, ESRD oder Tod sowie Erreichen des CKD-Stadiums 4 oder 5) und Vermeidung von systemischen Immunsuppressiva, Hospitalisierungen und EQ-5D VAS vor.

Die detaillierte Bewertung der Endpunkte ist im Kapitel 2.3 abgebildet. Zusammenfassend wurden für die Nutzenbewertung die Ergebnisse der Endpunkte ESRD und Erreichen eines CKD-Stadiums 4 oder 5 herangezogen. Für die Randomisierungsstrata adjustierte Effektschätzer und p-Werte liegen nicht vor. Eine Begründung, warum keine Adjustierung erfolgte, wurde nicht vorgelegt. Für den Anteil der Patienten und Patientinnen mit einer ESRD sowie einem CKD-Stadium 4 oder 5 zeigte sich zu Woche 110 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Das Verzerrungspotential der Endpunkte ESRD und CKD-Stadium 4 oder 5 wird als hoch bewertet (siehe Tabelle 8).

### 4.5 Lebensqualität

Für die Endpunktkategorie Lebensqualität konnten für die Nutzenbewertung keine validen Daten herangezogen werden.

### 4.6 Sicherheit

UE wurden während der doppelt-verblindeten Studienphase erhoben und ausgewertet (Woche 114). Nach den Angaben in Modul 4 erfolgte die Auswertung jedoch bis Woche 110. Der tatsächliche Auswertungszeitraum ist nicht bekannt. Gemäß Studienplanung sollte nach Abbruch der Studienmedikation (zu jeglichem Zeitpunkt) oder nach regulärem Behandlungsabschluss der Studienmedikation zu Woche 110 die Standardbehandlung vor Randomisierung und mit gleichem Behandlungsschema wie vor Studienbeginn wieder aufgenommen werden. Wesentliche Angaben dazu, wie viele Personen zu welchem Zeitpunkt die Standardbehandlung wieder aufnahmen, woraus diese bestand und wie lange die Behandlung mit der Standardbehandlung von diesen Personen bis Woche 110 bzw. Woche 114 wieder aufgenommen wurde, liegen nicht vor. Diese Unklarheiten erschweren, insbesondere im Kontext der unbekanntem Auswertungsdauer der Sicherheitsereignisse (bis Woche 110 oder Woche 114), die Interpretation der Sicherheitsergebnisse. Zusätzlich kann das nicht fachinformationskonforme Dosierungsvorgehen im Irbesartanarm ab der Hochtitration nach Woche 2 eine potentielle Überdosierung darstellen (siehe Diskussion im Unterkapitel zur Studienmedikation).

Für die Randomisierungsstrata adjustierte Effektschätzer und p-Werte liegen für keine der Sicherheitsauswertungen vor. Eine Begründung, warum keine Adjustierung erfolgte, wurde nicht vorgelegt. Das

Verzerrungspotential für die Sicherheitsendpunkte wird in der Gesamtschau als hoch bewertet (siehe Tabelle 8).

In der Studie PROTECT liegt kein statistisch signifikanter Unterschied auf Ebene der UE-Gesamtraten gegenüber Irbesartan vor.

Auf Ebene der SOC und PT liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Sparsentan gegenüber Irbesartan im PT „Schwindelgefühl“ (RR [95%-KI] = 2,31 [1,24; 4,29]) und im PT „Hypotonie“ (RR [95%-KI] = 3,25 [1,51; 7,01]) vor. Für weitere SOC oder PT für schwere oder schwerwiegende UE wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede von Sparsentan gegenüber Irbesartan beobachtet. In Bezug auf schwere UE sind Limitationen hinsichtlich der studienspezifischen Operationalisierung zu berücksichtigen (siehe Kapitel 2.3.4). Für die UE von besonderem Interesse „Hypotonie-assoziierte UE (unabhängig vom Schweregrad)“ zeigte sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten von Sparsentan im Vergleich zu Irbesartan (RR [95%-KI] = 2,32 [1,52; 3,55]).

## **5 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

Die Angaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.



## 6 Zusammenfassung der Nutzenbewertung

Sparsentan ist zugelassen für die 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 Nutzenbewertung von Sparsentan basiert auf der zulassungsbegründenden Studie PROTECT, einer randomisierten, doppelblinden, aktiv-kontrollierten Phase-III-Studie im Parallelgruppendesign.

Die Ergebnisse der in der Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte der Studie werden in der folgenden Tabelle unter Berücksichtigung des Verzerrungspotentials zusammengefasst. Es wird dargestellt, ob unter Sparsentan ein statistisch signifikant positiver Effekt bei hohem oder unklarem ( $\uparrow$ ) oder niedrigem ( $\uparrow\uparrow$ ) Verzerrungspotential bzw. ein statistisch signifikant negativer Effekt bei hohem oder unklarem ( $\downarrow$ ) oder niedrigem ( $\downarrow\downarrow$ ) Verzerrungspotential bzw. kein Unterschied ( $\leftrightarrow$ ) gezeigt werden konnte.

Weitergehende, über die Angaben in der nachfolgenden zusammenfassenden Tabelle hinausgehende Erläuterungen zur Methodik und den Ergebnissen der Endpunkte finden sich in den jeweiligen Kapiteln 2.3 bis 2.5 und 3.2 bis 3.5 der Nutzenbewertung.

Tabelle 23: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie PROTECT

Studie PROTECT Darstellung der Ergebnisse	Sparsentan N = 203		Irbesartan N = 203		Sparsentan vs. Irbesartan	Effekt
<b>Mortalität</b>						
<b>Todesfälle<sup>1)</sup></b>	N	Personen mit Ereignis, n (%)	N	Personen mit Ereignis, n (%)	Effektschätzer	
	202 <sup>2)</sup>	0 (0)	202 <sup>2)</sup>	1 (0,5)	k. A.	n. b. <sup>3)</sup>
<b>Morbidität</b>						
<b>Progression der Nierenerkrankung</b>	N	Personen mit Ereignis, n (%)	N	Personen mit Ereignis, n (%)	RR [95%-KI <sup>4)</sup> ; p-Wert <sup>5)</sup>	
<b>ESRD<sup>6)</sup></b>						
Anteil an Personen	202 <sup>2)</sup>	9 (4,5)	202 <sup>2)</sup>	11 (5,4)	0,82 [0,45; 1,48]; 0,82	$\leftrightarrow$
<b>CKD-Stadium 4 oder 5<sup>7)</sup></b>						
Anteil an Personen	202 <sup>2)</sup>	47 (23,3)	202 <sup>2)</sup>	65 (32,2)	0,72 [0,53; 1,00]; 0,06	$\leftrightarrow$
<b>Sicherheit<sup>8)</sup></b>						
	N	Personen mit Ereignis, n (%)	N	Personen mit Ereignis, n (%)	RR [95%-KI <sup>4)</sup> ; p-Wert <sup>5)</sup>	
Schwere UE <sup>9)</sup>	202 <sup>2)</sup>	24 (11,9)	202 <sup>2)</sup>	29 (14,4)	0,83 [0,50; 1,37]; 0,56	$\leftrightarrow$
SUE	202 <sup>2)</sup>	75 (37,1)	202 <sup>2)</sup>	71 (35,1)	1,06 [0,82; 1,37]; 0,76	$\leftrightarrow$
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte <sup>10)</sup>	202 <sup>2)</sup>	21 (10,4)	202 <sup>2)</sup>	18 (8,9)	1,17 [0,64; 2,12]; 0,74	$\leftrightarrow$

<sup>1)</sup> Todesfälle wurden über die Sicherheit erhoben.

<sup>2)</sup> Full Analysis Set (FAS; siehe Kapitel 2.4)

<sup>3)</sup> Es wurden keine Effektschätzer mit dem Dossier vorgelegt. Aufgrund der Anzahl an Ereignissen wird von keinem statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ausgegangen. Eine finale Bewertung ist nicht möglich.

<sup>4)</sup> Unadjustiertes RR. Zweiseitiges 95%-Wald-Konfidenzintervall.

<sup>5)</sup> Exakter Fisher's Test.

- <sup>6)</sup> Bei dem Endpunkt „Terminale Niereninsuffizienz“ (ESRD) handelt es sich um eine Einzelkomponente des kombinierten Endpunktes „Erreichen einer bestätigten 40%-igen Reduktion der eGFR, ESRD oder Tod“.
- <sup>7)</sup> Entgegen der Einschlusskriterien wurden im Sparsentanarm 15 Personen (7,4 %) und im Irbesartanarm 5 Personen (2,5 %) mit einer eGFR von 24 bis 29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> eingeschlossen. Dies entspricht dem CKD-Stadium 4. Es ist unklar, wie mit diesen Personen im Rahmen des Endpunktes „Erreichen des CKD-Stadiums 4 oder 5“ verfahren wurde. Der Endpunkt wurde post hoc für das Dossier und somit unter Kenntnis der Daten spezifiziert und ausgewertet.
- <sup>8)</sup> Weitere Ergebnisse zur Sicherheit (UE nach Organsystemen und Einzelereignisse) sind in Kapitel 3.5 dargestellt.
- <sup>9)</sup> Es wurden studieneigene Kriterien zur Schweregradeinteilung verwendet. Auf Grundlage der vorliegenden Informationen erscheint es nicht als gesichert, ob schwere UE und nicht-schwere UE ausreichend trennscharf voneinander bzw. reliabel erhoben wurden. Während bspw. zur Einteilung als moderates UE mehrere Kriterien zugleich erfüllt werden müssen, liegen bei der Definition von schweren UE „oder“-Verknüpfungen vor, wodurch das Erfüllen eines Kriteriums (bspw. „die üblichen Aktivitäten des täglichen Lebens werden unterbrochen“) für die Gradierung als schweres UE ausreicht.
- <sup>10)</sup> Es liegen abweichende Angaben zur Ergebnisdarstellung in Tabelle 9 vor, in welcher 2 Personen weniger im Sparsentanarm berichtet wurden, welche die Behandlung aufgrund von UE/AESI abbrachen. Die abweichenden Angaben können nicht nachvollzogen werden.

Abkürzungen: AESI: UE von besonderem Interesse; CKD: chronische Nierenerkrankung; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; ESRD: terminale Niereninsuffizienz; FAS: Full Analysis Set; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n. b.: nicht bewertbar; RR: Relatives Risiko; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis.

## Referenzen

1. **AbZ-Pharma.** Irbesartan-CT 75 mg/150 mg/300 mg Filmtabletten [online]. Berlin: 2019. [Zugriff: 22.08.2024]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. **Du Y, Chen S, Wang F, Zhang P, Liu M, Liu C, et al.** The significance of crescents on the clinical features and outcomes of primary immunoglobulin A Nephropathy. *Front Med (Lausanne)* 2022;9:864667.
3. **European Medicines Agency (EMA).** Filspari: European public assessment report EMEA/H/C/005783/0000 [online]. 22.02.2024. Amsterdam (NED): EMA. [Zugriff: 22.08.2024]. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/filspari-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/filspari-epar-public-assessment-report_en.pdf).
4. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Dapagliflozin (Niereninsuffizienz) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung, Auftrag A21-109 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2021. [Zugriff: 17.09.2024]. (IQWiG-Berichte Nr. 1250). URL: [https://www.iqwig.de/download/a21-109\\_dapagliflozin\\_nutzenbewertung-35a-sgb-v\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/a21-109_dapagliflozin_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf).
5. **Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group.** KDIGO 2021 clinical practice guideline for the management of glomerular diseases. *Kidney Int.* 2021;100(4S):S1-S276.
6. **O'Brien F.** Immunglobulin-A-Nephropathie [online]. Rahway (USA): Merck & Co.; 2023. [Zugriff: 17.09.2024]. (MSD Manual, Ausgabe für medizinische Fachkreise). URL: <https://www.msmanuals.com/de/profi/urogenitaltrakt/glomerul%C3%A4rest%C3%B6rungen/immunglobulin-a-nephropathie>.
7. **QxMD.** International IgAN prediction tool at biopsy - adults [online]. 2018. [Zugriff: 08.10.2024]. URL: [https://qxmd.com/calculate/calculator\\_499/international-igan-prediction-tool-at-biopsy-adults?branch\\_match\\_id=656546875419766679](https://qxmd.com/calculate/calculator_499/international-igan-prediction-tool-at-biopsy-adults?branch_match_id=656546875419766679).
8. **Travere Therapeutics.** 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): clinical study protocol amendment 6 [unveröffentlicht]. 15.11.2022.
9. **Travere Therapeutics.** 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): interim clinical study report [unveröffentlicht]. 30.12.2021.
10. **Travere Therapeutics.** 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): statistical analysis plan version 3.0 [unveröffentlicht]. 21.07.2021.
11. **Travere Therapeutics.** 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): clinical study report [unveröffentlicht]. 08.02.2024.

12. **Vifor Pharma Deutschland.** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Modul 4 A, separater Anhang 4-G: Sparsentan, 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 [unveröffentlicht]. 31.07.2024.
13. **Vifor Pharma Deutschland.** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Modul 4 A: Sparsentan, 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 [unveröffentlicht]. 31.07.2024.
14. **Vifor Pharma Deutschland.** Filspari 200 mg Filmtabletten; Filspari 400 mg Filmtabletten [online]. 07.2024. Berlin. [Zugriff: 22.08.2024]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
15. **Vifor Pharma Deutschland.** Statistische Nachberechnungen zur Studie PROTECT - 2024 zum Dossier von Sparsentan (Filspari) der Vifor Pharma Deutschland GmbH [unveröffentlicht]. 2024.

## Anhang

### Prozentuale Veränderung der UP/C-Ratio von Baseline bis Woche 110

In Tabelle 24 ist die präspezifizierte Analyse für die prozentuale Veränderung der UP/C-Ratio zu Woche 110 im Vergleich zu Baseline dargestellt. Der Behandlungsunterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist signifikant und zeigt eine deutlich höhere Reduktion der UP/C-Ratio im Sparsentan-Behandlungsarm als im Irbesartan-Behandlungsarm (43 % vs. 4 %). Einschränkend sei erwähnt, dass aus den Studienunterlagen nicht ersichtlich ist, wie viele fehlende Werte vorlagen und letztendlich in das Modell imputiert wurden. Es sei erwähnt, dass diese Analyse von Seiten des pU nicht für Modul 4 dargestellt bzw. herangezogen wurde. Eine Rationale hierfür fehlt. Die berichteten Ergebnisse im Modul 4 erlauben keine Einschätzung, ob dort ebenfalls Daten imputiert wurden und wie mit fehlenden Werten umgegangen wurde, weshalb sich trotz der Limitation bezüglich der Anzahl an fehlenden Werten für eine Darstellung der präspezifizierten Analyse mit spezifiziertem Umgang mit fehlenden Werten anhand von multipler Imputation entschieden wurde (siehe Tabelle 24).

*Tabelle 24: Ergebnisse zur prozentualen Änderung der UP/C bis zu Woche 110 in der Studie PROTECT (FAS), finaler Datenschnitt der doppelt-verblindeten Studienphase: 07.09.2023*

Studie PROTECT Prozentuale Änderung der UP/C <sup>1)</sup> bis Woche 110	Sparsentan N = 202	Irbesartan N = 202
Baseline UP/C (g/g) <sup>2)</sup> n (%) MW (SD)	202 (100) 1,4 (0,9)	202 (100) 1,4 (0,9)
Prozentuale Veränderung von Baseline zu Woche 110 n (%) MW (SD) Geometrisches LS-Mean [95%-KI]	156 (77,2) -10,2 (149,6) -42,83 [-49,75; -34,97]	133 (65,8) 13,3 (79,9) -4,36 [-15,84; 8,70]
LS-Mean Difference [95%-KI] <sup>3)</sup> ; p-Wert <sup>4)</sup>	0,60 [0,50; 0,72]; < 0,0001	

<sup>1)</sup> Messung der Proteinausscheidung einer 24-Stunden-Sammelurinprobe. Die Resultate wurden jeweils mit der Kreatininausscheidung derselben Urinprobe ins Verhältnis gesetzt. Ein Anstieg bedeutet eine Verschlechterung des Zustands der Person.

<sup>2)</sup> Baseline ist definiert als die letzte nicht fehlende Beobachtung bei oder vor Beginn der Verabreichung der Studienmedikation.

<sup>3)</sup> Präspezifizierte Analyse. 30 imputierte Datensätze wurden durch ein multiples Imputationsverfahren unter der Annahme von MAR erstellt. Die Analyse basiert auf dem MMRM, welches auf den logarithmierten prozentualen Veränderungen beruht. Das MMRM mit den festen Effekten (Behandlung, Baseline UP/C, Zeitpunkt, Interaktion für Behandlung x Zeitpunkt, Randomisierungsstrata) und zufälligem Effekt (Person). Nach dem Ansatz von Rubin werden die geschätzten Behandlungseffekte über alle Imputationen hinweg kombiniert, um die Gesamtschätzungen für die LS-Mittelwerte, die 95%-KI und den p-Wert zu erhalten. Die geschätzten LS-Mittelwerte und 95%-KI werden in die Verhältnisskala zurücktransformiert. In jedem Modell wird eine unstrukturierte Kovarianzstruktur angenommen.

<sup>4)</sup> p-Werte aus dem MMRM-Modell.

Abkürzungen: FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; LS: Least square; MAR: Missing at Random; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung. UP/C: Urine protein/creatinine.

### Veränderung der eGFR (Slope) von Baseline bis Woche 110

In Tabelle 25 ist die präspezifizierte Analyse für die Veränderung der eGFR (Slope) zu Woche 110 im Vergleich zu Baseline dargestellt. Der Behandlungsunterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist nicht signifikant. Einschränkend sei erwähnt, dass aus den Studienunterlagen nicht ersichtlich ist, wie viele fehlende Werte vorlagen und letztendlich in das Modell imputiert wurden. Es sei erwähnt, dass diese Analyse von Seiten des pU nicht für das Dossier, Modul 4 dargestellt bzw. herangezogen wurde. Eine Rationale hierfür fehlt. Die berichteten Ergebnisse im Modul 4 erlauben keine Einschätzung, ob dort ebenfalls Daten imputiert wurden und wie mit fehlenden Werten umgegangen wurde, weshalb sich trotz der Limitation bezüglich der Anzahl an fehlenden Werten für eine Darstellung der präspezifizierten Analyse mit spezifiziertem Umgang mit fehlenden Werten anhand von multipler Imputation entschieden wurde.

*Tabelle 25: Ergebnisse zur Veränderung der eGFR (Slope) mit Beginn der Randomisierung bis Woche 110 in der Studie PROTECT (FAS), finaler Datenschnitt der doppelt-verblindeten Studienphase: 07.09.2023*

Studie PROTECT Veränderung der eGFR (Slope) <sup>1)</sup> bis zu Woche 110	Sparsentan N = 202	Irbesartan N = 202
Tag 1 <sup>2)</sup> n (%) MW (SD)	202 (100) 56,8 (24,3)	202 (100) 57,1 (23,6)
Annualisierte Änderungsrate von Tag 1 zu Woche 110 n (%) MW (SD)	159 (78,7) -2,3 (4,80)	138 (68,3) -4,2 (5,00)
Annualisierte Slope <sup>3)</sup> LS-Mean [95%-KI]	-2,9 [-3,58; -2,24]	-3,9 [-4,59; -3,13]
Slope Difference [95%-KI] <sup>3)</sup> ; p-Wert <sup>4)</sup>	1,0 [-0,03; 1,94]; 0,0582	

<sup>1)</sup> eGFR (ml/min/1,73m<sup>2</sup>) wurde mittels CKD-EPI-Formel ( $GFR = 141 \times \min(SKr/k, 1)^\alpha \times \max(SKr/k, 1)^{-1,209} \times 0,993^{\text{Alter}}$ ) für Erwachsene abgeleitet. Ein Anstieg bedeutet eine Verschlechterung des Zustands der Person.

<sup>2)</sup> Tag 1 ist definiert als die letzte nicht fehlende Beobachtung bei oder vor Beginn der Verabreichung der Studienmedikation.

<sup>3)</sup> Präspezifizierte Analyse. 30 imputierte Datensätze wurden durch ein multiples Imputationsverfahren unter der Annahme von MAR erstellt. Innerhalb jedes imputierten Datensatzes wurden die Schätzungen der annualisierten Steigungen und der Steigungsdifferenz unter Verwendung eines Mixed Random Coefficient Model (MRCM) mit Behandlung, Zeit, Randomisierungsstrata, dem jeweiligen Baselinewert (als Kovariate) und Interaktion zwischen Zeit und randomisierter Behandlung, Zufallssteigung und Zufallssteigung pro Person verwendet. Nach dem Ansatz von Rubin wurden die geschätzten Behandlungseffekte über alle Imputationen hinweg kombiniert, um die Gesamtschätzungen für die Steigungen, die 95%-KI und den p-Wert zu erhalten. In jedem Modell wird eine unstrukturierte Kovarianzstruktur angenommen.

<sup>4)</sup> p-Werte aus dem MMRM-Modell.

Abkürzungen: eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; LS: Least square; MAR: Missing at Random; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures; MRCM: Mixed Random Coefficient Model; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung.

### Allgemeiner Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS

A priori wurde die Änderung des Gesundheitszustands unter der Therapie gemessen mittels EQ-5D VAS operationalisiert als Änderung zu definierten Zeitpunkten jeweils im Vergleich zu Baseline mittels MMRM. Dabei werden fehlende Werte nicht in das Modell imputiert. Die Rücklaufquoten lagen jedoch im Irbesartan-Behandlungsarm bereits zur zweiten Post-Baseline-Messung unter 70 %. Zudem lagen mehrfach ab Woche 48 und inklusive zu Woche 110 große Unterschiede in den Rücklaufquoten zwischen den Behandlungsarmen  $\geq 15$  % vor. Aufgrund der langen Studiendauer, der vielen Messzeitpunkte und dem chronischen Erkrankungsbild wird eine Auswertung als Durchschnitt über den gesamten Studienverlauf als potentiell aussagekräftiger eingeschätzt.

*Tabelle 26: Ergebnisse zur EQ-5D VAS bis zur Woche 110 in der Studie PROTECT (FAS), finaler Datenschnitt der doppelt-verblindeten Studienphase: 07.09.2023*

Studie PROTECT Veränderung der Symptomatik mittels EQ-5D VAS <sup>1)</sup> zu Woche 110	Sparsentan N = 202	Irbesartan N = 202
Baseline n (%) MW (SD)	191 (94,6) 80,5 (14,2)	184 (91,1) 80,4 (14,2)
Veränderung von Baseline zu Woche 24 n (%) MW (SD)	164 (81,2) 3,20 (14,10)	143 (70,8) 0,92 (15,90)
LS-Mean Difference [95%-KI] <sup>2)</sup> ; p-Wert <sup>3)</sup> Hedges g [95%-KI]	2,84 [0,26; 5,42]; 0,03 0,15 [-0,07; 0,38]	
Veränderung von Baseline zu Woche 48 n (%) MW (SD)	168 (83,2) 2,39 (14,32)	132 (65,3) 2,57 (12,35)
LS-Mean Difference [95%-KI] <sup>2)</sup> ; p-Wert <sup>3)</sup> Hedges g [95%-KI]	0,43 [-2,16; 3,03]; 0,74 -0,01 [-0,24; 0,21]	
Veränderung von Baseline zu Woche 70 n (%) MW (SD)	166 (82,2) 0,07 (13,53)	136 (67,3) 1,30 (13,10)
LS-Mean Difference [95%-KI] <sup>2)</sup> ; p-Wert <sup>3)</sup> Hedges g [95%-KI]	-0,66 [-3,26; 1,95]; 0,62 -0,09 [-0,32; 0,13]	
Veränderung von Baseline zu Woche 94 n (%) MW (SD)	156 (77,2) 1,15 (14,69)	136 (67,3) 2,76 (14,66)
LS-Mean Difference [95%-KI] <sup>2)</sup> ; p-Wert <sup>3)</sup> Hedges g [95%-KI]	-0,63 [-3,27; 2,01]; 0,64 -0,11 [-0,34; 0,12]	
Veränderung von Baseline zu Woche 110 n (%) MW (SD)	152 (75,2) 1,63 (15,19)	121 (59,9) 2,46 (11,55)
LS-Mean Difference [95%-KI] <sup>2)</sup> ; p-Wert <sup>3)</sup> Hedges g [95%-KI]	0,12 [-2,62; 2,86]; 0,93 -0,06 [-0,30; 0,18]	

<sup>1)</sup> Werte von 0 bis 100; höhere Werte entsprechen einem besseren Gesundheitszustand.

<sup>2)</sup> MMRM mit den festen Effekten (Behandlung, Zeit, Interaktion für Behandlung x Zeitpunkt, Randomisierungsstrata und Baseline als Kovariate).

<sup>3)</sup> p-Werte aus dem MMRM-Modell

Abkürzungen: EQ-5D VAS: Visuelle Analogskala des European Quality of Life – 5 Dimensions; FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; LS: Least square; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung.



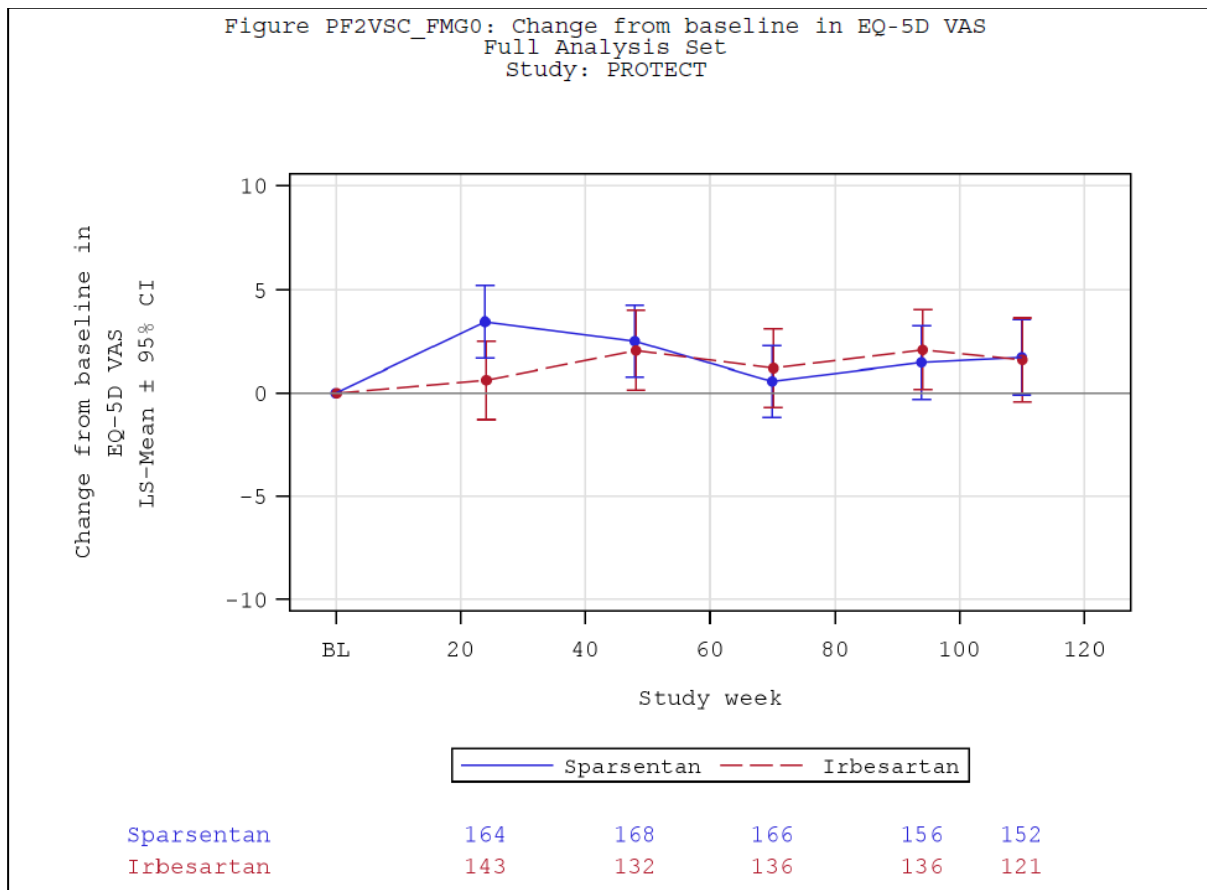


Abbildung 3: Ergebnisse zur EQ-5D VAS bis Woche 110 in der Studie PROTECT (FAS), finaler Datenschnitt der doppelt-verblindeten Studienphase: 07.09.2023

**Progression der Nierenerkrankung**

**Terminale Niereninsuffizienz (ESRD)**

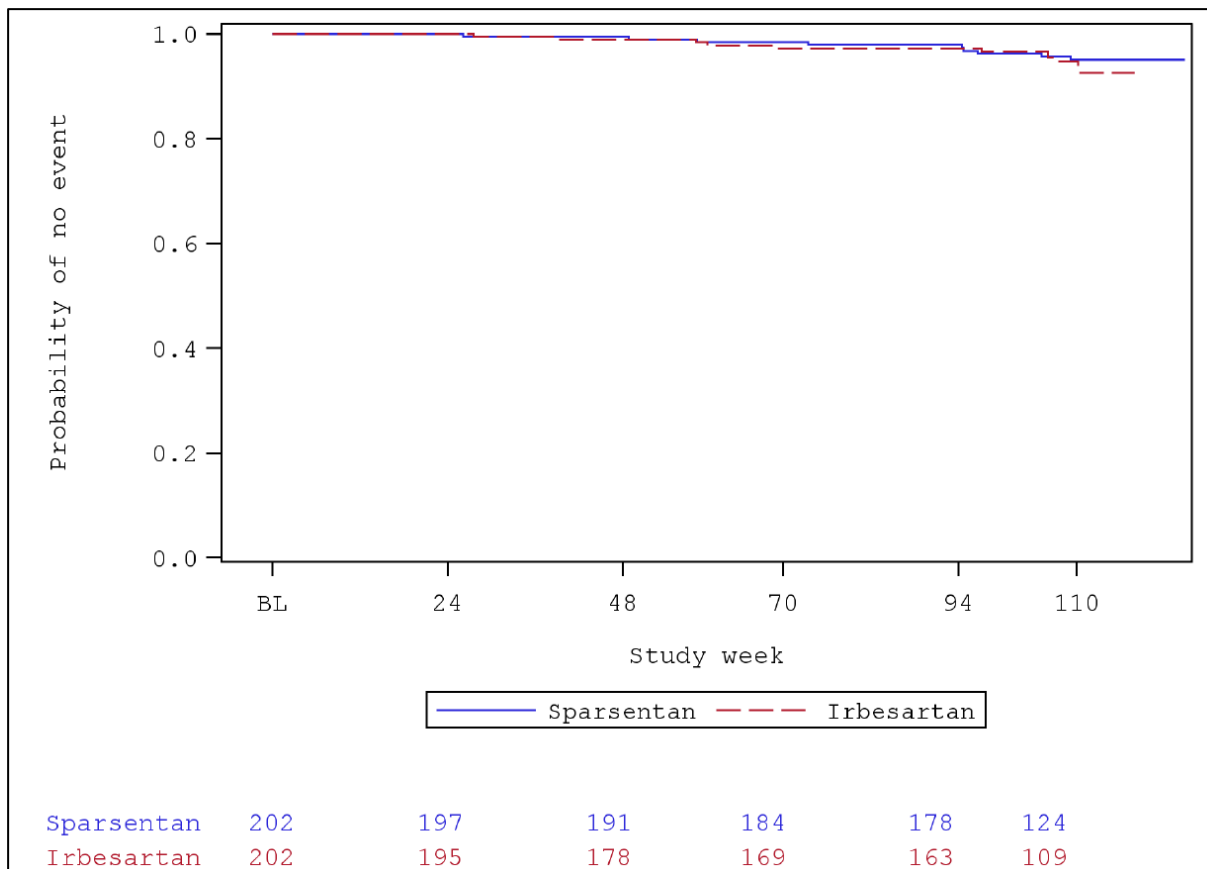


Abbildung 4: Zeit bis zum Erreichen einer ESRD in der Studie PROTECT (FAS), finaler Datenschnitt der doppelt-verblindeten Studienphase: 07.09.2023

### Erreichen des CKD-Stadiums 4 oder 5

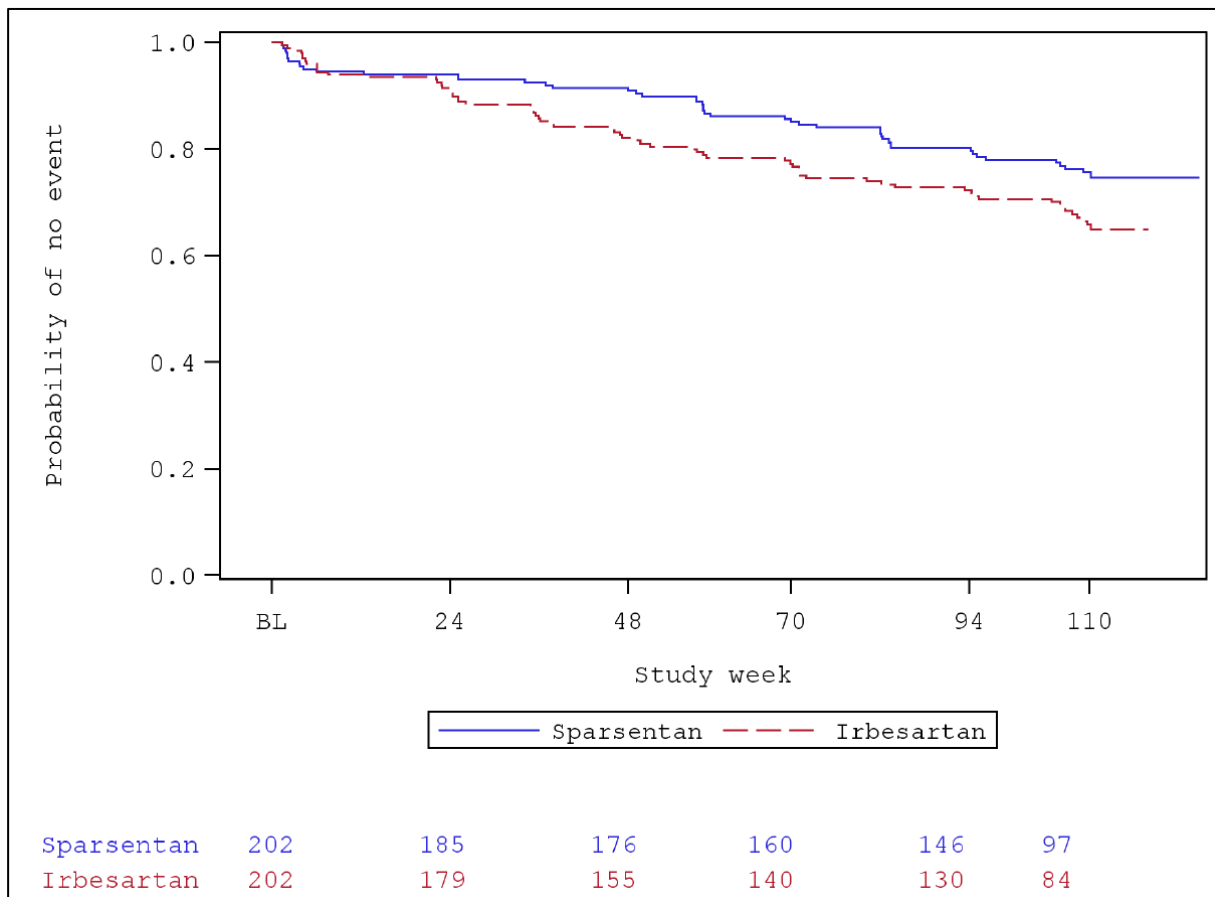


Abbildung 5: Zeit bis zum Erreichen eines CKD-Stadiums 4 oder 5 in der Studie PROTECT (FAS), finaler Datenschnitt der doppelt-verblindeten Studienphase: 07.09.2023