



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
www.aotmit.gov.pl

Filspari (sparsentan)

we wskazaniu:

**do stosowania w leczeniu osób dorosłych
z pierwotną nefropatią immunoglobulinową
A (ang. *immunoglobulin A nephropathy*,
IgAN) z wydalaniem białka z moczem
w ilości $\geq 1,0$ g/dobę (lub ze stosunkiem
stężenia białka do stężenia kreatyniny
w moczu wynoszącym $\geq 0,75$ g/g)**

Opracowanie analityczne

Załącznik do Raportu oceny technologii o wysokiej innowacyjności
w ramach Funduszu Medycznego na rok 2025

Nr: WS.425.1.2024.17

Data ukończenia: 12.02.2025 r.

SPIS TREŚCI

SPIS TREŚCI	2
WYKAZ SKRÓTÓW	5
PODSUMOWANIE	7
1 KLUCZOWE INFORMACJE	8
1.1 Przedmiot analizy	8
1.2 Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej	8
1.3 Wielkość populacji docelowej.....	9
1.4 Ocena jakości dowodów naukowych	9
1.5 Ocena siły interwencji.....	10
1.6 Ocena ekonomiczna.....	11
1.7 Ocena niepewności wnioskowania	11
2 PRZEDMIOT ANALIZY	13
2.1 Informacje podstawowe	13
2.2 Szczegółowe warunki stosowania.....	14
2.2.1. Przeciwwskazania.....	14
2.2.2. Diagnostyka	14
2.3 Podsumowanie przedmiotu analizy.....	15
3 OCENA NIEZASPOKOJONEJ POTRZEBY ZDROWOTNEJ	16
3.1 Zdefiniowanie stanu klinicznego	16
3.1.1 Problem zdrowotny - Informacje ogólne	16
3.2 Przegląd wytycznych praktyki klinicznej.....	17
3.3 Przegląd wcześniejszych ocen AOTMiT	18
3.4 Analiza dostępności opcji terapeutycznych w Polsce	19
3.4.1. Przegląd opcji terapeutycznych finansowanych w Polsce w mechanizmach refundacyjnych ..	19
3.5 Opinie ekspertów klinicznych / organizacji pacjenckich	20
3.6 Niezaspokojona potrzeba zdrowotna	21
3.7 Podsumowanie oceny niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej.....	22
4 WIELKOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ.....	23
4.1 Szacowanie wielkości populacji	23
4.1.1. Opis metodyki	23
4.1.2. Wyniki oszacowań	24
4.2 Podsumowanie szacowania populacji.....	24
5 JAKOŚĆ DOWODÓW NAUKOWYCH	25
5.1 Dodatkowe informacje o trwających/zakończonych badaniach klinicznych dotyczących ocenianej technologii	25
5.2 Wyszukiwanie dowodów naukowych	25

5.3	Opis badań	26
5.4	Kryteria populacji docelowej.....	28
5.5	Ocena jakości badań.....	33
5.4.1	Ocena jakości badań wg Risk of Bias Tool 2.0 The Cochrane Collaboration/NICE	33
5.5.2	Opis komparatora	33
5.5.3.	Opis punktów końcowych	34
5.5.4.	Ocena innych elementów jakości badania	34
5.5.5.	Ograniczenia badania wynikające z metodyki badania	34
5.5.6.	Ograniczenia danych do modelowania wynikające z badania	35
5.6	Podsumowanie jakości materiału dowodowego	35
6	OCENA SIŁY INTERWENCJI.....	36
6.1	Ocena skuteczności klinicznej	36
6.2	Ocena bezpieczeństwa stosowania	40
6.3	Podsumowanie siły interwencji	44
7	OCENA EKONOMICZNA INTERWENCJI	47
7.1	Dane wejściowe do modelu	47
7.2	Oszacowanie kosztów terapii i komparatora.....	47
7.2.1.	Założenia	47
7.2.2.	Dane wejściowe	47
7.2.3.	Wyniki	48
7.3.	Model farmakoekonomiczny	49
7.3.	Przegląd opublikowanych analiz HTA.....	50
7.4.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych	51
7.6	Podsumowanie oceny ekonomicznej	52
8	OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA	53
8.1	Niepewność metodyki materiału dowodowego	53
8.1.	Przenoszalność wyników badania do warunków polskich (<i>transferability</i>)	53
8.2.	Niepewność dodatkowych danych	53
8.3.	Niepewność założeń modelu farmakoekonomicznego	53
8.4.	Niepewność konstrukcji modelu farmakoekonomicznego	53
8.5.	Podsumowanie oceny niepewności wnioskowania.....	54
9.	ZAŁOŻENIA DO OKREŚLENIA POPULACJI DOCELOWEJ ORAZ WSKAŹNIKÓW OCENY EFEKTYWNOŚCI TERAPII I OCZEKIWANYCH KORZYŚCI ZDROWOTNYCH.....	55
9.1.	Populacja docelowa	55
9.2.	Wskaźniki oceny efektywności	55
9.3.	Oczekiwane korzyści zdrowotne	55
10.	PIŚMIENNICTWO	57
11.	ZAŁĄCZNIKI	59
11.1.	Fragmenty EPAR	59
11.2.	Przegląd wytycznych praktyki klinicznej.....	61

11.3. Opinie ekspertów klinicznych / organizacji pacjenckich	62
11.3.1. Opinie ekspertów klinicznych.....	62
11.3.2. Opinie organizacji pacjenckich	69
11.4. Dane o rozpoczynających się/trwających/zakończonych badaniach klinicznych	73
11.5. Strategie wyszukiwania.....	74
11.6. Diagram selekcji publikacji	75
11.7. Strategia wyszukiwania HTA.....	75

WYKAZ SKRÓTÓW

ACEI	inhibitory konwertazy angiotensyny (ang. <i>angiotensin-converting enzyme inhibitors</i>)
AKI	ostre uszkodzenie nerek (ang. <i>acute kidney injury</i>)
ALT/ AlaT	aminotransferaza alaninowa
AOTMiT/Agencja	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ARB	blokery receptora angiotensyny II [ang. <i>angiotensin II receptor blockers</i>]
AST/AspAT	aminotransferaza asparaginianowa
AT₁	receptor angiotensyny II typu 1 (ang. <i>angiotensin II receptor type 1</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CKD	przewlekła choroba nerek (ang. <i>chronic kidney disease</i>)
eGFR	wskaźnik filtracji kłębuszkowej
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EPAR	(ang. <i>European Public Assessment Report</i>)
ESKD	schyłkowa niewydolność nerek (ang. <i>end-stage kidney disease</i>)
ET_A	receptor endoteliny typu A (ang. <i>endothelin receptor type A</i>)
FAERS	(ang. <i>FDA Adverse Event Reporting System</i>)
FDA	Agencja Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i>)
FSGS	ogniskowe segmentowe stwardnienie kłębuszków nerkowych
GGN	górną granicą normy
GN	kłębuszkowe zapalenie nerek (ang. <i>glomerulonephritis</i>)
GSK	glikokortykosteroidy
GUS	Główny Urząd Statystyczny
IgAN	nefropatia immunoglobulinowa A (ang. <i>immunoglobulin A nephropathy</i>)
Inhibitory RAAS	inhibitory układu renina-angiotensyna-aldosteron (ang. <i>Renin-angiotensin-aldosterone system</i>)
KDIGO	międzynarodowa organizacja (ang. <i>Kidney Disease Improving Global Outcomes</i>)
LS	metoda najmniejszych kwadratów (ang. <i>Least Squares</i>)
MMF	mykofenolan mofetylu
NBP	Narodowy Bank Polski
NICE	(ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i>)
ORP	Opinia Rady Przejrzystości
PAS	pierwotny zestaw do analizy (ang. <i>Primary Analysis Set</i>)
PSURs	Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. <i>periodic safety update reports</i>)
Q1	kwartyl 1
Q3	kwartyl 3
RAAS	układ renina-angiotensyna-aldosteron (ang. <i>renin-angiotensin-aldosterone system</i>)
RCT	randomizowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RP	Rada Przejrzystości
RRT	leczenie nerkozastępcze (ang. <i>renal replacement therapy</i>)

RSS	instrument dzielenia ryzyka (ang. <i>risk sharing scheme</i>)
SAE	ciężkie zdarzenie niepożądane (ang. <i>serious adverse event</i>)
SD	odchylenie standardowe
TEAE	zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. <i>treatment- emergent adverse event</i>)
TLI	technologia lekowa o wysokim poziomie innowacyjności
UP/C; UPCR	stosunek białka do kreatyniny w moczu (ang. <i>urine protein/creatinine</i>)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organisation</i>)

PODSUMOWANIE

1. Niezaspokojona potrzeba zdrowotna
 - Opcje terapeutyczne zalecane przez wytyczne kliniczne oraz refundowane aktualnie w Polsce:
 - Blokady układu RAAS [inhibitory konwertazy angiotensyny (ACEi) lub blokery receptora angiotensynowego (ARB)] – nierefundowane i niezarejestrowane w ocenianym wskazaniu.
 - Glikokortykosteroidy (metyloprednizolon, prednizon) – nierefundowane w ocenianym wskazaniu.
 - MMF (mykofenolan mofetylu) – nierekomendowany w populacji innej niż chińska, jednocześnie jedyna opcja refundowana przez NFZ w ocenianym wskazaniu.
 - Za najbardziej odpowiedni komparator w warunkach polskich dla ocenianej technologii analitycy Agencji przyjęli: losartan potasowy.
2. Siła interwencji (**sparsentan** / irbesartan)
 - Skuteczność:
 - W badaniu wykazano istotny statystycznie wpływ leczenia na zmniejszenie białkomoczu w czasie w porównaniu do irbesartanu.
 - Różnica w wynikach pomiędzy ramionami badania dla wskaźnika zmiany eGFR mierzonego nachyleniem krzywej (*slope*) od tygodnia 6. do 110. była istotna statystycznie.
 - W badaniu nie oceniano wpływu leczenia na jakość życia pacjentów.
 - Bezpieczeństwo:
 - Najczęściej zgłaszane zdarzenia niepożądane w badaniu PROTECT w grupie leczonej sparsentanem vs. irbesartanem obejmowały: COVID-19 (26% vs. 23%), hiperkaliemia (16% vs. 13%), obrzęk obwodowy (15% vs. 12%), zawroty głowy (15% vs. 6%), ból głowy (13% vs. 13%), hipotensja (13% vs. 4%) oraz nadciśnienie (11% vs. 14%).
 - TESAEs związane z przewlekłą chorobą nerek zostały zareportowane u 3% pacjentów w obu ramionach badania. U 4 pacjentów (2%) w ramieniu interwencji i 1 pacjenta (<1%) w ramieniu komparatora zareportowano TESAEs związane z ostrym uszkodzeniem nerek.
 - TEAEs prowadzące do dyskontynuacji leczenia: 10% w grupie sparsentanu (ostre uszkodzenie nerki, CKD i wzrost ALAT) vs. 9% w grupie irbesartanu (zaburzenie czynności nerek).
3. Jakość dowodów naukowych
 - Dwuramienne badanie III fazy PROTECT, oceniono wg narzędzia RoB, 2 a ryzyko błędu systematycznego w badaniu określono jako wysokie z uwagi na brakujące dane o wynikach.
 - Do głównych ograniczeń badania należy: krótki okres obserwacji (brak informacji nt. długoterminowych skutków i bezpieczeństwa zastosowanej interwencji), istotna utrata pacjentów w trakcie badania, brak punktów końcowych bezpośrednio potwierdzających wpływ ocenianej interwencji na przeżycie lub wyleczenie choroby.
4. Wielkość populacji docelowej
 - Nowe przypadki rocznie kwalifikujące się do leczenia ocenianą technologią: 130 (100-160).
 - Szacowana populacja w pierwszym roku: 3 350 osobo-lat.

1 KLUCZOWE INFORMACJE

1.1 Przedmiot analizy

Produkt leczniczy Filspari wskazany jest do stosowania w leczeniu osób dorosłych z pierwotną nefropatią immunoglobulinową A (ang. *immunoglobulin A nephropathy*, IgAN) z wydalaniem białka z moczem w ilości $\geq 1,0$ g/dobę (lub ze stosunkiem stężenia białka do stężenia kreatyniny w moczu wynoszącym $\geq 0,75$ g/g).

Substancją czynną leku jest sparsentan (kod ATC: C09XX01), który jest podwójnym antagonistą receptora endoteliny angiotensyny. Endotelina 1, poprzez receptor ET_A, i angiotensyna II, poprzez receptor AT₁, pośredniczą w procesach prowadzących do progresji IgAN poprzez działania hemodynamiczne i proliferację komórek mezangialnych, zwiększoną ekspresję i aktywność mediatorów prozapalnych i profibrotycznych, uszkodzenie podocytów i stres oksydacyjny. Sparsentan hamuje aktywację zarówno receptora ET_A, jak receptora AT₁, redukując w ten sposób białkomocz i spowalniając postęp choroby nerek.

Lek podaje się doustnie. Leczenie sparsentanem należy rozpocząć od dawki 200 mg raz na dobę przez 14 dni, a następnie zwiększyć ją do dawki podtrzymującej 400 mg raz na dobę, w zależności od tolerancji.

Filspari posiada status leku sierocznego. Został dopuszczony na terenie Unii Europejskiej 19.04.2024 r. Lek jest oznaczony symbolem czarnego trójkąta, czyli produktu podlegającego dalszemu, dodatkowemu monitorowaniu oraz wymaga przedkładania dodatkowych okresowych raportów o bezpieczeństwie jego stosowania.

1.2 Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

Nefropatia immunoglobulinowa A (IgAN) sklasyfikowana jako rzadka choroba nerek, jest poważną, postępującą i ograniczającą życie chorobą o złym rokowaniu i wysokiej niezaspokojonej potrzebie medycznej. IgAN jest formą kłębuszkowego zapalenia nerek, diagnozowaną na podstawie biopsji nerki. Charakteryzuje się występowaniem złogów immunologicznych, które powodują m.in. proliferację komórek mezangialnych, syntezę macierzy zewnątrzkomórkowej i nadmierną produkcję cytokin zapalnych, co skutkuje uszkodzeniem bariery filtracji kłębuszkowej, białkomoczem, krwimoczem i zmniejszonym współczynnikiem filtracji kłębuszkowej. Utrzymujący się białkomocz, który powoduje uszkodzenie komórek kanalików, zapalenie cewkowo-śródmiąższowe, zwłóknienie i bliznowacenie, jest najsilniejszym czynnikiem prognostycznym przyszłej niewydolności nerek u pacjentów z IgAN.

W IgAN do 40% pacjentów przechodzi do schyłkowej niewydolności nerek (ang. *end-stage kidney disease*, ESKD) w ciągu 10 do 20 lat od rozpoznania. Choroba może wystąpić w każdym wieku, natomiast większość pacjentów jest diagnozowana między 20 a 30 rokiem życia. Pacjenci wymagają dializ lub przeszczepu nerki.

Odnalezione wytyczne, jako opcje leczenia dla dorosłych pacjentów z IgAN z utrzymującym się wydalaniem białka do 1 g/dobę pomimo stosowania leczenia wspomagającego (tzn. maksymalna dopuszczalna lub tolerowana dawka blokady układu renina-angiotensyna-aldosteron [inhibitory konwertazy angiotensyny lub blokery receptora angiotensynowego], kontrola ciśnienia tętniczego, minimalizacja ryzyka sercowo-naczyniowego, prowadzenie zdrowego trybu życia) przez co najmniej 90 dni wskazują na 6-miesięczną terapię glikokortykosteroidami (metyloprednizolon, prednizon) lub udział w badaniu klinicznym. Nie ma odrębnych wytycznych dla pacjentów z wydalaniem białka w moczu powyżej 1 g/ dobę. Wytyczne wspominają dodatkowo o substancjach, które w momencie opracowywania wytycznych były w fazie badań u osób z grupy zwiększonego ryzyka, tj. w leczeniu wspomagającym: inhibitory kotransportera sodowo-glukozowego typu 2 (SGLT2), sparsentan, atrasentan, hydroksychlorochina oraz leki bardziej swoiste: np. dojelitowy preparat budezonidu, inhibitory układu dopełniacza, terapie celowane na limfocyty B. Oceniana technologia jest wymieniona w wytycznych jako eksperymentalna dla chorych z grupy zwiększonego ryzyka – wytyczne były opublikowane przed rejestracją leku Filspari.

W Polsce aktualnie we wskazaniu: nefropatia immunoglobulinowa A refundowany jest jedynie mykofenolan mofetylu, choć wytyczne kliniczne KDIGO 2021 nie rekomendują jego zastosowania w leczeniu populacji innej niż chińska. W innych wskazaniach, nieobjętych, lecz zbliżonych do przedmiotowej populacji pacjentów, w ramach refundacji aptecznej refundowane są: inhibitory konwertazy angiotensyny (m.in. ramipryl, lizynopryl dwuwodny, benazepryl chlorowodorku), antagoniści angiotensyny II (losartan potasowy), kortykosteroidy do stosowania ogólnego – glikokortykoidy do podawania doustnego (prednizon, metyloprednizolon).

Produkt leczniczy Filspari i substancja czynna sparsentan nie były wcześniej przedmiotem oceny AOTMiT. Odnaleziono dwie inne substancje: budezonid oraz mykofenolan mofetylu. Budezonid (Kinpeygo) nie znalazł się

w wykazie TLI 2023 oraz uzyskał negatywną rekomendację zarówno Rady Przejrzystości, jak i Prezesa Agencji w 2024 r. Zwrócono uwagę na niepewności dotyczące skuteczności technologii Kinpeygo, a także znaczny wpływ refundacji na budżet płatnika. Z kolei mykofenolan mofetylu uzyskał pozytywną opinię RP dot. kontynuacji refundacji produktów leczniczych zawierających tę substancję we wskazaniach innych niż ujęte w ChPL, m.in. nefropatii IgA. Rada Przejrzystości uznała, że „MMF w nefropatii IgA może być alternatywą dla glikokortykosteroidów (GSK) lub może być stosowany, gdy choroba postępuje, pomimo leczenia GSK.”; ponadto „podsumowując odnalezione opracowania wtórne i pierwotne sugerują, że MMF jest terapią skuteczną i bezpieczną w leczeniu: (...) nefropatii IgA, (...)”. Warto nadmienić, że MMF nie jest zalecany przez wytyczne kliniczne do stosowania w populacji innej niż chińska.

Na podstawie analizy dostępnych wytycznych praktyki klinicznej oraz opcji refundowanych dostępnych w Polsce analitycy AOTMiT wyłonili substancję czynną – losartan potasowy – jako opcję terapeutyczną dla przedmiotowej populacji pacjentów. Z uwagi na fakt, że oceniana technologia jest podwójnym antagonistą receptora endoteliny angiotensyny, a losartan należy do grupy antagonistów angiotensyny II uznano, że mają one podobny cel terapeutyczny. Ponadto w głównym badaniu rejestracyjnym produktu leczniczego Filspari komparatorem był irbesartan, który, podobnie jak losartan, należy do antagonistów angiotensyny II. Biorąc pod uwagę wszystkie wyżej opisane aspekty oraz relatywnie niski koszt preparatu, zdecydowano się na dobór losartanu jako komparatora dla sparsentanu, który w warunkach polskich wydaje się być najbardziej odpowiedni i dodatkowo jest refundowany w leczeniu chorób nerek u pacjentów dorosłych z nadciśnieniem i cukrzycą typu 2 z białkomoczem $\geq 0,5$ g/dobę (wg Obwieszczenia MZ z dn. 18.12.2024 r.). W związku z powyższym odstąpiono od szczegółowej analizy innych leków stosowanych objawowo przy IgAN (np. leki przeciw nadciśnieniu, moczopędne, leki w niewydolności nerek itp.).

1.3 Wielkość populacji docelowej

Biorąc pod uwagę opinię Eksperta oraz szacowania Analityków Agencji, roczna liczba nowych przypadków IgAN oszacowana została na 260 (230–290) osób rocznie. Z kolei liczbę nowych przypadków rocznie kwalifikujących się do leczenia ocenianą w niniejszym raporcie technologią oszacowano na 130 (100-160) osób.

Lek stosowany jest do czasu progresji choroby do schyłkowej niewydolności nerek (ang. *end-stage renal disease*, ESRD) wymagająca leczenia nerkozastępczego (ang. *renal replacement therapy*, RRT). W badaniu rejestracyjnym sparsentanu lek podawano przez okres do 2 lat, co wynikało z projektu badania. Jednak w praktyce klinicznej, ze względu na przewlekły charakter choroby, leczenie ocenianą technologią może być kontynuowane znacznie dłużej. W związku z tym należy spodziewać się kumulacji pacjentów w kolejnych latach. Szacuje się, że w pierwszym roku populacja docelowa wyniesie ok. 3 350 osobo-lat, a w drugim roku ok. 3 480 osobo-lat.

Założono, że wszyscy pacjenci teoretycznie kwalifikujący się do leczenia otrzymają ocenianą technologię – wyniki są przeszacowane i stanowią wariant maksymalny. Należy również zaznaczyć, że przedstawione powyżej szacowania obarczone są dużą niepewnością ze względu na brak danych określających liczbę chorych w Polsce.

1.4 Ocena jakości dowodów naukowych

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania technologii lekowej Filspari (sparsentan) u pacjentów dorosłych z pierwotną nefropatią immunoglobulinową A z wydalaniem białka z moczem w ilości $\geq 1,0$ g/dobę (lub ze stosunkiem stężenia białka do stężenia kreatyniny w moczu wynoszącym $\geq 0,75$ g/g), oceniano w wieloośrodkowym randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu III fazy - PROTECT. Jako komparator w badaniu zastosowano irbesartan.

Głównym ograniczeniem wynikającym z metodyki badania jest krótki okres obserwacji, a co za tym idzie brak jest informacji na temat długofalowych skutków i bezpieczeństwa zastosowanej interwencji. Dodatkowym ograniczeniem badania jest istotna utrata pacjentów w trakcie badania – spośród 404 pacjentów włączonych do badania pierwszą analizę okresową przeprowadzono dla 263 pacjentów (76 pacjentów przerwało na stałe uczestnictwo w badaniu, ok. 19%, z powodu zdarzeń niepożądanych (n=37; 19 pacjentów w grupie sparsentanu i 18 pacjentów w grupie kontrolnej), decyzji pacjenta (n=26; 5 pacjentów w grupie sparsentanu i 21 pacjentów w grupie kontrolnej), decyzji badacza (n=7 w grupie kontrolnej), ciąży i odstępstw od protokołu (po 1 przypadku w każdej badanej grupie).

Ograniczeniem danych do modelowania wynikających z badania jest brak punktów końcowych bezpośrednio potwierdzających wpływ ocenianej interwencji na przeżycie lub wyleczenie choroby.

1.5 Ocena siły interwencji

Podsumowanie oceny skuteczności:

Pierwszorzędowy punkt końcowy skuteczności w analizie międzyokresowej wskazuje na przewagę sparsentanu nad irbesartanem w zmniejszaniu białkomoczu w 36. tygodniu leczenia. Średni stosunek białka do kreatyniny w moczu (UP/C) w punkcie wyjściowym wynosił 1,24 g/g. W grupie sparsentanu średnia geometryczna LS procentowej zmiany UP/C w stosunku do wartości wyjściowej wyniosła -49,8% (95% CI: -54,98; -43,95), a w grupie irbesartanu -15,1% (95% CI: -23,72; -5,39). Różnica w wynikach pierwszorzędowego punktu końcowego jest istotna statystycznie ($p < 0,0001$).

Kluczowym drugorzędowym punktem końcowym był wskaźnik zmiany eGFR mierzony nachyleniem krzywej (slope) w okresie 52 tygodni (od 6. do 58. tygodnia). W punkcie wyjściowym średni eGFR wynosił 57,0 ml/min/1,73 m². W ramieniu interwencji średnia zmiana eGFR obliczona metodą najmniejszych kwadratów po roku wyniosła -3,4 (95% CI: -4,77; -2,09) ml/min/1,73 m²/rok, a w ramieniu porównawczym -4,9 (95% CI: -6,28; -3,48) ml/min/1,73 m²/rok. Różnica w wynikach pomiędzy ramionami badania wyniosła 1,4 (95% CI: -0,36; 3,26) ml/min/1,73 m²/rok na korzyść sparsentanu. Nie była ona istotna statystycznie ($p = 0,1167$). W momencie przeprowadzania analizy potwierdzającej, długotrwała poprawa eGFR mierzona nachyleniem krzywej (slope) w ciągu 2 lat (od 6 tygodnia) wyniosła 1,1 ml/min/1,73 m² rocznie w przypadku sparsentanu w porównaniu do irbesartanu (95% CI: 0,07; 2,12; $p = 0,037$), a odpowiednia poprawa całkowitego nachylenia krzywej dla eGFR w ciągu 2 lat (od wartości wyjściowych) wyniosła 1,0 ml/min/1,73 m² rocznie (95% CI: -0,03; 1,94; $p = 0,058$). Bezwzględna zmiana wartości eGFR, względem wartości wyjściowej, po 2 latach wyniosła -5,8 ml/min/1,73 m² (95% CI: -7,38; -4,24) dla sparsentanu w porównaniu do -9,5 ml/min/1,73 m² (95% CI: -11,17; -7,89) dla irbesartanu. Hipotezy statystyczne dla innych, wstępnie określonych drugorzędowych punktów końcowych nie zostały formalnie przetestowane w ramach procedury testowania hierarchicznego, ponieważ wartość p całkowitej zmiany eGFR była większa niż 0,05. W analizie międzyokresowej łącznie 20 pacjentów osiągnęło punkt końcowy w postaci potwierdzonego 40% zmniejszenia eGFR, ESRD lub zgonu, w tym 7 (3,5%) pacjentów w grupie sparsentanu i 13 (6,4%) pacjentów w grupie irbesartanu. Zaktualizowane analizy wskazują, że 44 pacjentów osiągnęło analizowany punkt końcowy, z czego 18 (8,9%) pacjentów w ramieniu interwencji oraz 26 (12,9%) pacjentów w ramieniu komparatora. W 110. tygodniu zaobserwowano zmniejszenie w stosunku do wartości wyjściowych 24-godzinne wydalenie białka z moczem, stosunku albuminy do kreatyniny w moczu oraz wydalenia albuminy z moczem w przypadku stosowania sparsentanu w porównaniu z irbesartanem.

Podsumowanie oceny bezpieczeństwa:

Ocena bezpieczeństwa sparsentanu w leczeniu pacjentów z IgAN opierała się na wynikach głównego badania rejestracyjnego III fazy PROTECT ($n = 404$) oraz analizie zbiorczej CKD RCT ($n = 884$), do której włączono 3 badania RCT prowadzone w rzadkich chorobach kłębuszków nerkowych, w tym badanie rejestracyjne PROTECT, badanie II fazy DUET (RET-D-001) oraz badanie III fazy DUPLEX (021FSGS16010) w populacji z ogniskowym segmentowym stwardnieniem kłębuszków nerkowych.

Do momentu okresowej analizy z datą odcięcia danych: 01.04.2022 r. zgłoszono 1 śmiertelne zdarzenie w badaniu PROTECT w ramieniu irbesartanu i 1 w badaniu DUPLEX w ramieniu sparsentanu. Każde z nich zostało ocenione jako prawdopodobnie związane z badanym lekiem. W badaniu wspomagającym DUET nie odnotowano żadnych przypadków śmiertelnych do dnia 01.04.2022. TEAE, które doprowadziły do modyfikacji dawki lub przerwania leczenia obejmowały m.in. objawowe niedociśnienie tętnicze, ostre uszkodzenie nerek oraz hiperkaliemię. Średni czas trwania przerwy w leczeniu w grupach leczonych sparsentanem oraz irbesartanem, które doświadczyły przerwania leczenia, wynosił odpowiednio 48,8 dni (SD=76,6; mediana 23,0 dni) oraz 31,4 dni (SD=38,57; mediana 13,0 dni). Zgodnie z wynikami opublikowanymi przez *Rovin 2023*, w badaniu PROTECT wśród poważnych TEAE warto zwrócić uwagę na ostre uszkodzenie nerek, które było częściej raportowane w grupie leczonych sparsentanem niż irbesartanem (2% vs. <1%; 4/202 vs. 1/202) oraz przewlekłą chorobę nerek (3% vs. 3%; 6/202 vs. 6/202). W badaniu PROTECT 10% pacjentów z grupy sparsentanu i 9% z grupy irbesartanu doświadczyło TEAE prowadzących do dyskontynuacji leczenia. Najczęstszą przyczyną była przewlekła choroba nerek (CKD), ostre uszkodzenie nerki, i wzrost stężenia ALAT (w grupie sparsentanu) oraz CKD i zaburzenie czynności nerek (w grupie irbesartanu).

Najczęściej zgłaszane zdarzenia niepożądane w badaniu PROTECT w grupie leczonej sparsentanem vs. irbesartanem to: COVID-19 (26% vs. 23%), hiperkaliemia (16% vs. 13%), obrzęk obwodowy (15% vs. 12%), zawroty głowy (15% vs. 6%), ból głowy (13% vs. 13%), hipotensja (13% vs. 4%) oraz nadciśnienie (11% vs. 14%).

Spośród komunikatów związanych z bezpieczeństwem w międzynarodowych, amerykańskich i europejskich bazach najczęstsze działania niepożądane dotyczyły zaburzeń ogólnych i w miejscu podania (zmęczenie), zaburzeń w układzie nerwowym (zawroty głowy) oraz zaburzeń w wynikach badań laboratoryjnych (obniżenie

ciśnienia krwi). Jedynie baza FDA podaje informacje o zgonach, gdzie stanowiły one ok. 2,6% zgłoszonych ciężkich działań niepożądanych (0,3% wszystkich zgłoszonych działań niepożądanych).

W związku z brakiem badań bezpośrednio porównujących efektywność sparsentanu oraz wybranego przez analityków Agencji komparatora (losartanu) dokonano poglądowego zestawienia tabelarycznego wybranych wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania sparsentanu oraz losartanu (Tabela 18).

1.6 Ocena ekonomiczna

Oszacowany przez AOTMiT roczny koszt terapii na jednego pacjenta, z wykorzystaniem ocenianej technologii wyniósł ok. 550 tys. PLN. Z kolei koszt komparatora tj. irbesertanu, wyniósł ok. 2 tys. PLN. Koszty zastosowania ocenianej w niniejszym opracowaniu technologii przewyższają koszty zastosowania komparatora ok. 275 razy.

Ponadto, oszacowano roczny koszt leczenia jednego pacjenta z zastosowaniem technologii uznanej przez Analityków za komparator w warunkach polskich tj. losartanu. Jego roczny koszt wynosi ok. 187 PLN.

Zagraniczne rekomendacje refundacyjne i analizy HTA

Podczas przeszukiwania baz medycznych i stron internetowych agencji i organizacji HTA odnaleziono jeden dokument niemieckiego IQWiG z szacowanymi rocznymi kosztami terapii sparsentanem równymi ok. 239 tys. PLN. Dwie oceny są w trakcie przygotowywania: przez irlandzki NCPE i brytyjski NICE. W zakresie rekomendacji refundacyjnych odnaleziono 1 ocenę francuskiego HAS i 3 trwające jeszcze w brytyjskim NICE, irlandzkim NCPE i niemieckim G-BA. We francuskiej rekomendacji refundacyjnej pozytywnej warunkowo komisja HAS ograniczyła refundację sparsentanu do populacji osób dorosłych z pierwotną IgAN z białkomoczem $\geq 1,0$ g/dobę wyłącznie po niewystarczającej odpowiedzi na standardowe leczenie zoptymalizowane przez inhibitor ACE lub ARB II. Zwrócono uwagę głównie na częściowo zaspokojoną potrzebę zdrowotną, ale również niejednorodne wyniki zmian eGFR w czasie, brak długoterminowych danych dotyczących stosowania dializ i przeszczepów nerek w celu potwierdzenia skuteczności ocenianego leku, brak udowodnionego wpływu na jakość życia, liczne interakcje z lekami ograniczającymi stosowanie sparsentanu oraz profil bezpieczeństwa obejmujący ryzyko dla wątroby i nerek.

1.7 Ocena niepewności wnioskowania

Niepewność metodyki materiału dowodowego

- W kontekście przewlekłej choroby jaką jest nefropatia IgA okres obserwacji pacjentów w badaniu (czas obserwacji: 110 tygodni) jest stosunkowo krótki i niewystarczający do pozyskania wyników skuteczności i bezpieczeństwa długotrwałego stosowania sparsentanu.
- Brak danych dotyczących jakości życia.
- Brak istotnych klinicznie punktów końcowych, a dostępne surowiki nie dokumentują pełnej kontroli choroby. Należy mieć jednak na uwadze, że zmniejszenie białkomoczu jest czynnikiem prognostycznym progresji choroby u pacjentów z IgAN, ponieważ świadczy o poprawie stanu zdrowia, a tym samym, jest celem terapeutycznym (wg Pac 2024).
- Brak możliwości oceny populacji pacjentów włączonych do badania pod względem stanu sprawności, chorób współistniejących czy historii leczenia.
- Średni wiek pacjentów w momencie włączenia do badania wynosił 46 lat, a w momencie diagnozy nefropatii IgA wyniósł 39,6 lat (39,0 lat dla grupy sparsentanu i 40,2 dla grupy irbesartanu), więc różnił się od średniego wieku zachorowań (zwykle między 20. a 30. r.ż.).
- Zarówno pierwszorzędowy, jak i wszystkie drugorzędowe punkty końcowe, które były oceniane statystycznie, mają charakter parametrów farmakodynamicznych, a nie są klinicznymi miarami korzyści dla pacjenta.
- Wyniki badania nie wykazują jasno, czy wpływ leczenia na białkomocz ma znaczenie kliniczne i utrzymuje się po zakończeniu badania (terapia prowadzona w sposób ciągły).
- Zastosowanie maksymalnej dawki irbesartanu u 95% pacjentów z ramienia kontrolnego (w porównaniu do innych badań – zgodnie z informacjami z EPAR Filspari - gdzie łącznie 50% pacjentów otrzymywało mniej niż 80% maksymalnej dawki tego leku) mogło doprowadzić do zmniejszenia różnicy w wielkości efektu leczenia sparsentanem vs. irbesartanem. Taka metodyka mogła wpłynąć na ograniczenie czułości badania w zakresie wykazania istotnego efektu renoprotekcyjnego
- Długoterminowe dane dotyczące bezpieczeństwa są ograniczone: zgodnie z wymogiem EMA, oceniany produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany, co umożliwi szybkie zidentyfikowanie nowych danych o bezpieczeństwie.

Przenoszalność wyników badania do warunków polskich (*transferability*)

- Badanie prowadzone było w Polsce w ośrodkach w Olsztynie, Łodzi, Krakowie, Wrocławiu i Warszawie.
- Rasa biała stanowiła 67% badanej populacji.

Niepewność dodatkowych danych

- Ze względu na niewystarczającą liczbę danych podana liczba pacjentów w skali roku jest oszacowaniem niedokładnym.
- Znaczna utrata pacjentów w badaniu (obejmowała ok.19% pacjentów: 28 w grupie interwencji i 48 w grupie kontrolnej; dodatkowo z 404 zrandomizowanych, pierwszej ocenie okresowej poddano 263 pacjentów – badanie wciąż trwa, więc dodatkowe dane mogły być niedostępne).

Niepewność założeń modelu farmakoekonomicznego

- Nie dotyczy.

Niepewność konstrukcji modelu farmakoekonomicznego

- Nie dotyczy.

Podsumowanie oceny niepewności wnioskowania

Zidentyfikowane niepewności dotyczące metodyki materiału dowodowego (krótki okres obserwacji, punkty końcowe mające charakter farmakodynamiczny) zwiększają niepewności wnioskowania o korzyściach klinicznych ocenianej technologii, a także uniemożliwiają przeprowadzenie wiarygodnego modelowania farmakoekonomicznego.

Wymienione ograniczenia mogą wpływać na niepewności oszacowań niniejszego opracowania.

2 PRZEDMIOT ANALIZY

2.1 Informacje podstawowe

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka, opakowanie	Filspari 200 mg tabletki powlekane; butelka, 30 tabletek, GTIN: brak Filspari 400 mg tabletki powlekane; butelka, 30 tabletek, GTIN: brak Filspari 400 mg tabletki powlekane; opakowanie zbiorcze, 90 tabletek (3 opakowania po 30 tabletek), GTIN: brak
Substancja czynna	sparsentan
Oceniane wskazanie	Produkt leczniczy Filspari jest wskazany do stosowania w leczeniu osób dorosłych z pierwotną nefropatią immunoglobulinową A (ang. <i>immunoglobulin A nephropathy</i> , IgAN) z wydalaniem białka z moczem w ilości $\geq 1,0$ g/dobę (lub ze stosunkiem stężenia białka do stężenia kreatyniny w moczu wynoszącym $\geq 0,75$ g/g. ICD-10: N02 - Nawracający i uporczywy krwimocz, ICD-11: MF8Y - Inne określone wyniki badań klinicznych próbek z układu moczowego Kod ORPHA:34145 Nefropatia immunoglobulinowa A
Pozostałe zarejestrowane wskazania	brak
Dawkowanie	Leczenie sparsentanem należy rozpocząć od dawki 200 mg raz na dobę przez 14 dni, a następnie zwiększyć ją do dawki podtrzymującej 400 mg raz na dobę, w zależności od tolerancji.
Droga podania	doustna
Mechanizm działania	Sparsentan jest podwójnym antagonistą receptora endoteliny i angiotensyny. Jest to pojedyncza cząsteczka, która funkcjonuje jako charakteryzujący się wysokim powinowactwem podwójnie działający antagonistą zarówno receptora ET _A , jak i AT ₁ . Endotelina 1, poprzez receptor ET _A , i angiotensyna II, poprzez receptor AT ₁ , pośredniczą w procesach prowadzących do progresji IgAN poprzez działania hemodynamiczne i proliferację komórek mezangialnych, zwiększoną ekspresję i aktywność mediatorów prozapalnych i profibrotycznych, uszkodzenie podocytów i stres oksydacyjny. Sparsentan hamuje aktywację zarówno receptora ET _A , jak receptora i AT ₁ , redukując w ten sposób białkomocz i spowalniając postęp choroby nerek.
Grupa ATC	Grupa farmakoterapeutyczna: leki działające na układ renina-angiotensyna, kod ATC: C09XX01
Status leku sierocego	tak; 19.10.2020 (EU/3/20/2345)
Warunki dopuszczenia do obrotu	Jest oznaczony symbolem czarnego trójkąta, co oznacza, że podlega dodatkowemu monitorowaniu. Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.
Data dopuszczenia do obrotu	19.04.2024 EU/1/23/1788/001 EU/1/23/1788/002 EU/1/23/1788/003
Podmiot odpowiedzialny	Vifor France 100–101 Terrasse Boieldieu Tour Franklin La Défense 8 92042 Paris La Défense Cedex Francja

Źródło: EPAR Filspari https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/filspari-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 13.06.2024] ChPL Filspari https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/filspari-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 13.06.2024 i 27.01.2025].

Sparsentan jest podwójnym antagonistą receptora endoteliny i angiotensyny II. Charakteryzuje się wysokim powinowactwem zarówno do receptora ET_A, jak i AT₁, hamując ich aktywację i redukując w ten sposób białkomocz i spowalniając progresję choroby nerek. Pozostałe opcje terapeutyczne stosowane we wnioskowanym wskazaniu mają odmienne od sparsentanu mechanizmy działania. Jednym z antagonistów receptora angiotensyny II jest losartan potasowy, który z uwagi na wysokie powinowactwo do receptora AT₁ ma podobny cel terapeutyczny i wskazany jest m.in. w leczeniu chorób nerek u pacjentów dorosłych z nadciśnieniem i cukrzycą typu 2 z białkomoczem $\geq 0,5$ g/dobę. Ponadto leki z grupy antagonistów receptora angiotensyny są jednymi z zalecanych opcji terapeutycznych w wytycznych klinicznych w leczeniu nefropatii IgA.

2.2 Szczegółowe warunki stosowania

2.2.1. Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą: celuloza mikrokryształiczna, laktoza, sól sodowa glikolanu skrobi (typ A), krzemionka koloidalna bezwodna, stearynian magnezu, alkohol poliwinylowy, makrogol, talk, tytanu dwutlenek (E171).
- Ciąża.
- Jednoczesne podawanie blokerów receptora angiotensyny (ang. *angiotensin receptor blocker*, ARB), antagonistów receptora endoteliny (ang. *endothelin receptor antagonist*, ERA) lub inhibitorów reniny.

UWAGI ANALITYKÓW:

Zgodnie z innymi informacjami zawartymi w ChPL Filspari, w opinii analityków Agencji przeciwwskazaniem do stosowania ocenianej technologii medycznej jest również:

- ciężkie zaburzenie czynności wątroby (klasa C według klasyfikacji Childa-Pugha); ponadto, nie należy rozpoczynać leczenia sparsentanem u pacjentów, u których aktywność AspAT/AlaT > 2 × GGN,
- ciężka choroba nerek (eGFR < 30 ml/min/1,73m²),
- dializa (sparsentan nie był badany u pacjentów poddawanych dializie),
- stężenie potasu w surowicy > 5,5 mmol/l,
- karmienie piersią,
- dziedziczna nietolerancja galaktozy, całkowity niedobór laktazy lub zespół złego wchłaniania glukozy - galaktozy.

Co więcej, ostrożność przy rozpoczynaniu leczenia sparsentanem należy zachować u pacjentów:

- po przeszczepieniu nerki,
- z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa B według klasyfikacji Childa-Pugha),
- w podeszłym wieku podczas zwiększania dawki podtrzymującej do 400 mg raz na dobę,
- z obustronnym zwężeniem tętnic nerkowych,
- z niewydolnością serca.

2.2.2. Diagnostyka

2.2.2.1 Diagnostyka przy kwalifikacji

Na podstawie informacji zawartych w ChPL Filspari diagnostyka przy kwalifikacji powinna obejmować:

- pomiar ciśnienia tętniczego,
- badania mające na celu wykrycie zaburzeń czynności nerek tj. stężenie kreatyniny w surowicy i potasu we krwi,
- badania mające na celu wykrycie zaburzeń czynności wątroby, tj. oznaczenie wartości enzymów wątrobowych (aminotransferazy asparaginianowej - AST, aminotransferazy alaninowej – ALT) i stężenie bilirubiny całkowitej w surowicy,
- badanie stężeń elektrolitów,
- test ciążowy.

UWAGI ANALITYKÓW

Zgodnie z informacjami zawartymi w kryteriach włączenia pacjentów do badania, w opinii Analityków diagnostyka przy kwalifikacji (do konsultacji z ekspertami klinicznymi) powinna obejmować biopsję nerki potwierdzającą badaniem histopatologicznym pierwotną nefropatię immunoglobulinową A oraz badanie moczu w celu określenia dobowego wydalania białka z moczem.

2.2.2.2 Monitorowanie

Zgodnie z informacjami zawartymi w ChPL Filspari u pacjentów należy monitorować:

- aktywność aminotransferaz i stężenie bilirubiny całkowitej w surowicy co trzy miesiące,

-
- stężenie potasu w surowicy,
 - ciśnienie tętnicze, stężenie potasu oraz czynność nerek (podczas stosowania sparsentanu w skojarzeniu z inhibitorami ACE, takimi jak enalapryl lub lizynopryl).

2.3 Podsumowanie przedmiotu analizy

Produkt leczniczy Filspari wskazany jest do stosowania w leczeniu osób dorosłych z pierwotną nefropatią immunoglobulinową A (ang. *immunoglobulin A nephropathy*, IgAN) z wydalaniem białka z moczem w ilości $\geq 1,0$ g/dobę (lub ze stosunkiem stężenia białka do stężenia kreatyniny w moczu wynoszącym $\geq 0,75$ g/g).

Substancją czynną leku jest sparsentan (kod ATC: C09XX01), który jest podwójnym antagonistą receptora endoteliny angiotensyny. Endotelina 1, poprzez receptor ET_A, i angiotensyna II, poprzez receptor AT₁, pośredniczą w procesach prowadzących do progresji IgAN poprzez działania hemodynamiczne i proliferację komórek mezangialnych, zwiększoną ekspresję i aktywność mediatorów prozapalnych i profibrotycznych, uszkodzenie podocytów i stres oksydacyjny. Sparsentan hamuje aktywację zarówno receptora ET_A, jak receptora AT₁, redukując w ten sposób białkomocz i spowalniając postęp choroby nerek.

Lek podaje się doustnie. Leczenie sparsentanem należy rozpocząć od dawki 200 mg raz na dobę przez 14 dni, a następnie zwiększyć ją do dawki podtrzymującej 400 mg raz na dobę, w zależności od tolerancji.

Filspari posiada status leku sierocgo. Został dopuszczony na terenie Unii Europejskiej 19.04.2024 r. Lek jest oznaczony symbolem czarnego trójkąta, czyli produktu podlegającego dalszemu, dodatkowemu monitorowaniu oraz wymaga przedkładania dodatkowych okresowych raportów o bezpieczeństwie jego stosowania.

3 OCENA NIEZASPOKOJONEJ POTRZEBY ZDROWOTNEJ

Celem tej części opracowania jest przedstawienie kontekstu zastosowania nowej technologii. Istotnym elementem jest zdefiniowanie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej, która mierzona jest skutecznością dotychczas stosowanego postępowania w odniesieniu do sytuacji zdrowotnej populacji generalnej.

Ocena potrzeb zdrowotnych, w tym ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej obejmuje charakterystykę choroby, włączając ocenę konsekwencji zdrowotnych, skutki ich nieleczenia oraz efekty podjętych działań terapeutycznych, ocenę populacji docelowej (w tym ocenę indywidualnych i społecznych potrzeb zdrowotnych oraz ocenę wielkości populacji docelowej w celu określenia m. in. skali potrzeb zdrowotnych oraz oszacowania kosztów terapii), a także ocenę dostępności alternatywnych technologii medycznych.

3.1 Zdefiniowanie stanu klinicznego

3.1.1 Problem zdrowotny - Informacje ogólne¹

ICD-10: N02 - Nawracający i uporczywy krwimocz;

ICD-11: MF8Y - Inne określone wyniki badań klinicznych próbek z układu moczowego

Kod ORPHA: 34145 Nefropatia immunoglobulinowa A

Nefropatia immunoglobulinowa A (ang. *immunoglobulin A nephropathy*, IgAN) sklasyfikowana jako rzadka choroba nerek, jest poważną, postępującą i ograniczającą życie chorobą o złym rokowaniu i wysokiej niezaspokojonej potrzebie medycznej. IgAN jest formą kłębuszkowego zapalenia nerek (ang. *glomerulonephritis*, GN) diagnozowaną na podstawie biopsji nerki. Charakteryzuje się występowaniem złogów immunologicznych, głównie zawierających polimeryczną immunoglobulinę A, w mezangium kłębuszków nerkowych. Powodują one kaskadę zdarzeń obejmujących proliferację komórek mezangialnych, syntezę macierzy zewnątrzkomórkowej i nadmierną produkcję cytokin zapalnych, co skutkuje uszkodzeniem bariery filtracji kłębuszkowej, białkomoczem, krwimoczem i zmniejszonym współczynnikiem filtracji kłębuszkowej. Utrzymujący się białkomocz, który powoduje uszkodzenie komórek kanalików, zapalenie cewkowo-śródmiąższowe, zwłóknienie i bliznowacenie, jest najsilniejszym czynnikiem prognostycznym przyszłej niewydolności nerek u pacjentów z IgAN.

IgAN można sklasyfikować jako pierwotną (idiopatyczną) lub wtórną do innych chorób, takich jak zapalenie naczyń IgA, marskość wątroby, choroby autoimmunologiczne, przewlekłe infekcje i nowotwory. Nie ma specyficznych cech histologicznych w biopsji nerki, które różnicowałyby pierwotną i wtórną IgAN. U pacjentów z wtórną IgAN zwykle występuje nadciśnienie tętnicze, krwimocz z białkomoczem oraz przewlekłe, powoli postępujące uszkodzenie nerek.

Od 40% do 50% pacjentów ma jeden lub więcej nawracających epizodów widocznego krwimocz, zwykle po infekcji górnych dróg oddechowych. U mniej niż 10% pacjentów występuje zespół nerczycowy lub ostra, szybko postępująca postać GN, a w rzadkich przypadkach może wystąpić nadciśnienie złośliwe. U pozostałej części pacjentów (30% do 40%) występuje uporczywy białkomocz, któremu towarzyszy mikroskopowy krwimocz, który można wykryć podczas rutynowego badania.

W IgAN do 40% pacjentów przechodzi do schyłkowej niewydolności nerek (ang. *end-stage kidney disease*, ESKD) w ciągu 10 do 20 lat od rozpoznania. Choroba może wystąpić w każdym wieku, natomiast większość pacjentów jest diagnozowana między 20 a 30 rokiem życia. Pacjenci wymagają dializ lub przeszczepu nerki.

W Polsce nefropatia immunoglobulinowa A stanowi 10–25% wszystkich przypadków pierwotnego kłębuszkowego zapalenia nerek².

W Unii Europejskiej (UE) istnieje ograniczona liczba zatwierdzonych metod leczenia IgAN. Obecna strategia leczenia ma na celu zapobieganie lub opóźnianie ESKD. Głównym klinicznym czynnikiem prognostycznym progresji choroby u pacjentów z IgAN jest białkomocz. Standardowe leczenie pacjentów z IgAN obejmuje inhibitory układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAAS) (inhibitory konwertazy angiotensyny [ang. *angiotensyn-converting enzyme inhibitors*, ACEI] lub blokery receptora angiotensyny II [ang. *angiotensin II receptor blockers*, ARB]) w celu zmniejszenia białkomocz i kontroli ciśnienia krwi, wraz z interwencjami wspomagającymi, takimi jak modyfikacja diety i stylu życia. U pacjentów z utrzymującym się białkomoczem >1 g/dobę pomimo maksymalnego leczenia ACEI/ARB, u których istnieje ryzyko progresji do ESKD można rozważyć leczenie glikokortykosteroidami. U pacjentów, u których występuje zespół nerczycowy (szczególnie dla

¹ EPAR Filspari https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/filspari-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 13.06.2024]

² <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.14.3.1.4>. [dostęp: 13.06.2024].

pacjentów z zespołem nerczycowym opornym na steroidy lub steroidozależnym) opcją leczenia może być cyklosporyna. Do leczenia pierwotnej IgAN u dorosłych zagrożonych szybką progresją choroby ze stosunkiem białka w moczu do kreatyniny $\geq 1,5$ g/g w UE zatwierdzony jest budezonid (Kinpeygo).

3.2 Przegląd wytycznych praktyki klinicznej

Przeprowadzono wolnotekstowe wyszukiwanie wytycznych i rekomendacji dotyczących leczenia nefropatii IgA (IgAN) w wyszukiwarce PubMed oraz Microsoft Edge z wykorzystaniem haseł: *"immunoglobulin A nephropathy guidelines/ recommendations"*. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 13.06.2024 r. i zaktualizowano 27.01.2025 r. Odnaleziono 2 dokumenty wytycznych: KDIGO 2021 (organizacja opracowująca i wdrażająca oparte na dowodach wytyczne praktyki klinicznej w chorobach nerek) oraz Pac 2021. Dokument Pac 2021 jest swoistym tłumaczeniem na język polski odnalezionych międzynarodowych wytycznych (KDIGO). Wytyczne KDIGO z 2021 roku poddane są obecnie aktualizacji – prace trwają, dostępna jest wersja robocza dokumentu, jednak do momentu zakończenia prac nad raportem nie opublikowano oficjalnej wersji wytycznych. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej ma na celu zidentyfikowanie zalecanych interwencji w ocenianym wskazaniu u pacjentów dorosłych, tj. pierwotnej nefropatii immunoglobulinowej A z wydalaniem białka z moczem w ilości $\geq 1,0$ g/dobę (lub ze stosunkiem stężenia białka do stężenia kreatyniny w moczu wynoszącym $\geq 0,75$ g/g). Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli, znajdującej się w załączniku 11.2.

Podsumowanie

Wytyczne KDIGO 2021 oraz ich polska adaptacja Pac 2021 wskazują, że postępowanie w IgAN powinno skupiać się na wielokierunkowym zoptymalizowanym leczeniu wspomagającym, w tym: maksymalnej dopuszczalnej lub tolerowanej dawce blokady układu RAS (lekami pierwszego wyboru są inhibitory konwertazy angiotensyny (ACEI) lub blokery receptora angiotensynowego (ARB)), kontroli ciśnienia tętniczego, minimalizacji ryzyka sercowo-naczyniowego, prowadzeniu zdrowego trybu życia (stosowanie się do zaleceń dietetycznych, niepalenie tytoniu, utrzymywanie właściwej masy ciała i podejmowanie aktywności fizycznej).

W razie utrzymywania się białkomoczu $> 0,75 - 1$ g/d pomimo stosowania zoptymalizowanego leczenia wspomagającego przez ≥ 90 dni, co się wiąże z dużym ryzykiem postępującej utraty czynności nerek, powinno się rozważyć 6-miesięczne leczenie glikokortykosteroidami (GKS) lub najlepiej udział w badaniu klinicznym. Do najczęstszych glikokortykosteroidów należą metyloprednizolon oraz prednizon.

Wytyczne wskazały również na kilka substancji, które w momencie spisania wytycznych były w fazie badań wśród chorych z grupy zwiększonego ryzyka, m.in. inhibitory kotransportera sodowo-glukozowego typu 2 (SGLT2), sparsentan, atrasentan, hydroksychlorochinę, które mogą w przyszłości zoptymalizować leczenie wspomagające oraz leki bardziej swoiste – np. dojelitowy preparat budezonidu, inhibitory układu dopełniacza, terapie celowane na limfocyty B. Oceniana technologia jest wymieniona w wytycznych jako eksperymentalna dla chorych z grupy zwiększonego ryzyka – wytyczne były opublikowane przed rejestracją leku Filspari. W momencie zakończenia prac nad raportem odnaleziono informację, że wytyczne KDIGO są aktualizowane – oczekiwana jest wersja ostateczna wytycznych.

Wnioski

Odnalezione wytyczne, jako opcje leczenia dla dorosłych pacjentów z IgAN z utrzymującym się wydalaniem białka do 1 g/dobę pomimo stosowania leczenia wspomagającego (tzn. maksymalna dopuszczalna lub tolerowana dawka blokady układu RAS (ACEi lub ARB), kontrola ciśnienia tętniczego) przez co najmniej 90 dni wskazują na 6-miesięczną terapię glikokortykosteroidami (metyloprednizolon, prednizon) lub udział w badaniu klinicznym. Nie ma odrębnych wytycznych dla pacjentów z wydalaniem białka w moczu powyżej 1 g/ dobę. Wytyczne wspominają dodatkowo o substancjach, które w momencie opracowywania wytycznych były w fazie badań u osób z grupy zwiększonego ryzyka, tj. w leczeniu wspomagającym: inhibitory kotransportera sodowo - glukozowego typu 2 (SGLT2), sparsentan, atrasentan, hydroksychlorochina oraz leki bardziej swoiste: np. dojelitowy preparat budezonidu, inhibitory układu dopełniacza, terapie celowane na limfocyty B.

3.3 Przegląd wcześniejszych ocen AOTMiT

W wyniku przeszukiwania wcześniejszych ocen AOTMiT dotyczących nefropatii immunoglobulinowej A (nefropatii IgA/ IgAN) zidentyfikowano następujące rekomendacje Prezesa AOTMiT i stanowiska Rady Przejrzystości (Tabela 2).

Produkt leczniczy Filspari i substancja czynna sparsentan nie były wcześniej przedmiotem oceny AOTMiT. Odnaleziono jednak inne substancje stosowane w leczeniu pacjentów z nefropatią IgA: m.in. substancję, która wskazywana jest w wytycznych, tj. budezonid, która pojawiła się na liście ocenianych produktów leczniczych o wysokim poziomie innowacyjności, jednak nie znalazła się ona w wykazie TLI z roku 2023 zatwierdzonym przez Prezesa Agencji. Odnaleziono również substancję czynną mykofenolan mofetylu, która otrzymała pozytywną rekomendację RP o kontynuacji refundacji we wskazaniach innych niż ujęte w ChPL, tj. m.in. nefropatii IgA. Podczas wyszukiwania odnaleziono jeszcze inną substancję – azathioprinum – we wskazaniu: nefropatia IgA, jednak dotyczyła populacji dzieci do 18 roku życia, więc odstąpiono od jej opisu.

Tabela 2. Rekomendacje Agencji dotyczące wskazania: nefropatia immunoglobulinowa A (ICD-10: N02, N02.8) obejmującego populację osób dorosłych w ocenianym wskazaniu

Nr zlecenia	Dokument i data wydania	Wskazanie	Źródło	Stanowiska RP oraz Rekomendacje AOTMiT
budezonid				
Wykaz TLI 2023	15.03.2023	Kinpeygo (budezonid) w leczeniu pierwotnej nefropatii IgA (IgAN) u osób dorosłych, u których istnieje ryzyko szybkiej progresji choroby, a stosunek stężenia białka do kreatyniny w moczu (UPCR) wynosi $\geq 1,5$ g/gram	Link	Kinpeygo (budezonid) w ocenianym wskazaniu znajdował się na liście technologii lekowych zakwalifikowanych do oceny, jednak nie znalazł się na liście leków o wysokim poziomie innowacyjności z roku 2023.
101/2024	SRP nr 86/2024 z dn. 25.08.2024 r.	w ramach nowego programu lekowego: „Leczenie pacjentów z pierwotną nefropatią IgA (ICD-10: N02.8)”	Link	Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Kinpeygo (budesonidum), kaps. O zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde, 4 mg, 120 szt., GTIN: 04011548044179, w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z pierwotną nefropatią IgA (ICD-10: N02.8)”.
	RPA nr 89/2024 z dn. 26.08.2024 r.	w ramach nowego programu lekowego: „Leczenie pacjentów z pierwotną nefropatią IgA (ICD-10: N02.8)”	Link	Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Kinpeygo (budezonid) w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z pierwotną nefropatią IgA (ICD 10: N02.8)”.
mycophenolas mofetil				
035/2016	ORP AOTMiT nr 31/2016 z dn. 25.01.2016 r.	Inne niż określone w ChPL, tj. (...) nefropatia IgA	Link	RP uważa za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych zawierających substancję czynną mycophenolas mofetil we wskazaniach innych niż określone w ChPL, tj. m.in. nefropatia IgA, (...). „Rada Przejrzystości w 2013 r. pozytywnie zaopiniowała finansowanie produktów leczniczych zawierających substancję czynną mycophenolan mofetylu w zakresie w/w wskazań pozarejestacyjnych, z wyjątkiem steroidopornego zespołu nerczycowego. W większości wnioskowanych wskazań, zróżnicowanej siły dowody naukowe, opinia eksperta klinicznego oraz rekomendacje międzynarodowe, nadal wskazują na korzyści ze stosowania mykofenolanu mofetylu w przypadku nieskuteczności lub przeciwwskazań do stosowania innych leków immunosupresyjnych. Profil bezpieczeństwa leku jest akceptowalny, jednak należy zachować szczególną ostrożność u dzieci (...) oraz u kobiet w ciąży (...).”
035/2016	ORP AOTMiT nr 343/2018 z dn. 20.12.2018 r.	Inne niż ujęte w ChPL, tj. (...) nefropatia IgA, (...).	Link	RP uważa za zasadne kontynuację refundacji produktów leczniczych zawierających substancję czynną mycophenolas mofetil we wskazaniach innych niż ujęte w ChPL, tj. (...) nefropatia IgA, (...). Mykofenolan mofetylu jest stosowany w praktyce klinicznej we wszystkich wymienionych wskazaniach. W poprzednim raporcie (AOTMiT-OT-434-56/2015) zostały odnalezione pozytywne rekomendacje dot. (...) nefropatii IgA, (...).

035/2016	ORP AOTMiT nr 170/2021 z dn. 15.11.2021 r.	Inne niż określone w ChPL	Link	RP uważa za zasadną kontynuację refundacji leków zawierających substancję czynną mycophenolas mofetil we wskazaniach pozarejestacyjnych; (...) nefropatia IgA, (...). „W nefropatii IgA MMF może być alternatywą dla glikokortykosteroidów (GSK) lub może być stosowany, gdy choroba postępuje, pomimo leczenia GSK.” „Podsumowując odnalezione opracowania wtórne i pierwotne sugerują, że MMF jest terapią skuteczną i bezpieczną w leczeniu: (...) nefropatii IgA, (...)”
----------	---	---------------------------	----------------------	---

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Podsumowanie:

Produkt leczniczy Filspari i substancja czynna sparsentan nie były wcześniej przedmiotem oceny AOTMiT. Odnaleziono dwie inne substancje: budezonid oraz mykofenolan mofetylu. Budezonid (Kinpeygo) nie znalazł się w wykazie TLI 2023 oraz uzyskał negatywną rekomendację zarówno Rady Przejrzystości, jak i Prezesa Agencji w 2024 r. Zwrócono uwagę na niepewności dotyczące skuteczności technologii Kinpeygo, a także znaczny wpływ refundacji na budżet płatnika. Z kolei mykofenolan mofetylu uzyskał pozytywną opinię RP dot. kontynuacji refundacji produktów leczniczych zawierających tę substancję we wskazaniach innych niż ujęte w ChPL, m.in. nefropatii IgA. Rada Przejrzystości uznała, że „MMF w nefropatii IgA może być alternatywą dla glikokortykosteroidów (GSK) lub może być stosowany, gdy choroba postępuje, pomimo leczenia GSK.”; ponadto „podsumowując odnalezione opracowania wtórne i pierwotne sugerują, że MMF jest terapią skuteczną i bezpieczną w leczeniu: (...) nefropatii IgA, (...)” Warto nadmienić, że MMF nie jest zalecany przez wytyczne kliniczne do stosowania w populacji innej niż chińska.

3.4 Analiza dostępności opcji terapeutycznych w Polsce

Opcje terapeutyczne stosowane w ocenianym wskazaniu określono na podstawie EPAR, odnalezionych wytycznych klinicznych i badań klinicznych włączonych do analizy w ramach przeglądu systematycznego.

Analizę dostępności opcji terapeutycznych przeprowadzono w oparciu o aktualnie obowiązujące obwieszczenie Ministra Zdrowia, w którym identyfikowane jest wskazanie oraz refundowane opcje terapeutyczne. Ponadto sprawdzono dostępność opcji niepodlegających przepisom ustawy refundacyjnej lub nieobjętych refundacją.

3.4.1. Przegląd opcji terapeutycznych finansowanych w Polsce w mechanizmach refundacyjnych

Opcje terapeutyczne stosowane w ocenianym wskazaniu stanowią:

- wg EPAR:
 - inhibitory konwertazy angiotensyny (ACEI),
 - blokery receptora angiotensyny II (ARB),
 - glikokortykosteroidy (GKS),
 - cyklosporyna,
 - budezonid,
- wg odnalezionych wytycznych klinicznych:
 - inhibitory konwertazy angiotensyny (ang. angiotensin-converting enzyme inhibitors, ACEI),
 - blokery receptora angiotensyny II [ang. angiotensin II receptor blockers, ARB],
 - glikokortykosteroidy (metyloprednizolon oraz prednizon),
- wg badań klinicznych włączonych do analizy w ramach przeglądu systematycznego: irbesartan.

Spośród ww. opcji terapeutycznych wg Obwieszczenia Ministra Zdrowia³ z dnia 18 grudnia 2024 r. we wskazaniu: nefropatia immunoglobulinowa A refundowane są następujące substancje czynne:

- w refundacji aptecznej:
 - mykofenolan mofetylu (niewymieniony w EPAR, ponadto odnalezione wytyczne kliniczne nie rekomendują go w leczeniu populacji innej niż chińska);

³ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2025 r. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-18-grudnia-2024-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-stycznia-2025-r> [dostęp: 27.01.2025].

- w ramach programu lekowego: brak;
- w ramach chemioterapii: brak.

Spośród substancji rekomendowanych w ocenianym wskazaniu według wytycznych klinicznych odnotowano te, które w Polsce są finansowane - jednak dla pacjentów z odmiennym rozpoznaniem. Są to dostępne w ramach refundacji aptecznej:

- Inhibitory konwertazy angiotensyny – produkty jednoskładnikowe i złożone (grupa limitowa 44.0):
 - ramipryl (leczenie chorób nerek: początkowe stadium glomerulopatii, jawna glomerulopatia cukrzycowa oraz o innej etiologii niż cukrzycowa),
 - lizynopryl dwuwodny (nerkowe powikłania cukrzycy),
 - benazepryl chlorowodoru (postępująca przewlekła niewydolność nerek),
- Antagoniści angiotensyny II – grupa limitowa 45.0:
 - Losartan potasowy (leczenie chorób nerek u pacjentów dorosłych z nadciśnieniem i cukrzycą typu 2 z białkomoczem $\geq 0,5$ g/dobę),
- Kortykosteroidy do stosowania ogólnego – glikokortykoidy do podawania doustnego – grupa limitowa 81.2:
 - Prednizolon (zespół nerczycowy, submikroskopowe/ rozplemowe zewnątrzwołścińskowe kłębuszkowe zapalenie nerek)
 - Metylprednizolon (obrzęki: w celu wywołania diurezy albo remisji proteinurii w zespole nerczycowym)

PODSUMOWANIE:

Spośród wymienionych w wytycznych klinicznych i EPAR Filspari opcji terapeutycznych w Polsce aktualnie we wskazaniu: nefropatia immunoglobulinowa A nie są refundowane żadne z nich. Odnaleziono jedną substancję – mykofenolan mofetylu - dostępną w ramach refundacji aptecznej w tym wskazaniu, jednak nie rekomendowaną do stosowania w populacjach innych niż chińska przez żadne z odnalezionych dokumentów. W innych wskazaniach, nieobejmujących przedmiotowej populacji pacjentów, finansowane w ramach refundacji aptecznej są następujące substancje czynne: inhibitory konwertazy angiotensyny (ramipryl, lizynopryl, benazepryl), antagoniści angiotensyny II (losartan potasowy) oraz kortykosteroidy do stosowania ogólnego (prednizolon i metylprednizolon). Ze względu na zakres odstąpiono od szczegółowej analizy innych leków stosowanych objawowo przy IgAN (np. leki przeciw nadciśnieniu, moczopędne, leki w niewydolności nerek itp.)

UWAGI ANALITYKÓW:

Na podstawie analizy dostępnych wytycznych praktyki klinicznej oraz opcji refundowanych dostępnych w Polsce analitycy AOTMiT wyłonili substancję czynną – losartan potasowy – jako opcję terapeutyczną dla przedmiotowej populacji pacjentów. Z uwagi na fakt, że oceniana technologia jest podwójnym antagonistą receptora endoteliny angiotensyny, a losartan należy do grupy antagonistów angiotensyny II uznano, że mają one podobny cel terapeutyczny. Ponadto w głównym badaniu rejestracyjnym produktu leczniczego Filspari komparatorem był irbesartan, który, podobnie jak losartan, należy do antagonistów angiotensyny II. Biorąc pod uwagę wszystkie wyżej opisane aspekty oraz relatywnie niski koszt preparatu, zdecydowano się na dobór losartanu jako komparatora dla sparsentanu, który w warunkach polskich wydaje się być najbardziej odpowiedni i dodatkowo jest refundowany w leczeniu chorób nerek u pacjentów dorosłych z nadciśnieniem i cukrzycą typu 2 z białkomoczem $\geq 0,5$ g/dobę (wg Obwieszczenia MZ z dn. 18.12.2024 r.). W związku z powyższym odstąpiono od szczegółowej analizy innych leków stosowanych objawowo przy IgAN (np. leki przeciw nadciśnieniu, moczopędne, leki w niewydolności nerek itp.).

3.5 Opinie ekspertów klinicznych / organizacji pacjenckich

Wystąpiono o opinię do 2 ekspertów klinicznych i 1 stowarzyszenia pacjentów. Otrzymano 2 odpowiedzi (od Konsultanta Wojewódzkiego dr hab. n. med. Tomasza Porażko oraz organizacji pacjentów Moje Nerki), które szczegółowo przedstawiono w załączniku 11.3. Poniżej przedstawiono podsumowanie otrzymanych informacji oraz wyszczególnienie najważniejszych wniosków.

Podsumowanie

Ekspert kliniczny wskazuje, że głównym problemem w zakresie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej w przedmiotowym wskazaniu jest mała liczba opcji terapeutycznych, brak wiodącej metody leczenia o istotnej skuteczności oraz duży profil działań niepożądanych terapii najbardziej skutecznej – sterydoterapii, a także istotny odsetek chorych, u których dochodzi do progresji choroby nerek do stadium wymagającego leczenia nerkozastępczego.

Według Prezesa Zarządu Ogólnopolskiego Stowarzyszenia Moje Nerki OSMN, wszystkie wymienione w formularzu skutki choroby (tj. objawy, utrata zdolności do pracy, utrata pewności siebie przy wychodzeniu z domu, niezdolność do prowadzenia pojazdów, wykluczenie społeczne, skutki emocjonalne i psychologiczne, tj. strach, niepokój, niepewność, samotność/izolacja, czynności, które pacjenci uważają za trudne lub niewykonalne, wsparcie wymagane do codziennego życia (fizyczne lub emocjonalne)) dotyczą chorych na pierwotną nefropatię immunoglobulinową A. Zaznaczono również, że choroba w równym stopniu dotyka mężczyzn, jak i kobiety w różnym wieku. Ponadto, każda forma opóźnienia konieczności dializ i leczenia nerkozastępczego jest dla nich wielką nadzieją na „normalne” życie.

3.6 Niezaspokojona potrzeba zdrowotna

Do przedstawienia wpływu choroby na jakość życia pacjenta wykorzystano wagi niesprawności GBD (ang. *Global Burden of Disease*). W związku z brakiem wag niesprawności dla ocenianego wskazania, wybrano dwa zbliżone objawy charakteryzujące nefropatię immunoglobulinową A o niskiej (*Przewlekła choroba nerek w stadium 3 i łagodna niedokrwistość spowodowana kłębuszkowym zapaleniem nerek*) i wysokiej (*Schyłkowa niewydolność nerek poddawana dializom i ciężka niedokrwistość spowodowana kłębuszkowym zapaleniem nerek*) wadze niesprawności.

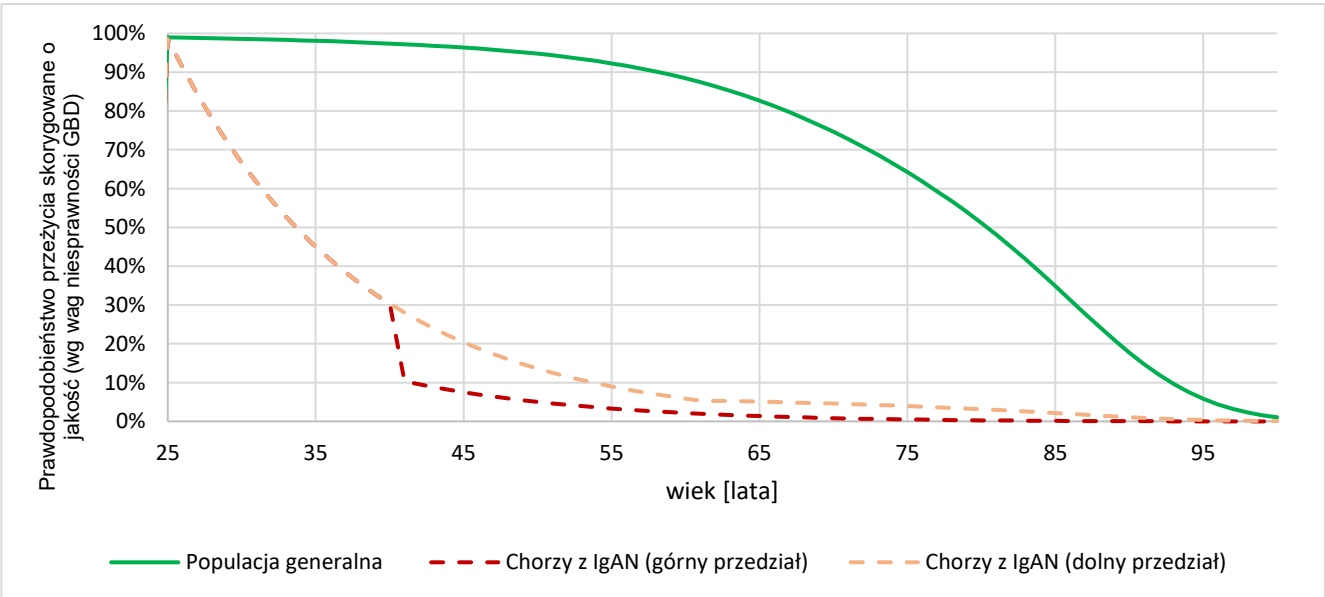
Tabela 3. Wagi niesprawności

Stopień ciężkości choroby	Opis stanu zdrowia	Waga niesprawności
Przewlekła choroba nerek w stadium 3 i łagodna niedokrwistość spowodowana kłębuszkowym zapaleniem nerek	Anemia, łagodna	0,004 (0,001-0,008)
Schyłkowa niewydolność nerek poddawana dializom i ciężka niedokrwistość spowodowana kłębuszkowym zapaleniem nerek	Schyłkowa niewydolność nerek, dializy i ciężka niedokrwistość	0,633 (0,462-0,781)

Źródło: <https://ghdx.healthdata.org/record/ihme-data/gbd-2019-disability-weights> [dostęp: 13.08.2024].

Zgodnie z EPAR Filspari choroba może wystąpić w każdym wieku, natomiast większość pacjentów jest diagnozowana między 20 a 30 rokiem życia. Z tego względu przyjęto 25 r.ż. jako wiek rozpoczęcia choroby. Ponadto, do schyłkowej niewydolności nerek (ang. *end-stage kidney disease*, ESKD) może dojść w ciągu 10 do 20 lat od rozpoznania (średnia: 15 lat od diagnozy). Z tego względu przyjęta waga niesprawności dotycząca ESKD została uwzględniona dopiero od 40 r.ż. pacjentów. Zgodnie z analizą *Pitcher et al.* założono, że mediana przeżycia wynosi 8,95 roku (średnia z 4 populacji wyodrębnionych w badaniu).

Na poniższym wykresie zestawiono krzywe dla obu wag niesprawności w porównaniu do populacji generalnej.



Wykres 1. Wykres prawdopodobieństwa przeżycia skorygowanego o jakość (wg wag niesprawności GBD).

Źródło: opracowanie własne AOTMiT.

Z uwagi na zidentyfikowanie istotnych ograniczeń oraz postawieniu wielu założeń powyższy wykres należy interpretować z dużą ostrożnością.

3.7 Podsumowanie oceny niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

Nefropatia immunoglobulinowa A (IgAN) sklasyfikowana jako rzadka choroba nerek, jest poważną, postępującą i ograniczającą życie chorobą o złym rokowaniu i wysokiej niezaspokojonej potrzebie medycznej. IgAN jest formą kłębuszkowego zapalenia nerek, diagnozowaną na podstawie biopsji nerki. Charakteryzuje się występowaniem złogów immunologicznych, które powodują m.in. proliferację komórek mezangialnych, syntezę macierzy zewnątrzkomórkowej i nadmierną produkcję cytokin zapalnych, co skutkuje uszkodzeniem bariery filtracji kłębuszkowej, białkomoczem, krwiomoczem i zmniejszonym współczynnikiem filtracji kłębuszkowej. Utrzymujący się białkomocz, który powoduje uszkodzenie komórek kanalików, zapalenie cewkowo-śródmiąższowe, zwłóknienie i bliznowacenie, jest najsilniejszym czynnikiem prognostycznym przyszłej niewydolności nerek u pacjentów z IgAN.

W IgAN do 40% pacjentów przechodzi do schyłkowej niewydolności nerek (ang. *end-stage kidney disease*, ESKD) w ciągu 10 do 20 lat od rozpoznania. Choroba może wystąpić w każdym wieku, natomiast większość pacjentów jest diagnozowana między 20 a 30 rokiem życia. Pacjenci wymagają dializ lub przeszczepu nerki.

Odnalezione wytyczne, jako opcje leczenia dla dorosłych pacjentów z IgAN z utrzymującym się wydalaniem białka do 1 g/dobę pomimo stosowania leczenia wspomagającego (tzn. maksymalna dopuszczalna lub tolerowana dawka blokady układu renina-angiotensyna-aldosteron [inhibitory konwertazy angiotensyny lub blokery receptora angiotensynowego], kontrola ciśnienia tętniczego, minimalizacja ryzyka sercowo-naczyniowego, prowadzenie zdrowego trybu życia) przez co najmniej 90 dni wskazują na 6-miesięczną terapię glikokortykosteroidami (metyloprednizolon, prednizon) lub udział w badaniu klinicznym. Nie ma odrębnych wytycznych dla pacjentów z wydalaniem białka w moczu powyżej 1 g/ dobę. Wytyczne wspominają dodatkowo o substancjach, które w momencie opracowywania wytycznych były w fazie badań u osób z grupy zwiększonego ryzyka, tj. w leczeniu wspomagającym: inhibitory kotransportera sodowo-glukozowego typu 2 (SGLT2), sparsentan, atrasentan, hydroksychlorochina oraz leki bardziej swoiste: np. dojelitowy preparat budezonidu, inhibitory układu dopełniacza, terapie celowane na limfocyty B. Oceniana technologia jest wymieniona w wytycznych jako eksperymentalna dla chorych z grupy zwiększonego ryzyka – wytyczne były opublikowane przed rejestracją leku Filspari.

W Polsce aktualnie we wskazaniu: nefropatia immunoglobulinowa A refundowany jest jedynie mykofenolan mofetylu, choć wytyczne kliniczne KDIGO 2021 nie rekomendują jego zastosowania w leczeniu populacji innej niż chińska. W innych wskazaniach, nieobejmujących, lecz zbliżonych do przedmiotowej populacji pacjentów, w ramach refundacji aptecznej refundowane są: inhibitory konwertazy angiotensyny (m.in. ramipryl, lizynopryl dwuwodny, benazepryl chlorowodoru), antagoniści angiotensyny II (losartan potasowy), kortykosteroidy do stosowania ogólnego – glikokortykoidy do podawania doustnego (prednizon, metyloprednizolon).

Produkt leczniczy Filspari i substancja czynna sparsentan nie były wcześniej przedmiotem oceny AOTMiT. Odnaleziono dwie inne substancje: budezonid oraz mykofenolan mofetylu. Budezonid (Kinpeygo) nie znalazł się w wykazie TLI 2023 oraz uzyskał negatywną rekomendację zarówno Rady Przejrzystości, jak i Prezesa Agencji w 2024 r. Zwrócono uwagę na niepewności dotyczące skuteczności technologii Kinpeygo, a także znaczny wpływ refundacji na budżet płatnika. Z kolei mykofenolan mofetylu uzyskał pozytywną opinię RP dot. kontynuacji refundacji produktów leczniczych zawierających tę substancję we wskazaniach innych niż ujęte w ChPL, m.in. nefropatii IgA. Rada Przejrzystości uznała, że „MMF w nefropatii IgA może być alternatywą dla glikokortykosteroidów (GSK) lub może być stosowany, gdy choroba postępuje, pomimo leczenia GSK.”; ponadto „podsumowując odnalezione opracowania wtórne i pierwotne sugerują, że MMF jest terapią skuteczną i bezpieczną w leczeniu: (...) nefropatii IgA, (...)” Warto nadmienić, że MMF nie jest zalecany przez wytyczne kliniczne do stosowania w populacji innej niż chińska.

Na podstawie analizy dostępnych wytycznych praktyki klinicznej oraz opcji refundowanych dostępnych w Polsce analitycy AOTMiT wyłonili substancję czynną – losartan potasowy – jako opcję terapeutyczną dla przedmiotowej populacji pacjentów. Z uwagi na fakt, że oceniana technologia jest podwójnym antagonistą receptora endoteliny angiotensyny, a losartan należy do grupy antagonistów angiotensyny II uznano, że mają one podobny cel terapeutyczny. Ponadto w głównym badaniu rejestracyjnym produktu leczniczego Filspari komparatorem był irbesartan, który, podobnie jak losartan, należy do antagonistów angiotensyny II. Biorąc pod uwagę wszystkie wyżej opisane aspekty oraz relatywnie niski koszt preparatu, zdecydowano się na dobór losartanu jako komparatora dla sparsentanu, który w warunkach polskich wydaje się być najbardziej odpowiedni i dodatkowo jest refundowany w leczeniu chorób nerek u pacjentów dorosłych z nadciśnieniem i cukrzycą typu 2 z białkomoczem $\geq 0,5$ g/dobę (wg Obwieszczenia MZ z dn. 18.12.2024 r.). W związku z powyższym odstąpiono od szczegółowej analizy innych leków stosowanych objawowo przy IgAN (np. leki przeciw nadciśnieniu, moczopędne, leki w niewydolności nerek itp.).

4 WIELKOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ

4.1 Szacowanie wielkości populacji

4.1.1. Opis metodyki

Nefropatia IgA należy do chorób rzadkich. Ze względu na brak rejestru chorób rzadkich w Polsce, wielkość populacji docelowej oszacowano na podstawie danych literaturowych oraz danych statystycznych liczby ludności w Polsce.

Według dostępnych źródeł, zapadalność dla wnioskowanego wskazania wynosi 0,76/100 tys., a chorobowość punktowa – 2,53/10 tys.⁴ W tabeli poniżej przedstawiono dane dotyczące liczby ludności w Polsce w latach 2021, 2022 i 2023.

Tabela 4. Liczba ludności w Polsce w latach

Rok	2020	2021	2022	2023
Liczba ludności [tysiące]	38 089	37 908	37 766,3	37 636,5

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie danych GUS: <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/roczniki-statystyczne/roczniki-statystyczne/rocznik-demograficzny-2023,3,17.html> [dostęp 26.06.2024] oraz <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/ludnosc/ludnosc-stan-i-struktura-ludnosci-oraz-ruch-naturalny-w-przekroju-terytorialnym-w-2023-r-stan-w-dniu-31-12,6,36.html> [dostęp: 26.06.2024].

Tabela 5. Liczba nowych zachorowań na IgAN w kolejnych latach

Rok	2020	2021	2022	2023
Liczba chorych*	289	288	287	286

*przybliżenie do jedności

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie <https://www.orpha.net/en/disease/detail/34145?name=IgA%20nephropathy&mode=name> [dostęp: 26.06.2023].

Ponadto, zgodnie z EPAR Filspari u 30% do 40% pacjentów z IgAN występuje uporczywy białkomocz, któremu towarzyszy mikroskopowy krwiomocz. I to ta grupa jest docelową populacją pacjentów leczonych sparsentanem⁵. Przyjęto więc założenie, że średnio 35% pacjentów chorych na nefropatię IgA będzie kwalifikowało się do leczenia ocenianą w niniejszym raporcie technologią. Poniżej przedstawiono liczbę chorych na IgAN w kolejnych latach z uwzględnieniem tego kryterium.

Tabela 6. Liczba nowych zachorowań na IgAN w kolejnych latach kwalifikujących się do leczenia ocenianą technologią

Rok	2020	2021	2022	2023
Liczba leczonych chorych*	101	101	100	100

*przybliżenie do jedności

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie EPAR Filspari.

Zgodnie z opinią Eksperta liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce jest równa 234, a odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją wynosi od 50 do 70%.

Przyjęto, że wariant minimalny nowych zachorowań na IgAN kwalifikujących się do leczenia ocenianą technologią będą stanowić oszacowania Analityków Agencji, natomiast wariant maksymalny – oszacowania Eksperta (z przyjęciem górnej granicy odsetka osób, u których technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją, tj. 70%). Należy zauważyć, że w przypadku liczby chorych na IgAN oszacowania Eksperta są niższe niż Analityków Agencji, z tego względu przyjęto je jako wariant minimalny.

Tabela 7. Liczba nowych przypadków leczonych rocznie - warianty

Rok	Wariant minimalny	Wariant maksymalny	Średnia
Liczba leczonych chorych*	100	160	130

⁴ <https://www.orpha.net/en/disease/detail/34145?name=IgA%20nephropathy&mode=name> [data dostępu: 26.06.2023]

⁵ EPAR Filspari https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/filspari-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 13.06.2024]

Ze względu na przewlekły charakter choroby w celu oszacowania populacji pacjentów w pierwszym roku wykorzystano dane dotyczące chorobowości punktowej, średniej liczby ludności w Polsce oraz ww. założenia dotyczące liczby pacjentów kwalifikujących się do leczenia ocenianą technologią. Z kolei w przypadku szacunków dot. populacji pacjentów w drugim roku – do oszacowanej populacji pacjentów w I roku dodano średnią liczbę nowych przypadków kwalifikujących się do leczenia sparsentanem.

Tabela 8. Szacowana populacja w pierwszym i drugim roku

Rok	I rok	II rok
Szacowana populacja*	3 350	3 480

*przybliżenie do dziesiątek

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

4.1.2. Wyniki oszacowań

Nowe przypadki rocznie: 260 (230–290; zaokrąglenie do pełnych dziesiątek).

Nowe przypadki rocznie kwalifikujące się do leczenia ocenianą technologią: 130 (100-160 (zaokrąglenie do pełnych dziesiątek).

Szacowana populacja w pierwszym roku: 3 350 (zaokrąglenie do pełnych dziesiątek) osobo-lat.

Szacowana populacja w drugim roku: 3 480 (zaokrąglenie do pełnych dziesiątek) osobo-lat.

4.2 Podsumowanie szacowania populacji

Biorąc pod uwagę opinię Eksperta oraz szacowania Analityków Agencji, roczna liczba nowych przypadków IgAN oszacowana została na 260 (230–290) osób rocznie. Z kolei liczbę nowych przypadków rocznie kwalifikujących się do leczenia ocenianą w niniejszym raporcie technologią oszacowano na 130 (100-160) osób.

Lek stosowany jest do czasu progresji choroby do schyłkowej niewydolności nerek (ang. *end-stage renal disease*, ESRD) wymagająca leczenia nerkozastępczego (ang. *renal replacement therapy*, RRT). W badaniu rejestracyjnym sparsentanu lek podawano przez okres do 2 lat, co wynikało z projektu badania. Jednak w praktyce klinicznej, ze względu na przewlekły charakter choroby, leczenie ocenianą technologią może być kontynuowane znacznie dłużej. W związku z tym należy spodziewać się kumulacji pacjentów w kolejnych latach. Szacuje się, że w pierwszym roku populacja docelowa wyniesie ok. 3 350 osobo-lat, a w drugim roku ok. 3 480 osobo-lat.

Założono, że wszyscy pacjenci teoretycznie kwalifikujący się do leczenia otrzymają ocenianą technologię – wyniki są przeszacowane i stanowią wariant maksymalny. Należy również zaznaczyć, że przedstawione powyżej szacowania obarczone są dużą niepewnością ze względu na brak danych określających liczbę chorych w Polsce.

5 JAKOŚĆ DOWODÓW NAUKOWYCH

5.1 Dodatkowe informacje o trwających/zakończonych badaniach klinicznych dotyczących ocenianej technologii

Informacje dotyczące badań klinicznych z zastosowaniem substancji sparsentan przedstawiono w tabeli, znajdującej się w załączniku 11.3.

Podsumowanie:

W wyniku wyszukiwania na stronie *clinicaltrials.gov* odnaleziono 4 badania kliniczne dotyczące sparsentanu w leczeniu pacjentów z nefropatią immunoglobulinową A. Badanie NCT03762850 jest głównym badaniem rejestracyjnym leku Filspari i zostało szerzej opisane w niniejszym raporcie. Jedno z badań, które jeszcze nie rekrutuje dotyczy populacji pediatrycznej (NCT04663204) i jest jedynym z 4 wybranych, które dotyczy I linii leczenia. Tylko główne badanie rejestracyjne oraz badanie w populacji pediatrycznej (NCT03762850 i NCT04663204) były przeprowadzone m.in. w ośrodkach badawczych w Polsce. Badanie NCT03762850 - główne badanie rejestracyjne - jest badaniem klinicznym fazy III, pozostałe (NCT05856760, NCT04663204 i NCT05003986) są badaniami II fazy.

5.2 Wyszukiwanie dowodów naukowych

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących Filspari (sparsentan) we wskazaniu: leczenie osób dorosłych z pierwotną nefropatią immunoglobulinową A przeprowadzono przegląd następujących medycznych baz informacji Medline (przez PubMed), Embase (przez Ovid) oraz Cochrane Library. Przeszukania źródeł informacji dokonano w dniu 17 czerwca 2024 roku i zaktualizowano je 03.02.2025 r. Zastosowana w bazie strategia wyszukiwania została przedstawiona w załączniku 11.5 Strategie wyszukiwania. Struktura zastosowanych kwerend była dostosowana do ocenianego problemu decyzyjnego. Posługiwano się słowami kluczowymi ograniczającymi wyniki wyszukiwania względem populacji i interwencji, łącząc kwerendy odpowiednimi operatorami logicznymi Boole'a. Wyników wyszukiwania nie ograniczano względem komparatorów i ocenianych punktów końcowych. Prace prowadzono dwuetapowo, najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Selekcja abstraktów została przeprowadzona przez dwóch analityków niezależnie, po czym drogą konsensusu zakwalifikowano ostatecznie prace do analizy. Do przeglądu włączano publikacje spełniające predefiniowane kryteria włączenia, przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 9. Kryteria włączenia publikacji do analizy

	Kryterium włączenia badań	Kryterium wyłączenia badań
Populacja	Osoby dorosłe z pierwotną nefropatią immunoglobulinową A z wydalaniem białka z moczem w ilości $\geq 1,0$ g/dobę (lub ze stosunkiem stężenia białka do stężenia kreatyniny w moczu wynoszącym $\geq 0,75$ g/g)	populacja inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia
Interwencja	sparsentan	niezgodna z tą wskazaną w kryteriach włączenia
Komparator	brak ograniczeń	
Punkty końcowe	brak ograniczeń	
Typ badań	poszukiwano doniesień pierwotnych o najwyższym poziomie wiarygodności	
Inne	publikacje w języku polskim i angielskim, badania dotyczące ludzi	publikacje w innych językach, publikacje bez abstraktów, doniesienia konferencyjne, badania przeprowadzone na zwierzętach lub <i>in vitro</i>

5.3 Opis badań

W wyniku przeglądu systematycznego wyłoniono 4 publikacje, które dotyczyły randomizowanego badania rejestracyjnego PROTECT i tym samym stanowiły one jedynie źródło danych uzupełniających. W tabeli poniżej przedstawiono charakterystykę głównego badania rejestracyjnego produktu leczniczego Filspari (sparsentan).

Tabela 10. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencja / Komparator	Punkty końcowe
<u>Interwencyjne</u> PROTECT (NCT03762850) Barratt 2019,2023 Heerspink 2023 Rovin 2023 <u>Źródło finansowania:</u> Traverse Therapeutics, Inc.	Faza RCT: - badanie fazy III, - randomizowane (1:1), - podwójnie zaślepione (110 tygodni), - wieloośrodkowe (156 ośrodków), - typ hipotezy: <i>superiority</i>, - badanie prowadzone w grupach równoległych z aktywną kontrolą z otwartym okresem przedłużenia (ang. <i>open-label extension</i>, OLE) do 156 tygodni, Faza OLE: Do otwartego okresu przedłużenia kwalifikowali się pacjenci, którzy ukończyli okres podwójnie ślepej próby. - okres badania: <u>Faza RCT:</u> 114 tygodni. <u>Faza OLE:</u> do 156 tygodni. Data rozpoczęcia badania: 11.12.2018. Data zakończenia badania: 07.2026.	Dorośli w wieku ≥ 18 lat z IgAN (potwierdzoną biopsją), z wydalaniem białka z moczem w ilości $\geq 1,0$ g/dobę, eGFR ≥ 30 mL/min/1,73 m², i którzy stosowali stabilną dawkę ACEI lub ARB przez co najmniej 12 tygodni i mieli dobrze kontrolowane ciśnienie tętnicze (skurczowe ciśnienie krwi ≤ 150 mm Hg i rozkurczowe ciśnienie krwi ≤ 100 mm Hg). Liczba pacjentów: 404 <u>Interwencja:</u> 202 <u>Komparator:</u> 202 Płeć: <u>Interwencja:</u> Kobiety: 31% Mężczyźni: 69% <u>Komparator:</u> Kobiety: 29% Mężczyźni: 71% Średnia wieku: <u>Interwencja:</u> 46,6 (zakres 18 do 73) <u>Komparator:</u> 45,4 (zakres: 19 do 76) Średnia wieku w momencie diagnozy: <u>Interwencja:</u> 40,2 (zakres 10 do 72) <u>Komparator:</u> 39,0 (zakres: 8 do 75) Kategoria eGFR: <u>Interwencja:</u> ≥ 90 mL/min/1,73 m²: 13%, ≥ 60 mL/min/1,73 m²: 24%, ≥ 45 mL/min/1,73 m²: 22%, ≥ 30 mL/min/1,73 m²: 33%, ≥ 15 mL/min/1,73 m²: 7%, <u>Komparator:</u>	Faza RCT: <u>Interwencja:</u> sparsentan Przez pierwsze dwa tygodnie – 200 mg dziennie. Następnie zwiększenie do dawki 400 mg/dzień, w zależności od tolerancji. <u>Komparator:</u> irbesartan Przez pierwsze dwa tygodnie – 150 mg dziennie. Następnie zwiększenie do dawki 300 mg/dzień, w zależności od tolerancji. Faza OLE (ang. <i>open-label extension</i>): <u>Interwencja:</u> sparsentan Dawkę sparsentanu zwiększano z 200 mg w 114. tygodniu do 400 mg w 116. tygodniu raz na dobę, jeśli lek był tolerowany.	<u>Pierwszorzędowy:</u> - zmiana w stosunku białko/kreatynina w moczu (ang. <i>urine protein/creatinine</i>, UP/C) w stosunku do wartości wyjściowej, na podstawie 24-godzinnej próbki moczu, w 36. tygodniu. <u>Pozostałe (wybrane):</u> - Zmiana wskaźnika filtracji kłębuszkowej (eGFR) mierzona nachyleniem krzywej (<i>slope</i>) w okresie 52 tygodni po początkowym ostrym efekcie randomizowanej terapii (początkowy ostry efekt randomizowanej terapii definiuje się jako pierwsze 6 tygodni randomizowanego leczenia badanym lekiem; w związku z tym analiza obejmuje okres od 6 tygodni po randomizacji do 58 tygodni po randomizacji przewlekłego spadku eGFR po 1 roku). - Wskaźnik zmiany eGFR mierzony nachyleniem krzywej (<i>slope</i>) w okresie 104 tygodni po ostrym efekcie randomizowanej terapii w analizie końcowej. - Wskaźnik zmiany eGFR mierzony nachyleniem krzywej (<i>slope</i>) w okresie 110 tygodni po rozpoczęciu randomizowanej terapii w analizie końcowej. - Średnia zmiana w stosunku do wartości wyjściowej eGFR i wybranych zmiennych

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencja / Komparator	Punkty końcowe
		• ≥ 90 mL/min/1,73 m²: 12%, • ≥ 60 mL/min/1,73 m²: 24%, • ≥ 45 mL/min/1,73 m²: 24%, • ≥ 30 mL/min/1,73 m²: 37%, • ≥ 15 mL/min/1,73 m²: 2%,		białkomoczu w czasie na podstawie 24-godzinnej próbki moczu (wydalanie białka z moczem, wydalanie albuminy z moczem, stosunek albuminy do kreatyniny w moczu [UA/C] i UP/C) do 110. tygodnia (analizę okresową przeprowadzono do 94. tygodnia). • Odsetek pacjentów osiągających potwierdzone 40% zmniejszenie eGFR, ESRD lub zgon. ESRD zdefiniowano jako rozpoczęcie leczenia nerkozastępczego lub utrzymującą się wartość eGFR <15 mL/min/1,73 m².

Źródło: Opracowanie własne na podstawie EPAR Filspari https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/filspari-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 13.06.2024] i <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03762850?term=021IGAN17001&rank=1> [dostęp: 19.06.2024].

5.4 Kryteria populacji docelowej

Tabela 11. Kryteria populacji docelowej na podstawie badania rejestracyjnego i ChPL Filspari

Badanie rejestracyjne	ChPL
Kryteria włączenia/ rozpoczęcia leczenia/ badania przy kwalifikacji	
Faza podwójnie zaślepiąca	
Wiek ≥ 18 lat.	4.1. Wskazania do stosowania Produkt leczniczy Filspari jest wskazany do stosowania w leczeniu osób dorosłych z pierwotną nefropatią immunoglobulinową A (ang. <i>immunoglobulin A nephropathy</i> , IgAN) z wydalaniem białka z moczem w ilości $\geq 1,0$ g/dobę (lub ze stosunkiem stężenia białka do stężenia kreatyniny w moczu wynoszącym $\geq 0,75$ g/g, patrz punkt 5.1).
Pierwotna IgAN potwierdzona biopsją.	4.1. Wskazania do stosowania Produkt leczniczy Filspari jest wskazany do stosowania w leczeniu osób dorosłych z pierwotną nefropatią immunoglobulinową A (ang. <i>immunoglobulin A nephropathy</i> , IgAN) z wydalaniem białka z moczem w ilości $\geq 1,0$ g/dobę (lub ze stosunkiem stężenia białka do stężenia kreatyniny w moczu wynoszącym $\geq 0,75$ g/g, patrz punkt 5.1). <i>Brak odniesienia w ChPL do metody potwierdzenia pierwotnej IgAN.</i>
Białkomocz ≥ 1 g/dobę podczas badania przesiewowego.	4.1. Wskazania do stosowania Produkt leczniczy Filspari jest wskazany do stosowania w leczeniu osób dorosłych z pierwotną nefropatią immunoglobulinową A (ang. <i>immunoglobulin A nephropathy</i> , IgAN) z wydalaniem białka z moczem w ilości $\geq 1,0$ g/dobę (lub ze stosunkiem stężenia białka do stężenia kreatyniny w moczu wynoszącym $\geq 0,75$ g/g, patrz punkt 5.1).
eGFR ≥ 30 ml/min/1,73 m ² podczas badania przesiewowego.	4.2 Dawkowanie i sposób podawania (...) Na podstawie danych farmakokinetycznych nie można zalecić modyfikacji dawki u pacjentów z ciężką chorobą nerek (stadium 4 PChN; eGFR < 30 ml/min/1,73 m ²) (patrz punkt 5.2). Ze względu na ograniczone doświadczenie kliniczne u pacjentów z ciężką chorobą nerek sparsentan nie jest zalecany u tych pacjentów.
Przyjmowanie stabilnej dawki ACEI lub ARB przez co najmniej 12 tygodni przed badaniem przesiewowym (maksymalna tolerowana dawka i co najmniej połowa maksymalnej oznaczonej dawki).	Brak odniesienia w ChPL.
Skurczowe ciśnienie tętnicze ≤ 150 mmHg i rozkurczowe ciśnienie tętnicze ≤ 100 mmHg podczas badania przesiewowego.	4.2 Dawkowanie Jeśli u pacjentów występują problemy z tolerancją (skurczowe ciśnienie krwi [SBP] ≤ 100 mmHg, rozkurczowe ciśnienie krwi ≤ 60 mmHg, (...) 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania (...) Należy zachować ostrożność podczas stosowania sparsentanu u pacjentów ze skurczowym ciśnieniem tętniczym ≤ 100 mmHg (patrz punkt 4.2). Nie należy zwiększać dawki sparsentanu u pacjentów ze skurczowym ciśnieniem tętniczym ≤ 100 mmHg.
Gotowość do zmiany ACEI lub ARB oraz leków przeciwnadciśnieniowych.	4.3 Przeciwwskazania (...)

	Jednoczesne podawanie blokerów receptora angiotensyny (ang. <i>angiotensin receptor blocker</i>, ARB), antagonistów receptora endoteliny (ang. <i>endothelin receptor antagonist</i>, ERA) lub inhibitorów reniny. 4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji <u>Jednoczesne stosowanie z ARB, ERA oraz inhibitorami reniny</u> Jednoczesne stosowanie sparsentanu z ERA, takimi jak bozentan, ambrisentan, macytentan, sitaksentan, ARB, takimi jak irbesartan, losartan, walsartan, kandesartan, telmisartan lub inhibitorami reniny, takimi jak aliskiren, jest przeciwwskazane. <u>Jednoczesne stosowanie z inhibitorami ACE i receptora mineralokortykoidów</u> Oczekuje się, że jednoczesne podawanie sparsentanu z inhibitorami receptora mineralokortykoidów (aldosteronu), takimi jak spironolakton i finerenon, związane będzie z podwyższonym ryzykiem hiperkaliemii. (...)
Wyrażenie zgody na stosowanie antykoncepcji.	4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania <u>Kobiety w wieku rozrodczym</u> U kobiet w wieku rozrodczym leczenie sparsentanem należy rozpoczynać wyłącznie po potwierdzeniu braku ciąży i pod warunkiem stosowania skutecznej antykoncepcji (patrz punkty 4.3 i 4.6). 4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację <u>Kobiety w wieku rozrodczym</u> U kobiet w wieku rozrodczym leczenie sparsentanem należy rozpoczynać wyłącznie po potwierdzeniu braku ciąży. Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną antykoncepcję w trakcie leczenia i do 1 miesiąca od zaprzestania leczenia.
Otwarty okres przedłużenia	
Ukończony udział w okresie podwójnie ślepej próby, w tym wizyta w tygodniu 114.	Brak odniesienia w ChPL
Brak odstąpienia na stałe badanego leku w okresie podwójnie ślepej próby.	Brak odniesienia w ChPL
Wyrażenie zgody na stosowanie antykoncepcji.	4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania <u>Kobiety w wieku rozrodczym</u> U kobiet w wieku rozrodczym leczenie sparsentanem należy rozpoczynać wyłącznie po potwierdzeniu braku ciąży i pod warunkiem stosowania skutecznej antykoncepcji (patrz punkty 4.3 i 4.6). 4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację <u>Kobiety w wieku rozrodczym</u> U kobiet w wieku rozrodczym leczenie sparsentanem należy rozpoczynać wyłącznie po potwierdzeniu braku ciąży. Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną antykoncepcję w trakcie leczenia i do 1 miesiąca od zaprzestania leczenia.
Kryteria wykluczenia/ monitorowania leczenia	
Faza podwójnie zaślepiona	
IgAN wtórna do innej choroby.	4.1. Wskazania do stosowania Produkt leczniczy Filspari jest wskazany do stosowania w leczeniu osób dorosłych z pierwotną nefropatią immunoglobulinową A (ang. <i>immunoglobulin A nephropathy</i>, IgAN) z wydalaniem białka z moczem w ilości $\geq 1,0$ g/dobę (lub ze stosunkiem stężenia białka do stężenia kreatyniny w moczu wynoszącym $\geq 0,75$ g/g, patrz punkt 5.1).

Obecność komórkowych półksiężyców kłębuszkowych (ang. <i>cellular glomerular crescents</i>) w >25% kłębuszków nerkowych w biopsji nerki (jeśli biopsja jest dostępna w ciągu 6 miesięcy od badania przesiewowego).	Brak odniesienia w ChPL
Przewlekła choroba nerek oprócz IgAN.	4.2 Dawkowanie i sposób podawania <u>Szczególne grupy pacjentów</u> <u>Zaburzenia czynności nerek</u> Nie ma konieczności modyfikacji dawki u pacjentów z łagodną (stadium 2 przewlekłej choroby nerek [PChN]; szacowany współczynnik przesączania kłębuszkowego [eGFR] od 60 do 89 ml/min/1,73 m ²) lub umiarkowaną (...)
Historia przeszczepów narządów, z wyjątkiem przeszczepów rogówki.	4.2 Dawkowanie i sposób podawania <u>Szczególne grupy pacjentów</u> <u>Zaburzenia czynności nerek</u> (...) Sparsentan nie był badany u pacjentów po przeszczepieniu nerki, dlatego też u tych pacjentów należy zachować ostrożność rozpoczynając leczenie sparsentanem.
Stosowanie jakichkolwiek zabronionych leków.	4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji* Jednoczesne stosowanie z ARB, ERA oraz inhibitorami reniny jest przeciwwskazane. Jednoczesne stosowanie z inhibitorami ACE i receptora mineralokortykoidów będzie z podwyższonym ryzykiem hiperkalemii. Jednoczesne stosowanie z suplementami potasu oraz diuretykami oszczędzającymi potas może zwiększać ryzyko hiperkalemii i nie jest zalecane. Nie zaleca się jednoczesnego podawania z silnym inhibitorem CYP3A. Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego podawania z umiarkowanym inhibitorem CYP3A. Nie zaleca się jednoczesnego podawania z umiarkowanym ani silnym induktorem CYP3A. W związku z tym należy zachować ostrożność rozpoczynając podawanie sparsentanu w skojarzeniu z substratem CYP3A4. Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego podawania sparsentanu z substratem hamującym P-gp, jeśli wiadomo, że hamowanie P-gp ma znaczący wpływ na wchłanianie. *przedstawione w niniejszej tabeli informacje są jedynie wybranymi fragmentami tekstu, który w pełnej wersji przedstawia podrozdział 4.5 ChPL
Leczenie ogólnoustrojowymi lekami immunosupresyjnymi (w tym kortykosteroidami) przez >2 tygodnie w ciągu 3 miesięcy od badania przesiewowego.	4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji <u>Jednoczesne stosowanie z inhibitorami ACE i receptora mineralokortykoidów</u> Oczekuje się, że jednoczesne podawanie sparsentanu z inhibitorami receptora mineralokortykoidów (aldosteronu), takimi jak spironolakton i finerenon, związane będzie z podwyższonym ryzykiem hiperkalemii.
Niewydolność serca w wywiadzie lub wcześniejsza hospitalizacja z powodu niewydolności serca lub niewyjaśniona duszność, orthopnoe, napadowa duszność nocna, wodobrzusze i / lub obrzęki obwodowe.	4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania <u>Niedociśnienie tętnicze</u> (...) Jeśli niedociśnienie tętnicze utrzymuje się pomimo odstawienia lub zmniejszenia dawki hipotensyjnych produktów leczniczych, należy zmniejszyć dawkę sparsentanu do dawki początkowej aż do ustabilizowania się ciśnienia tętniczego. Należy rozważyć przerwanie leczenia sparsentanem, (...) <u>Zatrzymanie płynów</u>

	Ze stosowaniem produktów leczniczych antagonizujących receptor endoteliny typu A (ang. <i>endothelin type A receptor</i>, ETAR), w tym sparsentanu, związane było zatrzymanie płynów. Podczas leczenia sparsentanem może wystąpić zatrzymanie płynów (...) <u>Zatrzymanie płynów</u> (...) Sparsentan nie był badany u pacjentów z niewydolnością serca. Z tego powodu sparsentan należy stosować ostrożnie u pacjentów z niewydolnością serca.
Klinicznie istotna choroba naczyniowo-mózgowa lub choroba wieńcowa w ciągu 6 miesięcy od badania przesiewowego.	Brak odniesienia w ChPL
Żółtaczką, zapalenie wątroby lub znana choroba wątroby i dróg żółciowych lub podwyższenie aktywności aminotransferaz (ALT/AST) > 2 x górna granica normy podczas badania przesiewowego.	4.2 Dawkowanie i sposób podawania <u>Szczególne grupy pacjentów</u> <u>Zaburzenia czynności wątroby</u> (...) Doświadczenie kliniczne dotyczące aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AspAT)/aminotransferazy alaninowej (AlAT) przekraczającej ponad dwukrotnie górną granicę normy (GGN) jest ograniczone. Dlatego nie należy rozpoczynać leczenia sparsentanem u pacjentów, u których aktywność AspAT/AlaT > 2 × GGN.
Historia nowotworów złośliwych innych niż odpowiednio leczony rak podstawnomórkowy lub płaskonabłonkowy skóry lub rak szyjki macicy w ciągu ostatnich 2 lat.	Brak odniesienia w ChPL
Hematokryt <27% (0,27 V/V) lub hemoglobina <9 g/dl (90 g/L) podczas badania przesiewowego.	Brak odniesienia w ChPL
Potas >5,5 mEq/L (5,5 mmol/L) podczas badania przesiewowego.	4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania <u>Hiperkaliemia</u> Nie należy rozpoczynać leczenia u pacjentów ze stężeniem potasu w surowicy > 5,5 mmol/l. (...)
Zaburzenia związane z nadużywaniem alkoholu lub narkotyków w wywiadzie.	Brak odniesienia w ChPL
Historia poważnych działań niepożądanych lub reakcji alergicznej na jakiegokolwiek antagonistę angiotensyny II lub antagonistę receptora endoteliny, w tym sparsentan lub irbesartan, lub nadwrażliwość na którąkolwiek substancję pomocniczą w badanych lekach.	4.3 Przeciwwskazania (...) Jednoczesne podawanie blokerów receptora angiotensyny (ang. <i>angiotensin receptor blocker</i>, ARB), antagonistów receptora endoteliny (ang. <i>endothelin receptor antagonist</i>, ERA) lub inhibitorów reniny.
W przypadku kobiet: ciąża lub planowanie zajścia w ciążę w trakcie badania lub karmienie piersią.	4.3 Przeciwwskazania (...) Ciąża (patrz punkty 4.4 i 4.6) 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania <u>Kobiety w wieku rozrodczym</u> U kobiet w wieku rozrodczym leczenie sparsentanem należy rozpoczynać wyłącznie po potwierdzeniu braku ciąży i pod warunkiem stosowania skutecznej antykoncepcji (patrz punkty 4.3 i 4.6). 4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację <u>Kobiety w wieku rozrodczym</u> U kobiet w wieku rozrodczym leczenie sparsentanem należy rozpoczynać wyłącznie po potwierdzeniu braku ciąży. Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną antykoncepcję w trakcie leczenia i do 1 miesiąca od zaprzestania leczenia.
Udział w badaniu klinicznym dotyczącym innego badanego produktu w ciągu 28 dni od badania przesiewowego.	Brak odniesienia w ChPL

Otwarty okres przedłużenia	
Progresja do schyłkowej niewydolności nerek (ang. <i>end-stage renal disease</i> , ESRD) wymagająca leczenia nerkozastępczego (ang. <i>renal replacement therapy</i> , RRT).	Brak odniesienia w ChPL
Wystąpienie jakichkolwiek kryteriów odstawienia badanego leku lub przerwania udziału w badaniu między 110. a 114. tygodniem.	Brak odniesienia w ChPL
Brak możliwości rozpoczęcia leczenia inhibitorami RAAS lub wystąpienie przeciwwskazania do takiego leczenia między 110. a 114. tygodniem.	4.3 Przeciwwskazania Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 (...)
eGFR ≤ 20 mL/min/1.73 m ² w tygodniu 110.	Brak odniesienia w ChPL
W przypadku kobiet: ciąża lub karmienie piersią.	4.3 Przeciwwskazania (...) Ciąża (patrz punkty 4.4 i 4.6) 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania <u>Kobiety w wieku rozrodczym</u> U kobiet w wieku rozrodczym leczenie sparsentanem należy rozpoczynać wyłącznie po potwierdzeniu braku ciąży i pod warunkiem stosowania skutecznej antykoncepcji (patrz punkty 4.3 i 4.6). 4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację <u>Kobiety w wieku rozrodczym</u> U kobiet w wieku rozrodczym leczenie sparsentanem należy rozpoczynać wyłącznie po potwierdzeniu braku ciąży. Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną antykoncepcję w trakcie leczenia i do 1 miesiąca od zaprzestania leczenia.

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03762850?term=021IGAN17001&rank=1&tab=table> [dostęp: 18.06.2024] i ChPL Filspari https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/filspari-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 13.06.2024].

Podsumowanie:

Kryteria włączenia oraz wykluczenia w badaniu rejestracyjnym zostały opisane szerzej niż w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Kryteria uwzględnione w ChPL pokrywają się z kryteriami wymienionymi w badaniu rejestracyjnym. Kryteria włączenia w badaniu rejestracyjnym obejmują również otwarty okres przedłużenia oraz informację o kwalifikacji pacjentów przyjmujących stabilną dawkę ACEI lub ARB przez co najmniej 12 tygodni przed badaniem przesiewowym natomiast ChPL Filspari nie odnosi się zarówno do różnych okresów badania, jak i przyjmowania wcześniej inhibitorów RAAS. W kryteriach wykluczenia do badania przedstawione zostały warunki dotyczące m.in. istotnej choroby naczyniowo-mózgowej lub choroby wieńcowej, innych nowotworów złośliwych czy wartości hematokrytu i stężenia hemoglobiny. Charakterystyka Produktu Leczniczego Filspari nie odnosi się do tych wymagań.

5.5 Ocena jakości badań

5.5.1 Ocena jakości badań wg Risk of Bias Tool 2.0 The Cochrane Collaboration/NICE

Wiarygodność badań włączonych do analizy oceniono z zastosowaniem narzędzia z Risk of bias Tool 2.0 w przypadku badań RCT. Poniżej przedstawiono ocenę jakości głównego badania rejestracyjnego PROTECT.

Tabela 7 Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane RoB 2

Oceniana domena	Ryzyko oceniono jako
Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	niskie
Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)	niskie
Brakujące dane o wynikach	wysokie
Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	niskie
Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	pewne zastrzeżenia
Ogólne ryzyko błędu	wysokie

WNIOSKI:

Ryzyko błędu systematycznego w badaniu PROTECT oceniono jako wysokie z uwagi na brakujące dane o wynikach – w fazie RCT (podwójnie zaślepionej) tego badania 76 pacjentów (28 w grupie interwencji i 48 w grupie kontrolnej) przerwało trwale uczestnictwo w badaniu, co stanowi 19% wszystkich włączonych pacjentów. Uczestnictwo w badaniu zakończono z powodów: zdarzeń niepożądanych (n=37; 19 pacjentów w grupie sparsentanu i 18 pacjentów w grupie kontrolnej), decyzji pacjenta (n=26; 5 pacjentów w grupie sparsentanu i 21 pacjentów w grupie kontrolnej), decyzji badacza (n=7 w grupie kontrolnej), ciąży i odstępstw od protokołu (po 1 przypadku w każdej badanej grupie).

Zauważono również odstępstwo od protokołu, polegające na włączeniu do badania pacjentów ze wskaźnikiem filtracji kłębuszkowej (eGFR) nie spełniającym kryterium kwalifikacji, które mówiło o poziomie większym lub równym 30 ml/min/1,73 m². W ramieniu interwencji 7% pacjentów, a w ramieniu kontrolnym 2% pacjentów, posiadało eGFR < 30 ml/min/1,73 m².

5.5.2 Opis komparatora

W badaniu rejestracyjnym PROTECT zastosowano komparator w postaci irbesartanu. Jest to związek chemiczny z grupy antagonistów receptora angiotensyny II stosowany w leczeniu pierwotnego nadciśnienia tętniczego oraz współistniejącej choroby nerek u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą typu 2. Nie jest on refundowany w Polsce i nie został zarejestrowany do leczenia IgAN.

UWAGI ANALITYKÓW:

W ocenie Analityków komparator w badaniu klinicznym nie stanowił aktualnie najlepszego w Polsce leczenia dla pacjentów w analizowanym wskazaniu z uwagi na brak jego refundacji oraz brak rejestracji w tym konkretnym wskazaniu - IgAN.

W innych wskazaniach, nieobejmujących przedmiotowej populacji pacjentów, finansowane w ramach refundacji aptecznej są następujące substancje czynne: inhibitory konwertazy angiotensyny (ramipryl, lizynopryl, benazepryl), antagoniści angiotensyny II (losartan potasowy) oraz kortykosteroidy do stosowania ogólnego (prednizolon i metyprednizolon). Warto zauważyć, że cechują się one niewielkimi kosztami, stąd wybór opcji alternatywnej sprowadzono do substancji podobnej do komparatora wybranego w badaniu.

Spośród antagonistów angiotensyny II refundowanych w Polsce można wymienić np. losartan/ losartan potasowy, który jest refundowany w podobnym wskazaniu, co irbesartan, czyli w nadciśnieniu oraz w leczeniu chorób nerek u pacjentów dorosłych z nadciśnieniem i cukrzycą typu 2 z białkomoczem $\geq 0,5$ g/dobę. Warto nadmienić, iż nie odnaleziono żadnej substancji czynnej refundowanej dokładnie w ocenianym wskazaniu. Ze względu na brak badań klinicznych porównujących działanie sparsentanu oraz losartanu u osób dorosłych z IgA nie można zakładać ewentualnej przewagi sparsentanu nad losartanem.

5.5.3. Opis punktów końcowych

Badanie 021IGAN17001 (PROTECT):

Punkty końcowe odnoszące się do:

- Śmiertelności: brak;
- Jakości życia: brak;
- Wyleczenia: brak;
- Zastępczych punktów końcowych:
 - Zmiana w stosunku białko/kreatynina w moczu (ang. *urine protein/creatinine*, UP/C) w stosunku do wartości wyjściowej, na podstawie 24-godzinnej próbki moczu, w 36. tygodniu – pierwszorzędowy punkt końcowy.
 - Zmiana wskaźnika filtracji kłębuszkowej (eGFR) mierzona nachyleniem krzywej (*slope*) w okresie 52 tygodni po początkowym ostrym efekcie randomizowanej terapii (początkowy ostry efekt randomizowanej terapii definiuje się jako pierwsze 6 tygodni randomizowanego leczenia badanym lekiem; w związku z tym analiza obejmuje okres od 6 tygodni po randomizacji do 58 tygodni po randomizacji przewlekłego spadku eGFR po 1 roku).
 - Wskaźnik zmiany eGFR mierzony nachyleniem krzywej (*slope*) w okresie 104 tygodni po ostrym efekcie randomizowanej terapii w analizie końcowej.
 - Wskaźnik zmiany eGFR mierzony nachyleniem krzywej (*slope*) w okresie 110 tygodni po rozpoczęciu randomizowanej terapii w analizie końcowej.
 - Średnia zmiana w stosunku do wartości wyjściowej eGFR i wybranych zmiennych białkomoczu w czasie na podstawie 24-godzinnej próbki moczu (wydalanie białka z moczem, wydalanie albuminy z moczem, stosunek albuminy do kreatyniny w moczu [UA/C] i UP/C) do 110. tygodnia (analizę okresową przeprowadzono do 94. tygodnia).
 - Odsetek pacjentów osiągających potwierdzone 40% zmniejszenie eGFR, ESRD lub zgon. ESRD zdefiniowano jako rozpoczęcie leczenia nerkozastępczego lub utrzymującą się wartość eGFR <15 ml/min/1,73 m².
- Bezpieczeństwa:
 - Częstość występowania zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia (TEAE), zmiany masy ciała, parametrów życiowych, wyników badania przedmiotowego, obręzków obwodowych i klinicznych parametrów laboratoryjnych.

UWAGI ANALITYKÓW:

Pierwszorzędowy punkt końcowy, jakim w badaniu PROTECT była zmiana w stosunku białko/kreatynina w stosunku do wartości wyjściowej, na podstawie 24-godzinnej próbki moczu, odnosi się bezpośrednio do białkomoczu, który u pacjentów z pierwotną nefropatią immunoglobulinową jest głównym klinicznym czynnikiem prognostycznym progresji tej choroby. Należy mieć na uwadze, że zgodnie z wytycznymi (Pac 2024) „zmniejszenie białkomoczu do <1 g/d jest w IgAN zastępczym punktem końcowym (świadczącym o poprawie czynności nerek), a tym samym racjonalnym celem terapeutycznym.”

5.5.4. Ocena innych elementów jakości badania

- Brak informacji odnoszących się do bezpieczeństwa długotrwałego stosowania produktu leczniczego Filspari.
- Istotna utrata pacjentów z badania (obejmowała 19% pacjentów: 28 w grupie interwencji i 48 w grupie kontrolnej).

5.5.5. Ograniczenia badania wynikające z metodyki badania

- W kontekście przewlekłej choroby jaką jest nefropatia IgA okres obserwacji pacjentów w badaniu (czas obserwacji: 110 tygodni) jest stosunkowo krótki i niewystarczający do pozyskania wyników skuteczności i bezpieczeństwa długotrwałego stosowania sparsentanu.
- Brak danych dotyczących jakości życia.
- Brak możliwości oceny populacji pacjentów pod względem stanu sprawności, chorób współistniejących, czy historii leczenia.

- Średni wiek pacjentów w momencie włączenia do badania wynosił 46 lat, a w momencie diagnozy nefropatii IgA wyniósł 39,6 lat (39,0 lat dla grupy sparsentanu i 40,2 dla grupy irbesartanu), więc różnił się od średniego wieku zachorowań (zwykle między 20. a 30. r.ż.).
- Zarówno pierwszorzędowy, jak i wszystkie drugorzędowe punkty końcowe, które były oceniane statystycznie, mają charakter parametrów farmakodynamicznych lub dotyczą biomarkerów, a nie są klinicznymi miarami korzyści dla pacjenta; dodatkowo nie pozwalają na ocenę osiągnięcia prawidłowych wartości laboratoryjnych. Konstrukcja tych punktów końcowych, opisująca zmianę (liczbową, co do wartości), czy też zmianę procentową istotnych parametrów w stosunku do wartości wyjściowej nie jest powszechnie stosowana do monitorowania przebiegu choroby i skuteczności leczenia. Brak jest odniesień do wyników dążących do normy lub ją osiągających.
- Brak istotnych klinicznie punktów końcowych, a dostępne surowiki nie dokumentują pełnej kontroli choroby. Należy mieć jednak na uwadze, że np. zmniejszenie białkomoczu jest czynnikiem prognostycznym progresji choroby u pacjentów z IgAN, ponieważ świadczy o poprawie stanu zdrowia, a tym samym, jest celem terapeutycznym (Pac 2024, wytyczne kliniczne).
- Wyniki badania nie wykazują jasno, czy wpływ leczenia na białkomocz utrzymuje się po zakończeniu badania.
- Zastosowanie maksymalnej dawki irbesartanu u 95% pacjentów z ramienia kontrolnego (w porównaniu do innych badań – zgodnie z informacjami z EPAR Filspari - gdzie łącznie 50% pacjentów otrzymywało mniej niż 80% maksymalnej dawki tego leku) mogło doprowadzić do zmniejszenia różnicy w wielkości efektu leczenia sparsentanem vs. irbesartanem. Taka metodyka mogła wpłynąć na ograniczenie czułości badania w zakresie wykazania istotnego efektu renoprotekcyjnego.

5.5.6. Ograniczenia danych do modelowania wynikające z badania

- Ograniczeniem danych do modelowania wynikających z badania jest brak punktów końcowych bezpośrednio potwierdzających wpływ ocenianej interwencji na przeżycie lub wyleczenie choroby.
- Krótki horyzont czasowy obserwacji nie pozwala na przewidywanie długofalowych skutków i bezpieczeństwa interwencji.

5.6 Podsumowanie jakości materiału dowodowego

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania technologii lekowej Filspari (sparsentan) u pacjentów dorosłych z pierwotną nefropatią immunoglobulinową A z wydalaniem białka z moczem w ilości $\geq 1,0$ g/dobę (lub ze stosunkiem stężenia białka do stężenia kreatyniny w moczu wynoszącym $\geq 0,75$ g/g), oceniano w wieloośrodkowym randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu III fazy - PROTECT. Jako komparator w badaniu zastosowano irbesartan.

Głównym ograniczeniem wynikającym z metodyki badania jest krótki okres obserwacji, a co za tym idzie brak jest informacji na temat długofalowych skutków i bezpieczeństwa zastosowanej interwencji. Dodatkowym ograniczeniem badania jest istotna utrata pacjentów w trakcie badania – spośród 404 pacjentów włączonych do badania pierwszą analizę okresową przeprowadzono dla 263 pacjentów (76 pacjentów przerwało na stałe uczestnictwo w badaniu, ok. 19%, z powodu zdarzeń niepożądanych (n=37; 19 pacjentów w grupie sparsentanu i 18 pacjentów w grupie kontrolnej), decyzji pacjenta (n=26; 5 pacjentów w grupie sparsentanu i 21 pacjentów w grupie kontrolnej), decyzji badacza (n=7 w grupie kontrolnej), ciąży i odstępstw od protokołu (po 1 przypadku w każdej badanej grupie).

Ograniczeniem danych do modelowania wynikających z badania jest brak punktów końcowych bezpośrednio potwierdzających wpływ ocenianej interwencji na przeżycie lub wyleczenie choroby.

6 OCENA SIŁY INTERWENCJI

6.1 Ocena skuteczności klinicznej

W związku z faktem, iż badania 021FSGS16010 (DUPLEX) i RET-D-001 (DUET) stanowią jedynie informację wspierającą dla głównego badania rejestracyjnego produktu leczniczego Filspari (PROTECT), odstąpiono od przedstawiania dla nich szczegółowych danych z zakresu skuteczności.

Do badania PROTECT włączono łącznie 406 pacjentów, z których 202 przydzielono losowo do grupy otrzymującej sparsentan, a 202 do grupy otrzymującej irbesartan. Na dzień odcięcia danych (01.08.2021 r.) 33 pacjentów (18 w grupie sparsentanu i 15 w grupie irbesartanu) zakończyło leczenie w okresie podwójnie ślepej próby.

Poniżej przedstawiono i omówiono dane dla najważniejszych punktów końcowych badania PROTECT.

Zmiana w stosunku białko/kreatynina w moczu

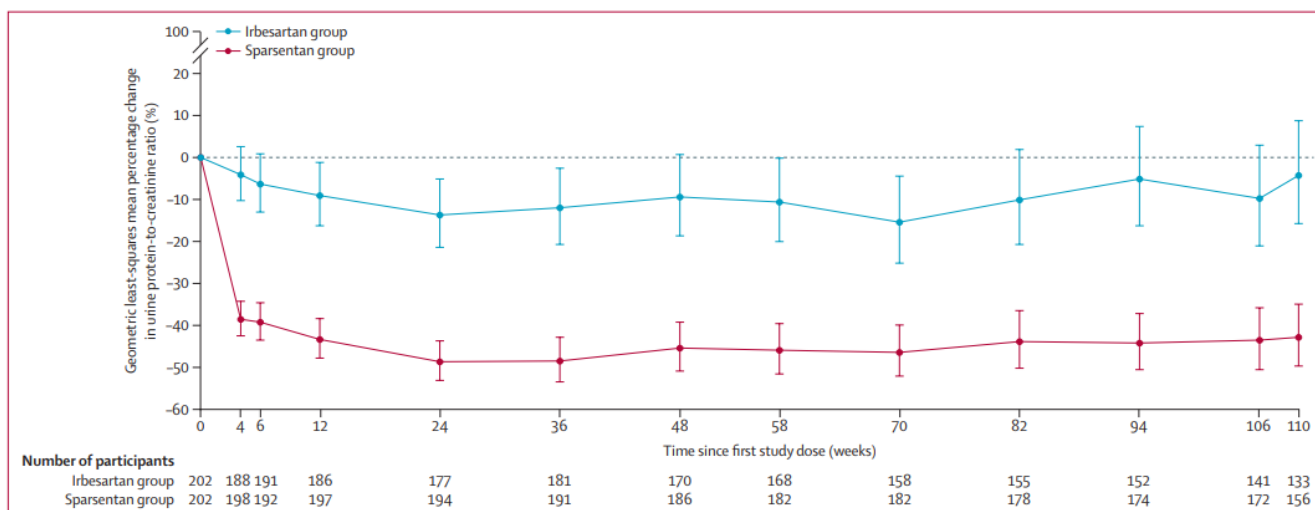
Pierwszorzędowy punkt końcowy skuteczności w analizie międzyokresowej wskazuje na przewagę sparsentanu nad irbesartanem w zmniejszaniu białkomoczu w 36. tygodniu leczenia. Analiza obejmowała łącznie 263 pacjentów, w tym 136 pacjentów w ramieniu interwencji i 127 w ramieniu komparatora. Średni stosunek UP/C w punkcie wyjściowym wynosił 1,24 g/g. W grupie sparsentanu średnia geometryczna LS procentowej zmiany UP/C w stosunku do wartości wyjściowej wyniosła -49,8% (95% CI: -54,98; -43,95), a w grupie irbesartanu -15,1% (95% CI: -23,72; -5,39). Różnica w wynikach pierwszorzędowego punktu końcowego jest istotna statystycznie ($p < 0,0001$).

Tabela 12. Procentowa zmiana UP/C w stosunku do wartości wyjściowej w 36. tygodniu

UP/C	Irbesartan (N=202)	Sparsentan (N=202)
Procentowa zmiana od wartości początkowej do 36. tygodnia		
n	127	136
Średnia (SD)	4,03 (81,841)	-29,02 (53,905)
Mediana	-8,65	-44,06
Wyniki analizy MMRM w 36. tygodniu		
Średnia geometryczna LS procentowej zmiany w stosunku do wartości wyjściowej	-15,05	-49,77
95%CI	(-23,72; -5,39)	(-54,98; -43,95)
Stosunek sparsentan/irbesartan		0,59
95%CI		(0,51; 0,69)
Wartość p		<0,0001

SD- odchylenie standardowe, MMRM – model mieszany dla powtarzanych pomiarów (ang. *Mixed Model Repeated Measures*), LS- metoda najmniejszych kwadratów (ang. *Least Squares*)

Źródło: Opracowanie własne na podstawie EPAR Filspari https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/filspari-epar-public-assessment-report_en.pdf, str. 53.



Rysunek 1. Procentowa zmiana UP/C w stosunku do wartości wyjściowej według wizyt do 110. tygodnia

Źródło: Rovin 2023.

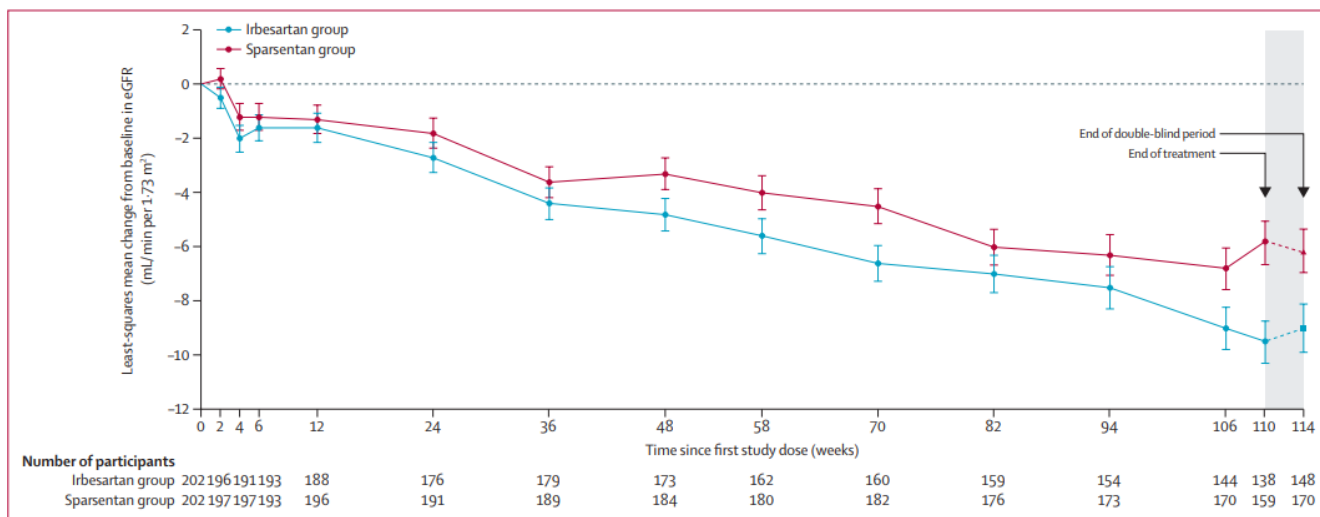
Wskaźnik filtracji kłębuszkowej

Kluczowym drugorzędowym punktem końcowym był wskaźnik zmiany eGFR mierzony nachyleniem krzywej (*slope*) w okresie 52 tygodni (od 6. do 58. tygodnia). Analiza międzyokresowa obejmowała 102 pacjentów leczonych sparsentanem oraz 88 leczonych irbesartanem. W punkcie wyjściowym średni eGFR wynosił 57,0 ml/min/1,73 m². W ramieniu interwencji średnia zmiana eGFR (ang. *eGFR Chronic Slope*) obliczona metodą najmniejszych kwadratów po roku wyniosła -3,4 (95% CI: -4,77; -2,09) ml/min/1,73 m²/rok, a w ramieniu porównawczym -4,9 (95% CI: -6,28; -3,48) ml/min/1,73 m²/rok. Różnica w wynikach pomiędzy ramionami badania wyniosła 1,4 (95% CI: -0,36; 3,26) ml/min/1,73 m²/rok na korzyść sparsentanu. Nie była ona istotna statystycznie (p=0,1167).

Analizy wrażliwości dla tego punktu końcowego potwierdzają wyniki pierwotnej analizy, wskazując na wolniejsze tempo spadku eGFR w grupie pacjentów przyjmujących sparsentan jednak warto podkreślić, że nie wszystkie wyniki były istotne statystycznie.

W momencie przeprowadzania analizy potwierdzającej długotrwałą poprawę eGFR w ciągu 2 lat (od 6 tygodnia) wyniosła 1,1 ml/min/1,73 m² rocznie w przypadku sparsentanu w porównaniu do irbesartanu (95% CI: 0,07; 2,12; p = 0,037), a odpowiednia poprawa całkowitego nachylenia krzywej dla eGFR w ciągu 2 lat (od wartości wyjściowych) wyniosła 1,0 ml/min/1,73 m² rocznie (95% CI: -0,03; 1,94; p = 0,058). Bezwzględna zmiana wartości eGFR, względem wartości wyjściowej, po 2 latach wyniosła -5,8 ml/min/1,73 m² (95% CI: -7,38; -4,24) dla sparsentanu w porównaniu do -9,5 ml/min/1,73 m² (95% CI: -11,17; -7,89) dla irbesartanu.

Hipotezy statystyczne dla innych, wstępnie określonych drugorzędowych punktów końcowych nie zostały formalnie przetestowane w ramach procedury testowania hierarchicznego, ponieważ wartość p całkowitej zmiany eGFR była większa niż 0,05.



Rysunek 2. eGFR według wizyt do 114. tygodnia.

Zmianę eGFR w stosunku do wartości wyjściowej w 6. lub 114. tygodniu oceniano za pomocą ANCOVA, a zmianę eGFR w stosunku do wartości wyjściowej w innych punktach czasowych do 110. tygodnia analizowano za pomocą modelu mieszanego dla powtarzanych pomiarów.

Źródło: Rovin 2023.

Analizy wrażliwości całkowitej zmiany eGFR potwierdzają wyniki pierwotnej analizy, wskazując na wolniejsze tempo spadku eGFR w grupie pacjentów przyjmujących sparsentan. Jednak ogólnie efekt jest mniejszy.

Odsetek pacjentów osiągających potwierdzone 40% zmniejszenie eGFR, ESRD lub zgon

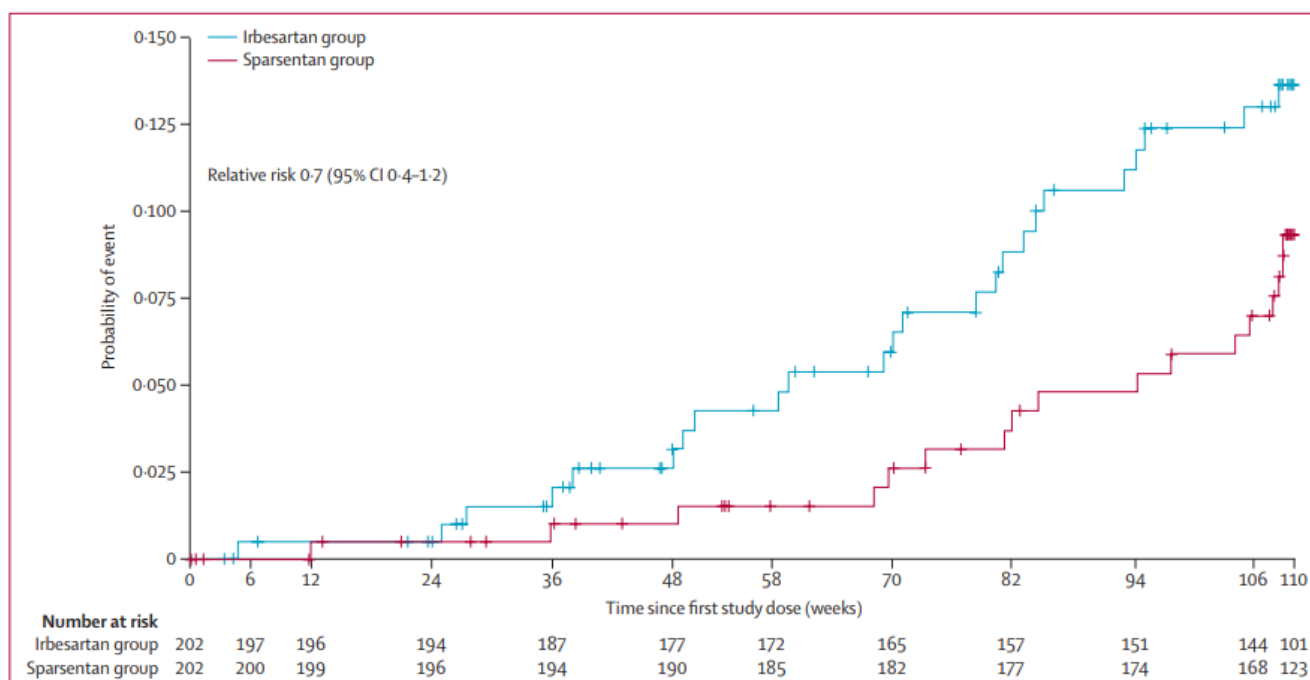
W analizie międzyokresowej łącznie 20 pacjentów osiągnęło punkt końcowy w postaci potwierdzonego 40% zmniejszenia eGFR, ESRD lub zgonu, w tym 7 (3,5%) pacjentów w grupie sparsentanu i 13 (6,4%) pacjentów w grupie irbesartanu. Zaktualizowane analizy wskazują, że 44 pacjentów osiągnęło analizowany punkt końcowy, z czego 18 (8,9%) pacjentów w ramieniu interwencji oraz 26 (12,9%) pacjentów w ramieniu komparatora.

W ramach tego punktu końcowego 18 (9%) pacjentów w grupie sparsentanu w porównaniu z 22 (11%) pacjentami w grupie irbesartanu miało potwierdzone 40% zmniejszenie eGFR, a dziewięciu (4%) w porównaniu z 11 (5%) miało schyłkową niewydolność nerek. Ponadto, w ramieniu interwencji nie odnotowano zgonów, natomiast w ramieniu porównawczym jeden pacjent zmarł (<1%).

Tabela 13. Odsetek pacjentów osiągających potwierdzone 40% zmniejszenie eGFR, ESRD lub zgon w analizie pośredniej oraz po 2 latach obserwacji

Odsetek pacjentów osiągających potwierdzone 40% zmniejszenie eGFR, ESRD lub zgon	Analiza międzyokresowa		2-letni okres obserwacji	
	Sparsentan (N=202)	Irbesartan (N=202)	Sparsentan (N=202)	Irbesartan (N=202)
Zdarzenie, n (%)	7 (3,5)	13 (6,4)	18 (8,9)	26 (12,9)
Ryzyko względne zdarzeń (sparsentan/irbesartan)	1,46		0,68	
95% CI	(-0,60; 3,51)		(0,37; 1,24)	

Źródło: Opracowanie własne na podstawie EPAR Filspari https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/filspari-epar-public-assessment-report_en.pdf, str. 56 i 66.



Rysunek 3. Czas do osiągnięcia złożonego punktu końcowego niewydolności nerek w postaci potwierdzonego zmniejszenia eGFR o 40%, schyłkowej niewydolności nerek lub śmierci z jakiegokolwiek przyczyny.

Źródło: Rovin 2023.

Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej wybranych zmiennych białkomoczu w 110. tygodniu

W 110. tygodniu zaobserwowano zmniejszenie w stosunku do wartości wyjściowych 24-godzinne wydalenia białka z moczem, stosunku albuminy do kreatyniny w moczu oraz wydalenia albuminy z moczem w przypadku stosowania sparsentanu w porównaniu z irbesartanem.

Tabela 14. Zmiana w białkomoczu

	Sparsentan (N=202)	Irbesartan (N=202)	Stosunek średniej geometrycznej LS (95% CI)
Stosunek białka do kreatyniny w moczu, g/g	-42,8% (-49,8; -35,0)	-4,4% (-15,8; 8,7)	0,60 (0,50; 0,72)
Wydalenie białka z moczem, g/dzień	-46,9% (-53,4; -39,5)	-5,9% (-17,9; 7,9)	0,56 (0,47; 0,68)
Stosunek albumin do kreatyniny w moczu, g/g	-56,0% (-62,1; -49,1)	-17,3% (-29,1; -3,5)	0,53 (0,43; 0,66)
Wydalenie albuminy z moczem, g/dzień	-58,8% (-64,7; -52,0)	-17,9% (-30,1; -3,6)	0,50 (0,40; 0,63)

Źródło: Rovin 2023.

Częściowa i całkowita remisja białkomoczu

Wartość wyjściowa wydalenia białka z moczem wynosiła 1,79 g/dobę. Pacjenci z grupy otrzymującej sparsentan uzyskali całkowitą remisję białkomoczu (wydalenie białka z moczem <0,3 g na dobę) wcześniej i częściej niż pacjenci z grupy otrzymującej irbesartan (62 [31%] z 202 vs. 23 [11%] z 202; ryzyko względne 2,5, 95% CI: 1,6; 4,1). Częściowa remisja białkomoczu (<1,0 g na dobę) wystąpiła u 157 (78%) pacjentów w grupie sparsentanu w porównaniu do 106 (53%) pacjentów w grupie irbesartanu (ryzyko względne 1,5, 95% CI: 1,1; 1,9). W analizie *post-hoc* wydalenie białka z moczem poniżej 0,5 g na dobę wystąpiło u 103 (51%) pacjentów w grupie sparsentanu w porównaniu z 48 (24%) pacjentami w grupie irbesartanu (ryzyko względne 2,1, 95% CI: 1,5; 2,9).

Analiza wrażliwości dla subpopulacji

Wyniki analiz nie wykazały istotnych różnic między podgrupami. Jedynie podgrupy irbesartanu z wyjściowym eGFR ≥90 mL/min/1,73 m² i wiekiem ≤18 lat w momencie diagnozy IgAN charakteryzowały się większą redukcją UP/C od wartości wyjściowej, w porównaniu z ogólną analizą pierwotną.

6.2 Ocena bezpieczeństwa stosowania

Analiza bezpieczeństwa w badaniu rejestracyjnym na podstawie EPAR

Ocena bezpieczeństwa sparsentanu w leczeniu pacjentów z IgAN opierała się na wynikach głównego, randomizowanego, podwójnie zaślepionego badania rejestracyjnego III fazy PROTECT (n=404) oraz analizie zbiorczej CKD⁶ RCT (tzw. SAS- *Safety Analysis Set*, n=884), do której włączono 3 badania RCT prowadzone w rzadkich chorobach kłębuszków nerkowych, w tym badanie rejestracyjne PROTECT, badanie II fazy DUET oraz badanie III fazy DUPLEX w populacji z ogniskowym segmentowym stwardnieniem kłębuszków nerkowych. Łącznie 446 pacjentów poddanych zostało ekspozycji na sparsentan, a 425 na irbesartan.

Mediana ekspozycji na sparsentan w głównym badaniu rejestracyjnym w okresie drugiej daty odcięcia danych (01.02.2022) wyniosła 96,5 tygodnia (zakres Q1-Q3: 51,9; 110,0). Ogólna mediana ekspozycji na sparsentan w populacji bezpieczeństwa CKD RCT wyniosła 336,5 dni (zakres Q1-Q3: 71 – 639).

Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia dotyczyły ogółem 83% populacji badania PROTECT (88% w grupie sparsentanu vs. 79% w grupie irbesartanu). Odsetek pacjentów z ciężkimi zdarzeniami niepożądanymi nie różnił się pomiędzy grupą interwencji (21%) a grupą komparatora (20%).

Tabela 15. Zestawienie zdarzeń niepożądanych dla produktu leczniczego Filspari (sparsentan) w populacji badanej badania PROTECT (n=404) oraz populacji zbiorczej poddanej leczeniu sparsentanem i irbesartanem CKD RCT, (podwójnie zaślepionego badania)

	PROTECT/ PAS			CKD RCT	
	Ogółem n=404	Sparsentan n=202	Irbesartan n=202	Sparsentan 400/800 mg n=446	Irbesartan n=425
TEAE	336 (83%)	177 (88%)	159 (79%)	364 (81,6%)	321 (75,5%)
TEAE związane z leczeniem	153 (38%)	86 (43%)	67 (33%)	177 (39,7%)	135 (31,8%)
TEAE w stopniu ciężkim	42 (10%)	16 (8%)	26 (13%)	41 (9,2%)	35 (8,2%)
SAE	84 (21%)	43 (21%)	41 (20%)	68 (15,2%)	63 (14,8)
TEAE prowadzące do dyskontynuacji	25 (6%)	15 (7%)	10 (5%)	34 (7,6%)	20 (4,7%)

Źródło: EPAR Filspari, s. 75-76, https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/filspari-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 13.06.2024] i <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03762850?term=021IGAN17001&rank=1> [dostęp: 18.06.2024].

Najczęściej zgłaszane zdarzenia niepożądane w badaniu PROTECT w grupie leczonej sparsentanem vs. irbesartanem⁷ to: COVID-19 (26% vs. 23%), hiperkaliemia (16% vs. 13%), obrzęk obwodowy (15% vs. 12%), zawroty głowy (15% vs. 6%), ból głowy (13% vs. 13%), hipotensja (13% vs. 4%) oraz nadciśnienie (11% vs. 14%). Wśród szerszej populacji CKD RCT najczęstsze TEAE występujące w grupie podwójnie zaślepionej leczonej sparsentanem 400/800 mg vs irbesartan to: obrzęk obwodowy, ból głowy, hipotensja, hiperkaliemia, zawroty głowy i biegunka.

Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem wystąpiły u 38% pacjentów populacji PAS a te raportowane u więcej niż 10% pacjentów populacji to m.in. zaburzenia w układzie nerwowym (10%) oraz zaburzenia metabolizmu i odżywiania (10%). W populacji zbiorczej CKD RCT w grupie leczonej sparsentanem najczęściej był to zaburzenia naczyniowe (12,8%), zaburzenia w układzie nerwowym (11,9%) i zaburzenia ogólne i w miejscu podania (9,4%), a wśród leczonych irbesartanem: zaburzenia w układzie nerwowym (7,8%), zaburzenia metabolizmu i odżywiania (7,3%) i zaburzenia naczyniowe (7,1%).

Ciężkie zdarzenia niepożądane

W badaniu PROTECT ogólna częstość występowania SAE w populacji PAS była porównywalna pomiędzy grupami leczenia sparsentanem i irbesartanem (21% vs. 20%, wg danych z publikacji Rovin 2023 z dłuższym okresem obserwacji, odpowiednio 37% vs. 35%). Zgodnie z protokołem badania wszystkie zdarzenia objawowe COVID-19 zgłaszane były jako poważne – na dzień odcięcia danych 01.02.2022, 23 pacjentów doświadczyło zdarzeń COVID-19 (11 w grupie sparsentanu, 12 - irbesartanu). Jedno takie zdarzenie z grupy irbesartanu uznane było za związane z badanym lekiem. Zaktualizowane dane wg Rovin 2023 wykazały, że 21% pacjentów z ramienia sparsentanu (n=42) doświadczyło COVID-19 i 19% z ramienia irbesartanu (n=38).

⁶ CKD – przewlekła choroba nerek (ang. *chronic kidney disease*)

⁷ Rovin 2023.

Ostre uszkodzenie nerek (ang. *acute kidney injury* AKI,) było częściej raportowane w grupie leczonych sparsentanem (4/202 vs. 0/202). Przewlekła choroba nerek (2/202 vs. 1/202) i zawroty głowy (2/202 vs. 1/202) to pozostałe dwa poważne TEAE, które występowały częściej w grupie sparsentanu niż irbesartanu, w badaniu PROTECT. Zgodnie z danymi z publikacji Rovin 2023 (data odcięcia danych: 07.08.2023 r.) przy dłuższym okresie obserwacji odsetek przewlekłej choroby nerkowej pośród ciężkich TEAE wynosił po 3% w obu ramionach badania PROTECT (n=6), ostre uszkodzenie nerek 2% vs. <1 % (4 vs. 1) oraz zawroty głowy 1% vs. <1% (2 vs.1).

W populacji CKD RCT częstość występowania SAE była również porównywalna pomiędzy grupami badanymi (15,2% sparsentan vs 14,8% irbesartan). Zdarzenia COVID-19 zaraportowano u 11 osób w grupie sparsentanu i 16 osób w grupie irbesartanu.

Zaburzenia nerek i układu moczowego stanowiły najczęściej zgłaszane ciężkie TEAE we wszystkich grupach. Poważne infekcje i zakażenia zgłoszono u 5,4% pacjentów przyjmujących sparsentan i u 6,1% przyjmujących irbesartan, poważne zaburzenia żołądkowo-jelitowe odpowiednio u 1,8% i 0,5% pacjentów, zaburzenia metabolizmu i odżywiania u 1,1% i 0,9%.

Zgony

W momencie okresowej analizy (data odcięcia danych: 01.02.2021) w badaniu PROTECT nie odnotowano żadnych zgonów. Jedno zdarzenie śmiertelne zaraportowano w badaniu wspomagającym DUPLEX - dotyczyło jednak śmierci neonatologicznej dziecka u pacjentki z grupy irbesartanu (na skutek perforacji jelit – zaraportowano jako możliwe związane z badanym lekiem). Jedno zdarzenie śmiertelne zaraportowano w badaniu wspomagającym DUPLEX.

Do czasu kolejnej analizy z datą odcięcia danych: 01.04.2022 r. zgłoszono po 1 śmiertelnym zdarzeniu w badaniu PROTECT w ramieniu irbesartanu (64-letni pacjent z blokiem lewej odnogi pęczka Hisa, obrzękiem obwodowym, cukrzycą typu II, niewydolnością oddechową, pozytywnym wynikiem COVID-19, po hospitalizacji z powodu niewydolności oddechowej, zmęczenia i epizodu sercowego, diagnoza: choroba wieńcowa, duszność, niedotlenienie, obrzęk płuc, AKI, hiperlipidemia) i DUPLEX w ramieniu sparsentanu (74-letni pacjent z utratą masy ciała 17kg/6 miesięcy po rozpoczęciu przyjmowania leku, utratą apetytu i dolegliwościami żołądkowo-jelitowymi, z chorobą przerzutową obejmującą wątrobę i nadnercza, po 3 cyklach chemoterapii, diagnoza: rak neuroendokrynnny wielkokomórkowy o wysokim stopniu złośliwości). Oba zgłoszone zostały jako niespodziewane, podejrzewane SAE i zostały ocenione jako prawdopodobnie związane z badanym lekiem. W badaniu wspomagającym DUET nie odnotowano żadnych przypadków śmiertelnych do dnia 01.04.2022.

Inne znaczące zdarzenia

Zestawienie innych znaczących AE, które wystąpiły w populacji PAS badania PROTECT przedstawiono w Tabeli 16.

Tabela 16. Inne znaczące AE związane z bezpieczeństwem (populacja PAS) – badanie PROTECT (data odcięcia: 01.02.2022]

Pacjenci z jakimkolwiek TEAE związanym z:	Irbesartan (n = 202) n (%) [liczba zdarzeń]	Sparsentan (n = 202) n (%) [liczba zdarzeń]	Ogółem (n = 404) n (%) [liczba zdarzeń]
Układem sercowo-naczyniowym	47 (23) [78]	53 (26) [86]	100 (25) [164]
Arytmią serca	16 (8) [23]	11 (5) [12]	27 (7) [35]
Niedociśnieniem tętniczym	22 (11) [37]	52 (26) [79]	74 (18) [116]
Zaburzeniami czynności wątroby	8 (4) [19]	14 (7) [33]	22 (5) [52]
Oстрыm uszkodzeniem nerek	3 (1) [3]	9 (4) [10]	12 (3) [13]
Enzymami trzustkowymi	9 (4) [14]	13 (6) [24]	22 (5) [38]
Retencją płynów	26 (13) [32]	32 (16) [47]	58 (14) [79]
Anemią	8 (4) [8]	15 (7) [16]	23 (6) [24]
Hiperkaliemią	22 (11) [30]	29 (14) [37]	51 (13) [67]

Źródło: EPAR Filspari s.80-81, https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/filspari-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 13.06.2024] i <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03762850?term=021IGAN17001&rank=1> [dostęp: 19.06.2024].

W grupie leczonej sparsentanem vs irbesartanem odnotowano większy odsetek pacjentów z TEAE związanymi z wyżej wymienionymi dolegliwościami poza arytmia serca, gdzie w grupie leczonej irbesartanem było to 8% pacjentów vs 5%. Największa różnica została odnotowana w przypadku niedociśnienia tętniczego, gdzie ponad ¼ pacjentów leczonych sparsentanem zgłosiła TEAE z nim związane vs. 11% w grupie irbesartanu.

Dyskontynuacja leczenia

W populacji PAS badania PROTECT 7% pacjentów z grupy sparsentanu i 5% z grupy irbesartanu doświadczyło TEAE prowadzących do dyskontynuacji leczenia. W grupie sparsentanu były to: ostre uszkodzenie nerki (n=3), CKD (n=2) i wzrost ALAT (n=2) spośród tych, które dotyczyły więcej niż 1 pacjenta. Z kolei w grupie irbesartanu było to zaburzenie czynności nerek. Zaktualizowane obserwacje opublikowane przez Rovin 2023 wykazały, że TEAE prowadzące do dyskontynuacji leczenia dotyczą 10% pacjentów z grupy sparsentanu i 9% z grupy irbesartanu. W grupie sparsentanu były to: przewlekła choroba nerek (3/202, 1%), ostre uszkodzenie nerki (1%) oraz wzrost ALAT (1%), niedociśnienie (2/202, 1%) oraz zwiększone stężenie lipazy (1%) i zaburzenia czynności nerek (1/202, <1%). W grupie irbesartanu były to natomiast przewlekła choroba nerek (3/202, 1%) i zaburzenia czynności nerek (4/202, 2%).

W analizie zbiorczej CKD RCT sytuacja ta dotyczyła odpowiednio 7,6% pacjentów z grupy sparsentanu i 4,7% z grupy irbesartanu. Najczęstszymi TEAE prowadzącymi do dyskontynuacji były: wyniki badań laboratoryjnych (1,6% w grupie sparsentanu i 0,5% w grupie irbesartanu) oraz zaburzenia czynności nerek i układu moczowego (2,0% vs 1,6%).

Przerwanie leczenia w badaniu PROTECT

Średni czas trwania przerwy w leczeniu w grupach leczonych sparsentanem oraz irbesartanem, które doświadczyły przerwania leczenia, wynosił odpowiednio 48,8 dni (SD=76,6; mediana 23,0 dni) oraz 31,4 dni (SD=38,57; mediana 13,0). Spośród TEAE, które doprowadziły do modyfikacji dawki lub przerwania leczenia należy wymienić objawowe niedociśnienie tętnicze (które u 12 z 50 pacjentów, którzy doświadczyli tego TEAE w grupie sparsentanu, doprowadziło do modyfikacji/ przerwania leczenia, oraz u 5 z 21 w grupie irbesartanu), ostre uszkodzenie nerek (u 4 z 8 doprowadziło do modyfikacji dawki lub przerwania leczenia i u 3 z 8 do dyskontynuacji leczenia w grupie sparsentanu, odpowiednio u 1 z 3 i 0 z 3 w grupie irbesartanu) oraz hiperkaliemia (u 6 z 23 pacjentów w grupie sparsentanu, u 2 z 19 w grupie irbesartanu).

Ciśnienie krwi⁸

Średnie ciśnienie krwi (SD) w punkcie wyjściowym wynosiło 128,0 (14,4)/ 81,6 (10,6) mm Hg w grupie sparsentanu oraz 129,9 (12,4)/ 83,2 (10,6) mm Hg w grupie irbesartanu. W badaniu PROTECT leczenie sparsentanem prowadziło do początkowego obniżenia skurczowego i rozkurczowego ciśnienia krwi, z późniejszą stabilizacją rozpoczynającą się w 12. tygodniu leczenia. Średnia zmiana, liczona metodą najmniejszych kwadratów, ciśnienia skurczowego i rozkurczowego względem punktu wyjściowego dla sparsentanu wyniosła odpowiednio -3,8 (95% CI: -5,5; -2,1) mm Hg i -3,4 (95% CI: -4,6; -2,2) mm Hg, a dla irbesartanu -2,5 (95% CI: -4,3; -0,8) mm Hg oraz -1,2 (95% CI: -2,5; 0,0) mm Hg, odpowiednio. Zwiększenie dawkowania leków (zgodnie z protokołem) skutkowało objawowym niedociśnieniem zgłaszanym częściej w przypadku sparsentanu. Zawroty głowy i zmęczenie występowały również często i mogły mieć związek z obniżającym się ciśnieniem tętniczym.

Inne obserwacje związane z bezpieczeństwem na podstawie Rovin 2023

TEAE związane z COVID-19 zgłoszono u 26% pacjentów w grupie ze sparsentanem i u 23% w grupie komparatora. TEAE dotyczące wątroby, a związane ze zwiększeniem aktywności ALAT lub AspAT do ponad 3-krotności GGN wystąpiły u 2% pacjentów w grupie sparsentanu vs. 3% w grupie irbesartanu. SAE związane z wątrobą wystąpiły jedynie u 1% pacjentów w grupie z irbesartanem. W żadnej z grup nie wystąpiły przypadki polekowego uszkodzenia wątroby.

TEAE związane z niedociśnieniem zgłoszono u 16% pacjentów w grupie ze sparsentanem i u 6% pacjentów z irbesartanem i prowadziły do przerwania leczenia u 1% w grupie ze sparsentanem. Żaden pacjent nie przerwał leczenia z powodu niewydolności serca lub obrzęku. Nie wystąpiły żadne poważne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem obrzęku związanego z badanym lekiem. Zmiana w obrzęku z braku obrzęku na początku badania do ciężkiego obrzęku wystąpiła u dwóch (1%) pacjentów w grupie irbesartanu i do umiarkowanego obrzęku wystąpiła u dwóch (1%) pacjentów w grupie otrzymującej sparsentan. Średnia masa ciała wynosiła 84,2 kg (SD 20,1) na początku badania i 83,8 kg (20,9) w 110. tygodniu leczenia sparsentanem oraz 84,7 kg (19,7) na początku badania i 85,0 kg (19,0) w 110. tygodniu w grupie z irbesartanem. Średnie stężenie potasu pozostawało stabilne przez 110 tygodni.

Informacje z ChPL

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

⁸ Rovin 2023

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi produktu leczniczego były: niedociśnienie tętnicze (9%), hiperkaliemia (7%), zawroty głowy (7%) i obrzęki obwodowe (5%). Najczęściej zgłaszanym ciężkim działaniem niepożądanym było ostre uszkodzenie nerek (1%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Dane dotyczące bezpieczeństwa uzyskano z 27 badań klinicznych, w których uczestniczyło ponad 500 pacjentów poddanych ekspozycji na sparsentan w populacji z przewlekłą chorobą nerek, w tym IgAN i FSGS.

Zgłaszane działania niepożądane wymieniono w poniższej tabeli według klasyfikacji układów i narządów MedDRA oraz konwencji częstości występowania: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$).

Tabela 17. Działania niepożądane produktu leczniczego obserwowane w badaniach klinicznych

Klasyfikacja układów i narządów	Często	Niezbyt często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	-	Niedokrwistość
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hiperkaliemia	-
Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy Ból głowy	-
Zaburzenia naczyniowe	Niedociśnienie tętnicze Niedociśnienie ortostatyczne	-
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Zaburzenia czynności nerek Ostre uszkodzenie nerek	-
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Obrzęki obwodowe Zmęczenie	-
Badania diagnostyczne	Wzrost stężenia kreatyniny we krwi Podwyższona aktywność aminotransferazy ^a	-

^a Podwyższona aktywność aminotransferazy obejmuje terminy preferowane: podwyższoną aktywność aminotransferazy alaninowej, podwyższoną aktywność aminotransferazy asparaginianowej, podwyższoną aktywność gamma-glutamylotranspeptydazy, podwyższoną aktywność enzymów wątrobowych i podwyższoną aktywność aminotransferaz.

Źródło: ChPL Filspari https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/filspari-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 17.06.2024].

Alerty dotyczące bezpieczeństwa

Na stronie Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL)⁹, na dzień 27.01.2025 r. nie odnaleziono komunikatów związanych z bezpieczeństwem stosowania leku Filspari (sparsentan).

W bazie FDA Adverse Event Reporting System (FAERS)¹⁰ na dzień 27.01.2025 r. odnotowano informację na temat bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego sparsentan. Zidentyfikowano 1 454 przypadków działań niepożądanych, z czego 191 dotyczyło ciężkich przypadków (w tym 5 zgonów). Najwięcej powikłań dotyczyło:

- Zaburzeń ogólnych i w miejscu podania (552), w tym: zmęczenie (215), obrzęk obwodowy (94), ból, nieefektywny lek oraz nietypowe samopoczucie (po 43),
- Zaburzeń w wynikach badań laboratoryjnych (432), w tym m.in. obniżenie ciśnienia krwi (72), zwiększenie stężenia potasu we krwi (47), zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi/ zmniejszenie GFR (po 41),
- Zaburzeń układu nerwowego (424), w tym: zawroty głowy (252), ból głowy (92), senność (48).

W bazie EudraVigilance¹¹ do dnia 26.01.2025 r. odnotowano 76 przypadków działań niepożądanych związanych z przyjmowaniem leku Filspari (sparsentan) i dotyczyły one najczęściej:

- Zaburzeń ogólnych i w miejscu podania (32), w tym m.in. zmęczenie (10), nieefektywny lek (5), obrzęk obwodowy/astenia/ śmierć (4),
- Zaburzeń układu nerwowego (26), w tym m.in. zawroty głowy (14), ból głowy (7), parestezje/omdlenia (3),

⁹ <https://www.gov.pl/web/urpl/komunikaty-dot-produktow-leczniczych> [dostęp: 27.01.2025].

¹⁰ <https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f7f1c25ee/sheet/45beeb74-30ab-46be-8267-5756582633b4/state/analysis> [dostęp: 27.01.2025].

¹¹ <https://www.adrreports.eu/en/disclaimer.html> [dostęp: 27.01.2025].

- Zaburzeń w wynikach badań laboratoryjnych (23), w tym m.in. zmniejszenie ciśnienia krwi/ zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi (5), zwiększenie stężenia potasu we krwi/ zmniejszenie GFR (3),

W bazie VigiAccess¹² prowadzonej przez WHO, w dniu 27.01.2025 r. odnotowano 1 485 przypadków działań niepożądanych leku Filspari (sparsentan) i obejmowały one:

- Zaburzenia ogólne i w miejscu podania (16%, 564 ADRs), w tym: zmęczenie (217), obrzęk obwodowy (95), nieefektywny lek (45),
- Zaburzenia w wynikach badań laboratoryjnych (12%, 444 ADRs), w tym: zmniejszenie ciśnienia krwi (73), zwiększenie stężenia potasu we krwi (47), zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi/ zmniejszenie GFR (po 42),
- Zaburzenia układu nerwowego (12%, 432 ADRs), w tym: zawroty głowy (254), ból głowy (93), senność (48).

6.3 Podsumowanie siły interwencji

Podsumowanie oceny skuteczności:

Pierwszorzędowy punkt końcowy skuteczności w analizie międzyokresowej wskazuje na przewagę sparsentanu nad irbesartanem w zmniejszaniu białkomoczu w 36. tygodniu leczenia. Średni stosunek UP/C w punkcie wyjściowym wynosił 1,24 g/g. W grupie sparsentanu średnia geometryczna LS procentowej zmiany UP/C w stosunku do wartości wyjściowej wyniosła -49,8% (95% CI: -54,98; -43,95), a w grupie irbesartanu -15,1% (95% CI: -23,72; -5,39). Różnica w wynikach pierwszorzędowego punktu końcowego jest istotna statystycznie ($p < 0,0001$).

Kluczowym drugorzędowym punktem końcowym był wskaźnik zmiany eGFR mierzony nachyleniem krzywej (*slope*) w okresie 52 tygodni (od 6. do 58. tygodnia). W punkcie wyjściowym średni eGFR wynosił 57,0 ml/min/1,73 m². W ramieniu interwencji średnia zmiana eGFR obliczona metodą najmniejszych kwadratów po roku wyniosła -3,4 (95% CI: -4,77; -2,09) ml/min/1,73 m²/rok, a w ramieniu porównawczym -4,9 (95% CI: -6,28; -3,48) ml/min/1,73 m²/rok. Różnica w wynikach pomiędzy ramionami badania wyniosła 1,4 ml/min/1,73 m²/rok (95% CI: -0,36; 3,26) na korzyść sparsentanu. Nie była ona istotna statystycznie ($p = 0,1167$). Ponadto, wykonano analizę potwierdzającą długotrwałą poprawę eGFR w ciągu 2 lat (od 6. tygodnia do 110. tygodnia). Różnica w wynikach pomiędzy ramionami badania wyniosła 1,1 ml/min/1,73 m²/rok (95% CI: 0,07; 2,12) i była istotna statystycznie ($p = 0,037$). Należy podkreślić niejednoznaczne wyniki w zakresie zmiany eGFR – nie wszystkie analizy wykazywały istotność statystyczną. Hipotezy statystyczne dla innych, wstępnie określonych drugorzędowych punktów końcowych nie zostały formalnie przetestowane w ramach procedury testowania hierarchicznego, ponieważ wartość p całkowitej zmiany eGFR była większa niż 0,05. W analizie międzyokresowej łącznie 20 pacjentów osiągnęło punkt końcowy w postaci potwierdzonego 40% zmniejszenia eGFR, ESRD lub zgonu, w tym 7 (3,5%) pacjentów w grupie sparsentanu i 13 (6,4%) pacjentów w grupie irbesartanu. Zaktualizowane analizy wskazują, że 44 pacjentów osiągnęło analizowany punkt końcowy, z czego 18 (8,9%) pacjentów w ramieniu interwencji oraz 26 (12,9%) pacjentów w ramieniu komparatora. W 110. tygodniu zaobserwowano zmniejszenie w stosunku do wartości wyjściowych 24-godzinnego wydalania białka z moczem, stosunku albuminy do kreatyniny w moczu oraz wydalania albuminy z moczem w przypadku stosowania sparsentanu w porównaniu z irbesartanem.

Podsumowanie oceny bezpieczeństwa:

Ocena bezpieczeństwa sparsentanu w leczeniu pacjentów z IgAN opierała się na wynikach głównego badania rejestracyjnego III fazy PROTECT ($n = 404$) oraz analizie zbiorczej CKD RCT ($n = 884$), do której włączono 3 badania RCT prowadzone w rzadkich chorobach kłębuszków nerkowych, w tym badanie rejestracyjne PROTECT, badanie II fazy DUET (RET-D-001) oraz badanie III fazy DUPLEX (021FSGS16010) w populacji z ogniskowym segmentowym stwardnieniem kłębuszków nerkowych.

Do momentu okresowej analizy z datą odcięcia danych: 01.04.2022 r. zgłoszono 1 śmiertelne zdarzenie w badaniu PROTECT w ramieniu irbesartanu i 1 w badaniu DUPLEX w ramieniu sparsentanu. Każde z nich zostało ocenione jako prawdopodobnie związane z badanym lekiem. W badaniu wspomagającym DUET nie odnotowano żadnych przypadków śmiertelnych do dnia 01.04.2022. TEAE, które doprowadziły do modyfikacji dawki lub przerwania leczenia obejmowały m.in. objawowe niedociśnienie tętnicze, ostre uszkodzenie nerek oraz hiperkaliemię. Średni czas trwania przerwy w leczeniu w grupach leczonych sparsentanem oraz irbesartanem, które doświadczyły przerwania leczenia, wynosił odpowiednio 48,8 dni (SD=76,6; mediana 23,0 dni) oraz 31,4 dni (SD=38,57; mediana 13,0 dni). Zgodnie z wynikami opublikowanymi przez Rovin 2023, w badaniu PROTECT

¹² <https://vigiaccess.org/> [dostęp: 27.01.2025].

wśród poważnych TEAE warto zwrócić uwagę na ostre uszkodzenie nerek, które było częściej raportowane w grupie leczonych sparsentanem niż irbesartanem (2% vs. <1%; 4/202 vs. 1/202) oraz przewlekłą chorobę nerek (3% vs. 3%; 6/202 vs. 6/202). W badaniu PROTECT 10% pacjentów z grupy sparsentanu i 9% z grupy irbesartanu doświadczyło TEAE prowadzących do dyskontynuacji leczenia. Najczęstszą przyczyną była przewlekła choroba nerek (CKD), ostre uszkodzenie nerki, i wzrost stężenia AlAT (w grupie sparsentanu) oraz CKD i zaburzenie czynności nerek (w grupie irbesartanu).

Najczęściej zgłaszane zdarzenia niepożądane w badaniu PROTECT w grupie leczonej sparsentanem vs. irbesartanem to: COVID-19 (26% vs. 23%), hiperkaliemia (16% vs. 13%), obrzęk obwodowy (15% vs. 12%), zawroty głowy (15% vs. 6%), ból głowy (13% vs. 13%), hipotensja (13% vs. 4%) oraz nadciśnienie (11% vs. 14%).

Spośród komunikatów związanych z bezpieczeństwem w międzynarodowych, amerykańskich i europejskich bazach najczęstsze działania niepożądane dotyczyły zaburzeń ogólnych i w miejscu podania (zmęczenie), zaburzeń w układzie nerwowym (zawroty głowy) oraz zaburzeń w wynikach badań laboratoryjnych (obniżenie ciśnienia krwi). Jedynie baza FDA podaje informacje o zgonach, gdzie stanowiły one ok. 2,6% zgłoszonych ciężkich działań niepożądanych (0,3% wszystkich zgłoszonych działań niepożądanych).

UWAGI ANALITYKÓW:

Na podstawie analizy dostępnych wytycznych praktyki klinicznej oraz opcji refundowanych dostępnych w Polsce analitycy AOTMiT wyłonili substancję czynną – losartan potasowy – jako opcję terapeutyczną dla ocenianej technologii. Z uwagi na fakt, że oceniana technologia jest podwójnym antagonistą receptora endoteliny angiotensyny, a losartan należy do grupy antagonistów angiotensyny II uznano, że mają one ten sam cel terapeutyczny. Z tego powodu zdecydowano się na zestawienie w formie tabelarycznej wybranych wyników dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa leczenia obiema technologiami lekowymi.

Należy mieć na uwadze, że losartan jest refundowany w leczeniu chorób nerek u pacjentów dorosłych z nadciśnieniem i cukrzycą typu 2 z białkomoczem $\geq 0,5$ g/dobę (wg Obwieszczenia MZ z dn. 18.12.2024 r.), a nie bezpośrednio we wnioskowanym wskazaniu, dlatego zestawione dane należy traktować z wysoką ostrożnością. Należy również pamiętać, że kryteria włączenia i wyłączenia dla każdego z badań były odmienne, w związku z czym populacje będą się między sobą różnić. Zatem rozważania w zakresie dominacji którejkolwiek z technologii, bazując jedynie na porównaniu wyników z poszczególnych badań, są mocno ograniczone.

Tabela 18. Zestawienie wybranych wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania sparsentanu oraz losartanu

	sparsentan, 200 mg/ 1x dobę (do 400 mg/ 1xdobę)	losartan, 50 mg/ 1xdobę (do 100 mg/1xdobę)
Opis badania	Badanie PROTECT, n=404 (sparsentan, n=202 vs. irbesartan)	Badanie RENAAL, n=1513 (losartan n=751 vs. placebo)
Populacja	Pacjenci dorośli z IgAN z wydalaniem białka z moczem w ilości ≥ 1 g/dobę (lub UP/C $\geq 0,75$ g/g)	Pacjenci z cukrzycą typu 2 z białkomoczem, z nadciśnieniem tętniczym lub bez
Cel badania	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa sparsentanu u dorosłych pacjentów z IgAN, u których pomimo stosowania maksymalnych dawek leczenia inhibitorami ACE lub blokerami ARB występuje białkomocz	Ocena roli losartanu (blokeru ARB) u pacjentów z cukrzycą typu 2 i nefropatią, przy jednoczesnym stosowaniu konwencjonalnego leczenia przeciwnadciśnieniowego (antagoniści kanału wapniowego, leki moczopędne, alfa-blokery, beta-blokery, leki działające ośrodkowo)
Czas obserwacji	110 tygodni	Ok. 239 tygodni (śr. 177 tygodni)
Ocena skuteczności klinicznej^a		
Roczna zmiana UP/C	-49,8% ^b (95% CI: -54,98; -43,95)	-35%
Zmiana eGFR/rok	-3,4 ml/min/1,73m ²	-4,4 ml/min/1,73m ²
Ocena bezpieczeństwa – na podstawie ChPL		
Najczęstsze działania niepożądane	niedociśnienie tętnicze (9%), hiperkaliemia (7%), zawroty głowy (7%), obrzęki obwodowe (5%),	Z badania RENAAL: Zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego, osłabienie, zmęczenie, hiperkaliemia, hipoglikemia, niedociśnienie
Najczęściej zgłaszane ciężkie działania niepożądane	Ostre uszkodzenie nerek (1%)	bd

^a dane dot. skuteczności losartanu zaczerpnięto z publikacji Brenner 2001¹³,

^b średnia geometryczna najmniejszych kwadratów w 36. tygodniu leczenia, analiza MMRM oparta na modelu mieszanym dla powtarzanych pomiarów (ang. Mixed Model Repeated Measures),

Źródło: Publikacja Brenner 2001, EPAR Filspari https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/filspari-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 13.06.2024], ChPL Filspari https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/filspari-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 17.06.2024], ChPL Cozaar, https://leki.urpl.gov.pl/files/Cozaar_tablpowl_50mg.pdf [dostęp: 13.09.2024] i ChPL Losartan Genoptim, https://leki.urpl.gov.pl/files/35_Losartan_Genoptim_x2.pdf [dostęp: 13.09.2024].

Przedstawione zestawienie, ze względu na brak randomizowanego badania klinicznego porównującego leczenie sparsentanem i losartanem ma jedynie charakter poglądowy.

¹³ Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al.; Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy; N Eng J Med. 2001; 345:861-869

7 OCENA EKONOMICZNA INTERWENCJI

W związku ze zidentyfikowaniem istotnych ograniczeń danych wejściowych do modelowania wynikających z badania rejestracyjnego, analitycy Agencji odstąpili od wykonania modelu farmakoekonomicznego dla ocenianego produktu leczniczego.

7.1 Dane wejściowe do modelu

Nie dotyczy.

7.2 Oszacowanie kosztów terapii i komparatora

7.2.1. Założenia

Założenia dla ocenianej technologii:

- Lek jest stosowany zgodnie z dawkowaniem przedstawionym w ChPL: „Leczenie sparsentanem należy rozpocząć od dawki 200 mg raz na dobę przez 14 dni, a następnie zwiększyć ją do dawki podtrzymującej 400 mg raz na dobę, w zależności od tolerancji.”
- W kosztach terapii uwzględniono koszt leku Filspari, nie uwzględniono kosztów dodatkowych, tj. koszty leczenia działań niepożądanych terapii, koszty hospitalizacji. Ze względu na wysoką cenę leku, inne koszty dodatkowe stanowią niewielką część kosztów całkowitych, co ma niewielki wpływ na ocenę sumaryczną.
- Cenę produktu leczniczego pozyskano ze strony *drugs.com*. Dane były dostępne dla 2 wariantów dawek: 200 mg oraz 400 mg. Cena, bez względu na dawkę, jest taka sama.
- Do przeliczenia ceny z waluty lokalnej, czyli dolarów amerykańskich na złote polskie użyto średniego kursu NBP z 19.06.2024 r. wynoszącego 1 USD za 4,0387 PLN (Tabela nr 118/A/NBP/2024).

Założenia dla komparatora:

- Zgodnie z badaniem rejestracyjnym za komparator przyjęto irbesartan.
- Dawkowanie przyjęto zgodnie z badaniem rejestracyjnym: przez pierwsze dwa tygodnie – 150 mg dziennie. Następnie zwiększenie do dawki 300 mg/dzień, w zależności od tolerancji.
- Cenę produktu leczniczego pozyskano ze strony *drugs.com*. Dane były dostępne dla 3 wariantów dawek: 75 mg, 150 mg oraz 300 mg. Zgodnie z dawkowaniem przedstawionym w badaniu rejestracyjnym przyjęto ceny dla dawek: 150 i 300 mg.
- Do przeliczenia ceny z waluty lokalnej, czyli dolarów amerykańskich na złote polskie użyto średniego kursu NBP z 19.06.2024 r. wynoszącego 1 USD za 4,0387 PLN (Tabela nr 118/A/NBP/2024 z dnia 19.06.2024 r.).

7.2.2. Dane wejściowe

Tabela 19. Dane wejściowe- oceniana technologia

Założenie	Wartość	Źródło
Średni kurs NBP za 1 USD [PLN]	4,0387	https://nbp.pl/statystyka-i-sprawozdawczosc/kursy/tabela-a/
Pierwsze dwa tygodnie		
Dawka zalecana na podanie [mg]	200	ChPL Filspari
Liczba podań w cyklu	1	ChPL Filspari
Liczba cykli terapii	14	ChPL Filspari
Cena za mg [PLN]	7,58	https://www.drugs.com/price-guide/filspari
Kolejne tygodnie		
Dawka zalecana na podanie [mg]	400	ChPL Filspari
Liczba podań w cyklu	1	ChPL Filspari

Założenie	Wartość	Źródło
Liczba cykli terapii	351	ChPL Filspari
Cena za mg [PLN]	3,79	https://www.drugs.com/price-guide/filspari

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Tabela 20. Dane wejściowe- komparator

Założenie	Wartość	Źródło
Średni kurs NBP za 1 USD [PLN]	4,0387	https://nbp.pl/statystyka-i-sprawozdawczosc/kursy/tabela-a/
Pierwsze dwa tygodnie		
Dawka zalecana na podanie [mg]	150	Badanie rejestracyjne
Liczba podań w cyklu	1	Badanie rejestracyjne
Liczba cykli terapii	14	Badanie rejestracyjne
Cena za mg [PLN]	0,03	https://www.drugs.com/price-guide/irbesartan
Kolejne tygodnie		
Dawka zalecana na podanie [mg]	300	Badanie rejestracyjne
Liczba podań w cyklu	1	Badanie rejestracyjne
Liczba cykli terapii	351	Badanie rejestracyjne
Cena za mg [PLN]	0,02	https://www.drugs.com/price-guide/irbesartan

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

7.2.3. Wyniki

Tabela 21. Oszacowanie kosztów rocznych terapii ocenianą technologią i komparatorem

Substancja czynna	Dawka na 1 podanie [mg]	Liczba podań w cyklu	Liczba cykli w terapii	Dawka całkowita [mg]	Dawka całkowita [mg]	Cena za mg [PLN]	Koszt terapii [PLN]
A	B	C	D	E= BxCxD	F	G	H=ExG
Oceniana technologia							
sparsentan	200	1	14	2 800	143 200	7,58	21 217,78
	400	1	351	140 400		3,79	531 960,10
Komparator							
irbesertan	150	1	14	2 100	107 400	0,03	63,21
	300	1	351	105 300		0,02	1 814,98

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Tabela 22. Oszacowanie rocznych kosztów terapii ocenianą technologią

Wariant	Koszt terapii [PLN]	Koszt komparatora [PLN]
Minimalny (-20% ceny Filspari)	442 542,30	1 502,55
Średni	553 177,88	1 878,19
Maksymalny (+20% ceny Filspari)	663 813,45	2 253,83

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

UWAGI ANALITYKÓW:

W badaniu rejestracyjnym PROTECT komparator stanowił irbesartan. Jest to związek chemiczny z grupy antagonistów receptora angiotensyny II stosowany w leczeniu pierwotnego nadciśnienia tętniczego oraz współistniejącej choroby nerek u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą typu 2. Nie jest on refundowany w Polsce. Spośród antagonistów angiotensyny II refundowanych w Polsce można wymienić losartan/losartan potasowy, który jest refundowany w nadciśnieniu oraz w leczeniu chorób nerek u pacjentów dorosłych

z nadciśnieniem i cukrzycą typu 2 z białkomoczem $\geq 0,5$ g/dobę. Z tego względu zdecydowano się na zestawienie kosztów terapii ocenianą w niniejszym raporcie technologią (sparsentan) oraz kosztów leczenia losartanem.

Założenia do oszacowania kosztów terapii losartanem:

- Lek jest stosowany zgodnie z dawkowaniem przedstawionym w ChPL Cozaar¹⁴: „Pacjenci z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą typu 2 z białkomoczem $\geq 0,5$ g/dobę Zazwyczaj stosowana dawka początkowa wynosi 50 mg raz na dobę. Dawkę tę można zwiększyć do 100 mg raz na dobę, w zależności od wartości ciśnienia tętniczego krwi, po pierwszym miesiącu od rozpoczęcia leczenia (...)” oraz ChPL Losartan Genoptim¹⁵: „Zazwyczaj stosowana dawka początkowa wynosi 50 mg raz na dobę. Dawkę tę można zwiększyć do 100 mg raz na dobę, w zależności od wartości ciśnienia tętniczego krwi, po pierwszym miesiącu od rozpoczęcia leczenia. (...)”.
- Przyjęto, że po miesiącu stosowania dawki leku 50 mg/dzień, dawka zostanie zwiększona do 100 mg/dzień.
- Koszt jednostkowy, obu produktów leczniczych zawierających losartan w różnych dawkach, do wysokości limitu finansowania zaczerpnięto z Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2025 r.¹⁶
- Poniższe oszacowania nie uwzględniają ewentualnych mechanizmów dzielenia ryzyka RSS (ang. risk sharing scheme).

Tabela 23. Oszacowanie rocznych kosztów terapii sparsentanem i losartanem

Substancja czynna	Dawka na 1 podanie [mg]	Liczba podań w cyklu	Liczba cykli w terapii	Dawka całkowita [mg]	Dawka całkowita [mg]	Cena za mg [PLN]	Koszt terapii [PLN]
A	B	C	D	E= BxCxD	F	G	H=ExG
Oceniana technologia							
sparsentan	200	1	14	2 800	143 200	7,58	21 217,78
	400	1	351	140 400		3,79	531 960,10
Komparator							
losartan	50	1	30	1 500	35 000	0,005	6,86
	100	1	335	33 500		0,005	180,06

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Oszacowany roczny koszt leczenia sparsentanem wynosi ok. 550 tys. PLN. Z kolei oszacowany roczny koszt leczenia jednego pacjenta z zastosowaniem losartanu wynosi ok. 187 zł PLN.

7.3. Model farmakoekonomiczny

Z uwagi na liczne ograniczenia badania rejestracyjnego nie opracowano modelu farmakoekonomicznego.

UWAGI ANALITYKÓW:

Badanie rejestracyjne nie dostarczyło dowodów na wpływ ocenianej technologii na śmiertelność czy też potrzebę dializowania pacjentów z IgAN.

Oszacowane koszty ocenianej technologii ponad dwukrotnie przekraczają próg opłacalności, natomiast są znacząco wyższe od oszacowanych kosztów komparatora przyjętego przez analityków Agencji (550 tys. PLN vs. 200 PLN).

Wagi niesprawności opisujące objawy charakteryzujące nefropatię IgAN kształtują się od niskich 0,004 (przewlekła choroba nerek w stadium 3 i łagodna niedokrwistość spowodowana kłębuszkowym zapaleniem nerek) po 0,633 (schyłkowa niewydolność nerek poddawana dializom i ciężka niedokrwistość spowodowana kłębuszkowym zapaleniem nerek), przy czym warto zaznaczyć, że do schyłkowej niewydolności nerek może dojść w ciągu 10-20 lat od rozpoznania choroby.

¹⁴ https://leki.urpl.gov.pl/files/Cozaar_tablpowl_50mg.pdf [dostęp: 02.07.2024].
¹⁵ https://leki.urpl.gov.pl/files/35_Losartan_Genoptim_x2.pdf [dostęp: 02.07.2024].
¹⁶ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2025 r. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-18-grudnia-2024-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-stycznia-2025-r> [dostęp: 09.01.2025].

Brak jest zatem podstaw, aby przypuszczać, że lek może być efektywny kosztowo.

7.3. Przegląd opublikowanych analiz HTA

W celu odnalezienia zagranicznych analiz ekonomicznych dotyczących oceny farmakoekonomicznej Filspiri (sparsentan) we wskazaniu: w leczeniu osób dorosłych z pierwotną nefropatią immunoglobulinową A z wydalaniem białka z moczem w ilości $\geq 1,0$ g/dobę (lub ze stosunkiem stężenia białka do stężenia kreatyniny w moczu w ilości $\geq 0,75$ g/g), przeprowadzono przegląd medycznych baz informacji Medline (przez PubMed). Przeszukania źródeł informacji dokonano w dniu 14.06.2024 roku i zaktualizowano 28.01.2025 r. Zastosowana w bazie strategia wyszukiwania została przedstawiona w załączniku 11.7.

Dodatkowo dokonano przeszukania wolnotekstowego przy zastosowaniu słów kluczowych: Filspari (sparsentan) w wyszukiwarce internetowej Google oraz stron internetowych następujących agencji HTA i organizacji:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <https://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>
- Szwecja – <https://www.tlv.se/>

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono żadnych analiz ekonomicznych dla leku Filspari, natomiast w ramach przeszukiwania stron internetowych zagranicznych agencji i organizacji HTA odnaleziono dwie trwające oceny (NICE oraz NCPE) oraz ocenę niemieckiego IQWIG

Tabela 24. Charakterystyka metodyki oraz wyniki zagranicznych analiz ekonomicznych

Organizacja, rok	Metodyka	Porównanie	Wynik analizy*
National Institute for Health and Care Excellence, NICE, 2024 Wielka Brytania Link [dostęp: 14.06.2024]	Sparsentan w leczeniu pierwotnej nefropatii immunoglobulinowej A.	W trakcie.	<u>Planowana data publikacji:</u> 30.04.2025 r.
National Centre for Pharmacoeconomics, NCPE, 2024, Irlandia Link [dostęp: 27.01.2025]	Sparsentan w leczeniu pierwotnej nefropatii immunoglobulinowej A. – do refundacyjnych	W trakcie.	NCPE w grudniu 2024 otrzymało od wnioskodawcy pełną dokumentację dotyczącą oceny HTA produktu leczniczego Filspari (sparsentan) – analizy trwają.
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWIG) Niemcy 2024 Link	<u>Populacja:</u> Leczenie pacjentów dorosłych z pierwotną nefropatią immunoglobulinową A z wydalaniem białka z moczem w ilości $\geq 1,0$ g/dobę <u>Horyzont czasowy:</u> 12 miesięcy. <u>Źródła danych klinicznych:</u> Ustawowe Ubezpieczenie Zdrowotne w Niemczech (niem. <i>gesetzliche Krankenversicherung, GKV</i>). Dokumentacja podmiotu odpowiedzialnego, opinia eksperta zewnętrznego.	Brak	<u>Koszty roczne:</u> Roczne koszty leczenia na pacjenta dla terapii sparsentanem wyniosły 56 643,72 EUR (~239 tys. PLN). <u>Komentarze do analizy:</u> Koszty podane przez wnioskodawcę są w ocenie IQWIG prawdopodobne. Świadczenia zdrowotne, które powinny zostać wykonane jako dodatkowe (zgodnie z informacją o produkcie leczniczym) potraktowano jako nieobowiązkowe i nie stanowią niezbędnych usług – nie uwzględniono ich w analizie.

*Kursy walut zgodnie z tab. A nr 017/A/NBP/2025 z dn. 27.01.2025 (1 EUR=4,2176 PLN).

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie stron internetowych podanych w powyższej tabeli.

WNIOSKI:

Podczas przeszukiwania baz medycznych i stron internetowych agencji i organizacji HTA odnaleziono jeden dokument niemieckiego IQWiG z szacowanymi rocznymi kosztami terapii sparsentanem równymi ok. 239 tys. PLN. Dwie oceny są w trakcie przygotowywania przez irlandzki NCPE i brytyjski NICE.

7.4. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania Filspari (sparsentan) we wskazaniu pierwotna nefropatia immunoglobulinowa A z wydalaniem białka z moczem w ilości $\geq 1,0$ g/dobę przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <https://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>
- Szwecja – <https://www.tlv.se/>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 20.06.2024 r. i zaktualizowano 28.01.2025 r. przy zastosowaniu słowa kluczowego Filspari i sparsentan. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 1 rekomendację refundacyjną pozytywną warunkowo oraz 3 w trakcie oceny. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 25. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego

Organizacja, Rok, kraj, link	Wskazanie	Rekomendacja	Treść i uzasadnienie
National Institute for Health and Care Excellence, NICE, 2024 Wielka Brytania Link [dostęp: 28.01.2025]	Sparsentan w leczeniu pierwotnej nefropatii immunoglobulinowej A.	W trakcie.	Planowana data publikacji: 30.04.2025 r.
National Centre for Pharmacoeconomics, NCPE, 2024, Irlandia Link [dostęp: 27.01.2025]	Leczenie dorosłych pacjentów z pierwotną nefropatią immunoglobulinową A z białkomoczem $\geq 1,0$ g/dobę (lub stosunkiem białkomoczu/kreatyniny $\geq 0,75$ g/g).	W trakcie.	Pełny wniosek od firmy otrzymano 12.12.2024 r. Oczekiwanie na decyzję.
Haute Autorité de Santé, HAS, 2024, Francja Link [dostęp: 28.01.2025]	Leczenie dorosłych pacjentów z pierwotną nefropatią immunoglobulinową A z białkomoczem $\geq 1,0$ g/dobę (lub stosunkiem białkomoczu/kreatyniny $\geq 0,75$ g/g) po zoptymalizowanej standardowej terapii nefroprotektcyjnej, chyba że są przeciwwskazania lub występują objawy nietolerancji.	Pozytywna warunkowa (ograniczenie populacji)	Wniosek o zezwolenie na wcześniejszy dostęp został negatywnie zaopiniowany przez Radę Przejrzystości we wrześniu 2024 r. W grudniu 2024 HAS wydał rekomendację refundacji leczenia dorosłych z nefropatią immunoglobulinową A z białkomoczem $\geq 1,0$ g/dobę <u>wyłącznie po niewystarczającej odpowiedzi na standardowe leczenie zoptymalizowane przez inhibitor ACE lub ARB II.</u> Komisja zaleca nadanie Filspari statusu wyjątkowego produktu leczniczego. HAS zwraca uwagę na częściowo zaspokojoną potrzebę zdrowotną oraz niejednorodne wyniki zmiany eGFR w czasie, brak długoterminowych danych dotyczących stosowania dializ lub przeszczepiania nerek w celu potwierdzenia skuteczności sparsentanu,

Organizacja, Rok, kraj, link	Wskazanie	Rekomendacja	Treść i uzasadnienie
			brak udowodnionego wpływu na jakość życia, brak porównania sparsentanu z inhibitorem SGLT-2, liczne interakcje z lekami ograniczającymi jego stosowanie oraz profil bezpieczeństwa porównywalny z irbesartanem ale obejmujący ryzyko dla wątroby i nerek.
Gemeinsamer Bundesausschuss, G-BA, 2024, Niemcy Link [dostęp: 28.01.2025]	Sparsentan w leczeniu pierwotnej nefropatii immunoglobulinowej A.	W trakcie.	Decyzja planowana na 02.2025 r.

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie stron internetowych podanych w powyższej tabeli.

WNIOSKI:

We francuskiej rekomendacji pozytywnej warunkowo komisja HAS ograniczyła refundację sparsentanu do populacji osób dorosłych z pierwotną IgAN z białkomoczem $\geq 1,0$ g/dobę wyłącznie po niewystarczającej odpowiedzi na standardowe leczenie zoptymalizowane przez inhibitor ACE lub ARB II. Zwrócono uwagę głównie na częściowo zaspokojoną potrzebę zdrowotną, ale również niejednorodne wyniki zmian eGFR w czasie, brak długoterminowych danych dotyczących stosowania dializ i przeszczepów nerek w celu potwierdzenia skuteczności ocenianego leku, brak udowodnionego wpływu na jakość życia, liczne interakcje z lekami ograniczającymi stosowanie sparsentanu oraz profil bezpieczeństwa obejmujący ryzyko dla wątroby i nerek. Oczekiwane są jeszcze trzy oceny z brytyjskiej, irlandzkiej i niemieckiej organizacji.

7.6 Podsumowanie oceny ekonomicznej

Oszacowany przez AOTMiT roczny koszt terapii na jednego pacjenta, z wykorzystaniem ocenianej technologii wyniósł ok. 550 tys. PLN. Z kolei koszt komparatora tj. irbesertanu, wyniósł ok. 2 tys. PLN. Koszty zastosowania ocenianej w niniejszym opracowaniu technologii przewyższają koszty zastosowania komparatora ok. 275 razy.

Ponadto, oszacowano roczny koszt leczenia jednego pacjenta z zastosowaniem technologii uznanej przez Analityków za komparator w warunkach polskich tj. losartanu. Jego roczny koszt wynosi ok. 187 zł PLN.

Zagraniczne rekomendacje refundacyjne i analizy HTA

Podczas przeszukiwania baz medycznych i stron internetowych agencji i organizacji HTA odnaleziono jeden dokument niemieckiego IQWiG z szacowanymi rocznymi kosztami terapii sparsentanem równymi ok. 239 tys. PLN. Dwie oceny są w trakcie przygotowywania przez irlandzki NCPE i brytyjski NICE. W zakresie rekomendacji refundacyjnych odnaleziono 1 ocenę francuskiego HAS i 3 trwające jeszcze w brytyjskim NICE, irlandzkim NCPE i niemieckim G-BA. We francuskiej rekomendacji refundacyjnej pozytywnej warunkowo komisja HAS ograniczyła refundację sparsentanu do populacji osób dorosłych z pierwotną IgAN z białkomoczem $\geq 1,0$ g/dobę wyłącznie po niewystarczającej odpowiedzi na standardowe leczenie zoptymalizowane przez inhibitor ACE lub ARB II. Zwrócono uwagę głównie na częściowo zaspokojoną potrzebę zdrowotną, ale również niejednorodne wyniki zmian eGFR w czasie, brak długoterminowych danych dotyczących stosowania dializ i przeszczepów nerek w celu potwierdzenia skuteczności ocenianego leku, brak udowodnionego wpływu na jakość życia, liczne interakcje z lekami ograniczającymi stosowanie sparsentanu oraz profil bezpieczeństwa obejmujący ryzyko dla wątroby i nerek.

8 OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA

8.1 Niepewność metodyki materiału dowodowego

- W kontekście przewlekłej choroby jaką jest nefropatia IgA okres obserwacji pacjentów w badaniu (czas obserwacji: 110 tygodni) jest stosunkowo krótki i niewystarczający do pozyskania wyników skuteczności i bezpieczeństwa długotrwałego stosowania sparsentanu.
- Brak danych dotyczących jakości życia.
- Brak możliwości oceny populacji pacjentów włączonych do badania pod względem stanu sprawności, chorób współistniejących czy historii leczenia.
- Średni wiek pacjentów w momencie włączenia do badania wynosił 46 lat, a w momencie diagnozy nefropatii IgA wyniósł 39,6 lat (39,0 lat dla grupy sparsentanu i 40,2 dla grupy irbesartanu), więc różnił się od średniego wieku zachorowań (zwykle między 20. a 30. r.ż.).
- Zarówno pierwszorzędowy, jak i wszystkie drugorzędowe punkty końcowe, które były oceniane statystycznie, mają charakter parametrów farmakodynamicznych, a nie są klinicznymi miarami korzyści dla pacjenta. Należy mieć jednak na uwadze, że zmniejszenie białkomoczu jest czynnikiem prognostycznym progresji choroby u pacjentów z IgAN, ponieważ świadczy o poprawie stanu zdrowia, a tym samym, jest celem terapeutycznym (wg Pac 2024).
- Wyniki badania nie wykazują jasno, czy wpływ leczenia na białkomocz utrzymuje się po zakończeniu badania.
- Zastosowanie maksymalnej dawki irbesartanu u 95% pacjentów z ramienia kontrolnego (w porównaniu do innych badań – zgodnie z informacjami z EPAR Filspari - gdzie łącznie 50% pacjentów otrzymywało mniej niż 80% maksymalnej dawki tego leku) mogło doprowadzić do zmniejszenia różnicy w wielkości efektu leczenia sparsentanem vs. irbesartanem. Taka metodyka mogła wpłynąć na ograniczenie czułości badania w zakresie wykazania istotnego efektu renoprotekcyjnego.
- Długoterminowe dane dotyczące bezpieczeństwa są ograniczone: zgodnie z wymogiem EMA, oceniany produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany, co umożliwi szybkie zidentyfikowanie nowych danych o bezpieczeństwie.

8.1. Przenoszalność wyników badania do warunków polskich (*transferability*)

- Badanie prowadzone było w Polsce w ośrodkach w Olsztynie, Łodzi, Krakowie, Wrocławiu i Warszawie.
- Rasa biała stanowiła 67% badanej populacji.

8.2. Niepewność dodatkowych danych

- Ze względu na niewystarczającą liczbę danych podana liczba pacjentów w skali roku jest oszacowaniem niedokładnym.
- Znaczna utrata pacjentów w badaniu (obejmowała 19% pacjentów: 28 w grupie interwencji i 48 w grupie kontrolnej; dodatkowo z 404 zrandomizowanych, pierwszej ocenie okresowej poddano 263 pacjentów - badanie wciąż trwa, więc dodatkowe dane mogły nie być dostępne).

8.3. Niepewność założeń modelu farmakoekonomicznego

- Brak punktów końcowych bezpośrednio potwierdzających wpływ ocenianej interwencji na przeżycie lub wyleczenie choroby.
- Krótki horyzont czasowy badania nie pozwala na długofalowe określenie skuteczności i bezpieczeństwa zastosowanej interwencji.
- Do wyliczenia kosztów terapii nie uwzględniono kosztów dodatkowych, a jedynie koszt podanego leku.
- W związku ze zidentyfikowaniem istotnych ograniczeń danych wejściowych do modelowania wynikających z badania rejestracyjnego, analitycy Agencji odstąpili od wykonania modelu farmakoekonomicznego dla ocenianego produktu leczniczego.

8.4. Niepewność konstrukcji modelu farmakoekonomicznego

- Nie dotyczy.

8.5. Podsumowanie oceny niepewności wnioskowania

- Zidentyfikowane niepewności dotyczące metodyki materiału dowodowego (krótki okres obserwacji, punkty końcowe mające charakter farmakodynamiczny) zwiększają niepewności wnioskowania o korzyściach klinicznych ocenianej technologii, a także uniemożliwiają przeprowadzenie wiarygodnego modelowania farmakoekonomicznego.
- Wymienione ograniczenia mogą wpływać na niepewności oszacowań niniejszego opracowania.

9. ZAŁOŻENIA DO OKREŚLENIA POPULACJI DOCELOWEJ ORAZ WSKAŹNIKÓW OCENY EFEKTYWNOŚCI TERAPII I OCZEKIWANYCH KORZYŚCI ZDROWOTNYCH

9.1. Populacja docelowa

Dorośli z pierwotną nefropatią immunoglobulinową A z wydalaniem białka z moczem w ilości $\geq 1,0$ g/dobę (lub ze stosunkiem stężenia białka do stężenia kreatyniny w moczu wynoszącym $\geq 0,75$ g/g).

9.2. Wskaźniki oceny efektywności

- Zmiana w stosunku białko/kreatynina w moczu (ang. *urine protein/creatinine*, UP/C) w stosunku do wartości wyjściowej, na podstawie 24-godzinnej próbki moczu, w 36. tygodniu.
- Zmiana wskaźnika filtracji kłębuszkowej (eGFR) mierzona nachyleniem krzywej (*slope*) w okresie 52 tygodni po początkowym ostrym efekcie randomizowanej terapii (początkowy ostry efekt randomizowanej terapii definiuje się jako pierwsze 6 tygodni randomizowanego leczenia badanym lekiem; w związku z tym analiza obejmuje okres od 6 tygodni po randomizacji do 58 tygodni po randomizacji przewlekłego spadku eGFR po 1 roku).
- Wskaźnik zmiany eGFR mierzony nachyleniem krzywej (*slope*) w okresie 104 tygodni po ostrym efekcie randomizowanej terapii w analizie końcowej.
- Wskaźnik zmiany eGFR mierzony nachyleniem krzywej (*slope*) w okresie 110 tygodni po rozpoczęciu randomizowanej terapii w analizie końcowej.
- Średnia zmiana w stosunku do wartości wyjściowej wybranych zmiennych białkomoczu w czasie na podstawie 24-godzinnej próbki moczu (wydalanie białka z moczem, wydalanie albuminy z moczem, stosunek albuminy do kreatyniny w moczu [UA/C] i UP/C) do 110. tygodnia).
- Odsetek pacjentów osiągających potwierdzone 40% zmniejszenie eGFR, ESRD lub zgon. ESRD zdefiniowano jako rozpoczęcie leczenia nerkozastępczego lub utrzymującą się wartość eGFR <15 ml/min/1,73 m².

9.3. Oczekiwane korzyści zdrowotne

- Średnia geometryczna LS procentowej zmiany UP/C w 36. tygodniu w stosunku do wartości wyjściowej: spadek o co najmniej 49,5%.
- Średnia zmiana eGFR (ang. *eGRF Chronic Slope*) obliczona metodą najmniejszych kwadratów po roku: nie większa niż -3,0 mL/min/1,73 m²/rok.
- Średnia zmiana eGFR (ang. *eGRF Chronic Slope*) obliczona metodą najmniejszych kwadratów po 2-latach: nie większa niż -2,5 mL/min/1,73 m²/rok.
- Średnia całkowita zmiana eGFR (ang. *eGRF Total Slope*) obliczona metodą najmniejszych kwadratów po 2-latach: nie większa niż -2,5 mL/min/1,73 m²/rok.
- Średnia procentowa zmiana w stosunku do wartości wyjściowej wybranych zmiennych białkomoczu w czasie (do 110. tygodnia) [%]:
 - UA/C: spadek o co najmniej 56,0;
 - UP/C: spadek o co najmniej 42,5;
 - wydalanie białka z moczem: spadek o co najmniej 46,5;
 - wydalanie albuminy z moczem: spadek o co najmniej 58,5.
- Odsetek pacjentów osiągających potwierdzone 40% zmniejszenie eGFR, ESRD lub zgon (po 2-latach): poniżej 8,5%.

UWAGI ANALITYKÓW:

Z uwagi na trudności w raportowaniu wyników z perspektywy lekarza w zaprezentowany wyżej sposób oraz ich analizie w kontekście oceny efektywności analitycy Agencji proponują następujące wskaźniki:

- *Stosunek białko/kreatynina w moczu (ang. urine protein/creatinine, UP/C) na podstawie 24-godzinnej próbki moczu, po 6., 12., i 24. miesiącach po włączeniu do programu lekowego i przyjęciu pierwszej dawki leku.*
- *Wskaźnik filtracji kłębuszkowej (eGFR) w okresie 12 i 24 miesięcy po włączeniu do programu lekowego i przyjęciu pierwszej dawki leku.*
- *Wydalenie białka z moczem, wydalenie albuminy z moczem oraz stosunek albuminy do kreatyniny w moczu po 6., 12. i 24. miesiącach po włączeniu do programu lekowego i przyjęciu pierwszej dawki leku.*
- *Odsetek pacjentów osiągających potwierdzone 40% zmniejszenie eGFR, ESRD lub zgon. ESRD zdefiniowano jako rozpoczęcie leczenia nerkozastępczego lub utrzymującą się wartość eGFR <15 ml/min/1,73 m².*

Oczekiwane korzyści zdrowotne:

- *UP/C po 6., 12. i 24. miesiącach leczenia w programie lekowym: do konsultacji z ekspertami klinicznymi.*
- *eGFR 12 i 24 miesiące po włączeniu do programu lekowego i przyjęciu pierwszej dawki leku: do konsultacji z ekspertami klinicznymi.*
- *Wydalenie białka z moczem, wydalenie albuminy z moczem oraz stosunek albuminy do kreatyniny w moczu po 6., 12. i 24. miesiącach po włączeniu do programu lekowego i przyjęciu pierwszej dawki leku: do konsultacji z ekspertami klinicznymi.*
- *Odsetek pacjentów osiągających potwierdzone 40% zmniejszenie eGFR, ESRD lub zgon (po 2-latach): poniżej 8,5%.*

10. PIŚMIENNICTWO

Badania pierwotne i wtórne

- Barratt 2019** Barratt J, Rovin B, Diva U et al., Implementing the Kidney Health Initiative surrogate efficacy endpoint in patients with IgA nephropathy (the PROTECT trial), *Kidney Int Rep* 2019; 4: 1633-1637
Suplement opublikowany on-line:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S014067362300569X?via%3Dihub#sec1>
- Barratt 2023** Barratt J, Rovin B, Wong MG et al., IgA nephropathy patient baseline characteristics in the sparsentan PROTECT study, *Kidney International Reports* 2023; 8, 1043-1066
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10166729/pdf/main.pdf>
- Brenner 2001** Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al.; Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy; *N Eng J Med*. 2001; 345:861-869
<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa011161>
- Heerspink 2023** Heerspink HJL, Radhakrishnan J, Alpers CE et al., Sparsentan in patients with IgA nephropathy: a prespecified interim analysis from a randomized, double-blind, active-controlled clinical trial, *Lancet* 2023; 401: 1584-94
Suplement opublikowany on-line:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S014067362300569X?via%3Dihub#sec1>
- Pitcher 2023** D. Pitcher et al., Long-Term Outcomes in AgA Nephropathy, *Clin J Am Soc Nephrol*. 2023 Jun; 18(6): 727-738.
- Rovin 2023** Rovin BH, Barratt J, Heerspink HJL et al., Efficacy and safety of sparsentan versus irbesartan in patients with IgA nephropathy (PROTECT): 2-year results from a randomised, active-controlled, phase 3 trial, *Lancet* 2023; 402: 2077-90
Suplement (włącznie z protokołem badania PROTECT) opublikowany on-line:
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)02302-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)02302-4).

Rekomendacje kliniczne i finansowe

- HAS 2024** Haute Autorite de Sante,
https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-20958_FILSPARI_PIC_INS_AvisDef_CT20958.pdf
- IQWiG 2024** Institut fuer Qualitaet und Wirtschaflichkeit im Gesundheitswesen,
https://www.iqwig.de/download/g24-20_sparsentan_bewertung-35a-absatz-1-satz-11-sgb-v_v1-0.pdf
- KDIGO 2021** 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. [dostęp: 13.06.2024].
- Pac 2021** Pac M, Foronczewicz B, Pączek L, Mucha K, Postępowanie w chorobach kłębuszków nerkowych. Podsumowanie wytycznych KDIGO 2021. *Med. Prakt.*, 2022; 2: 45-75
- NICE 2024** Sparsentan for treating primary IgA nephropathy [ID6308]
<https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta11359>

Pozostałe publikacje

- ChPL Filspari** Charakterystyka produktu leczniczego Filspari, https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/filspari-epar-product-information_pl.pdf
- ChPL Cozaar** Charakterystyka produktu leczniczego Cozaar, https://leki.urpl.gov.pl/files/Cozaar_tablpowl_50mg.pdf
- ChPL Losartan Genoptim** Charakterystyka produktu leczniczego Losartan Genoptim, https://leki.urpl.gov.pl/files/35_Losartan_Genoptim_x2.pdf
- Drugs.com** <https://www.drugs.com/price-guide/filspari>, <https://www.drugs.com/price-guide/irbesartan>
- EPAR Filspari** EPAR Filspari, https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/filspari-epar-public-assessment-report_en.pdf
- EudraVigilance** Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków EudraVigilance
<https://www.adrreports.eu/en/disclaimer.html>
- FAERS** FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) Public Dashboard
<https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f7f1c25ee/sheet/45beeb74-30ab-46be-8267-5756582633b4/state/analysis>
- GBD** <https://ghdx.healthdata.org/record/ihme-data/gbd-2019-disability-weights>
- GUS 2023a** <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/roczniki-statystyczne/roczniki-statystyczne/rocznik-demograficzny-2023.3.17.html>
- GUS 2023b** <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/ludnosc/ludnosc-stan-i-struktura-ludnosci-oraz-ruch-naturalny-w-przekroju-terytorialnym-w-2023-r-stan-w-dniu-31-12-6.36.html>
- Interna-mały podręcznik** Klinger M, Dziemianko I, Drabczyk R, Nefropatia IgA (pierwotna);
<https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.14.3.1.4>
- NBP** <https://nbp.pl/statystyka-i-sprawozdawczosc/kursy/tabela-a/19.06.2024>
- NCT05856760** <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05856760?cond=Nephropathy,%20IGA&intr=sparsentan&rank=1>
- NCT03762850** <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03762850?cond=Nephropathy,%20IGA&intr=sparsentan&rank=2>

NCT04663204	https://clinicaltrials.gov/study/NCT04663204?cond=Nephropathy.%20IGA&intr=sparsentan&rank=3
NCT05003986	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05003986?cond=Nephropathy.%20IGA&intr=sparsentan&rank=4
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2025 r. https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-18-grudnia-2024-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywnieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-stycznia-2025-r
ORP nr 31/2016	Opinia Rady Przejrzystości nr 31/2016 z dnia 25 stycznia 2016 roku w sprawie zasadności objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną mycophenolas mofetil we wskazaniach innych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/035/ORP/U_3_38_160125_opinia_31_mycophenolas_mofetil_off_label_zaczernione.pdf
ORP nr 343/2018	Opinia Rady Przejrzystości nr 343/2018 z dn. 20.12.2018 roku w sprawie substancji czynnej mycophenolas mofetil we wskazaniach pozarejestracyjnych https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/off/2018/ORP/U_48_490_181220_opinia_343_mycophenolas_mofetil_off-label_cykl.pdf
ORP nr 170/2021	Opinia Rady Przejrzystości nr 170/2021 z dnia 15 listopada 2021 roku w sprawie refundacji leków zawierających substancję czynną mycophenolas mofetil w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/off/2021/ORP/U_51_304_15112021_o_170_mycophenolas_mofetil_off-label_cykl_zacz.pdf
SRP nr 86/2024	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 86/2024 z dnia 26 sierpnia 2024 roku w sprawie oceny leku Kinpeygo (budesonidum) w ramach nowego programu lekowego: „Leczenie pacjentów z pierwotną nefropatią IgA (ICD-10: N02.8)” https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2024/101/SRP/U_220_20240826_s_86_Kinpeygo_w_ref_BIP_REOPTR.pdf
RPA nr 89/2024	Rekomendacja nr 89/2024 z dnia 26 sierpnia 2024 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny leku Kinpeygo (budezonid) w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z pierwotną nefropatią IgA (ICD 10: N02.8)” https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2024/101/REK/2024%2008%2026%20BP%20Rekomendacja%20nr%2089_2024%20Kinpeygo_publicacja%20BIP_REOPTR.pdf
Orpha.net	https://www.orpha.net/en/disease/detail/34145?name=IgA%20nephropathy&mode=name
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, https://www.urpl.gov.pl/pl/komunikaty-bezpiecze%C5%84stwa
VigiAccess	WHO VigiAccess https://vigiaccess.org/
Wykaz TLI 2023	Opracowania przygotowane w związku z utworzeniem wykazu technologii lekowych o wysokiej wartości klinicznej oraz Wykaz TLI z dn. 26.08.2021 r., https://bip.aotm.gov.pl/tli/8010-wykaz-tli-2023

11. ZAŁĄCZNIKI

11.1. Fragmenty EPAR

Disease or condition

Immunoglobulin A Nephropathy (IgAN), categorised as a rare disease affecting the kidneys, is a serious, progressive, and life-limiting disease with a poor prognosis and high unmet medical need in Europe and worldwide. IgAN is a form of glomerulonephritis (GN) diagnosed from a kidney biopsy and characterised by the findings of immune deposits, predominantly containing polymeric immunoglobulin A, in the glomerular mesangium of the kidney.

Epidemiology

Between 40% and 50% of patients present one or more recurrent episodes of visible haematuria, usually following an upper respiratory tract infection. Less than 10% of patients present nephrotic syndrome or acute, rapidly progressing GN, and in rare instances, may present malignant hypertension. The remainder of patients (30% to 40%) present persistent proteinuria that is accompanied by microscopic haematuria, which can be detected during a routine examination. This group is the target patient population for treatment with sparsentan and is described in detail by the Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) Clinical Practice Guideline on Glomerular Diseases (KDIGO 2021).

In IgAN, up to 40% of patients progress to end-stage kidney disease (ESKD) within 10 to 20 years after diagnosis. It can occur at any age, but clinical onset is common during the third decade of life. Thus, most patients are diagnosed in their 20s or 30s, and face the prospect of dialysis or kidney transplantation in the prime of their lives. A retrospective analysis of IgAN subjects across 4 countries on 3 continents (Europe, North America, and Australia) assessing long-term outcome found the overall 10-, 15-, and 20-year actuarial renal survival rates were 78%, 70%, and 55%, respectively. Following kidney transplantation, the recurrence of IgAN is variable, with an incidence of around 10% to 30% in studies done with for-cause biopsies, and 25% to 35% in studies based on protocol biopsies. The estimated 10-year incidence of graft loss due to IgAN recurrence is uncertain. Data from European Registry analysis suggest similar graft survival in the first 10 years after transplant for IgAN in comparison with diseases in which the native kidney primary disease does not recur, while the risk of graft loss increases after this period for patients with IgAN. In addition, survival in patients who receive a kidney transplant is lower compared to the general population, and in men and women 50-54 years of age at the time of transplant, their life span is reduced by 7.1 and 9 years, respectively.

Aetiology and pathogenesis

IgAN is a form of GN diagnosed from a kidney biopsy and characterised by the finding of immune deposits, predominantly containing polymeric immunoglobulin A, which cause a cascade of events that include the proliferation of the mesangial cells, synthesis of extracellular matrix, and excess production of inflammatory cytokines, resulting in damage to the glomerular filtration barrier, proteinuria, haematuria, and decreased glomerular filtration rate. Persistent proteinuria, which causes tubular cell injury, tubulointerstitial inflammation, fibrosis, and scarring, is the strongest predictor of future kidney failure for patients with IgAN.

Focal Segmental Glomerulosclerosis (FSGS), categorised as a rare disease affecting the kidneys, is a serious, progressive, and life-limiting disease with a poor prognosis and high unmet medical need in Europe and throughout the world. It is a histological lesion characterised by segmental accumulation of the glomerular extracellular matrix, resulting in glomerular scarring and capillary obliteration. The applicant is investigating sparsentan as a potential treatment for FSGS and hence, in this submission, clinical pharmacology and safety data from patients with FSGS treated with sparsentan are provided to contribute to the overall understanding of the pharmacokinetic and safety profiles of the product.

Clinical presentation, diagnosis

IgAN can be classified as primary (idiopathic) or secondary to other diseases such as IgA vasculitis, cirrhosis, autoimmune diseases to chronic infections, and neoplasms. There are no specific histologic features in the renal biopsy that differentiates primary from secondary IgAN. Patients with secondary IgAN usually present with hypertension, haematuria with proteinuria, and chronic, slowly progressive renal injury. Mesangial hypercellularity and expansion of the matrix is also observed in secondary IgAN.

Management

There are limited approved treatments for IgAN in the EU. The current treatment strategy is aimed at preventing or delaying ESKD. The main clinical predictor of disease progression in patients with IgAN is proteinuria.

Standard-of-care treatment for IgAN patients consists of renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) inhibitors (angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEIs) or angiotensin II receptor blockers [ARBs]) to reduce proteinuria and manage blood pressure, along with supportive interventions such as dietary and lifestyle modifications (KDIGO 2021). Clinical trials have shown that ACEIs/ARBs successfully reduce proteinuria and blood pressure and slow the estimated glomerular filtration rate (eGFR) decline.

However, despite optimised RAAS blockade therapy and blood pressure control, persistent proteinuria remains in many patients, concurrent with renal function loss and progression to ESKD. In a reported retrospective study, the majority (>70%) of whom were receiving RAAS inhibitors, the 5-, 10-, 15-, and 20-year renal survival rates were 94.1%, 82.1%, 73.1%, and 60.3%, respectively. In the pan-European Validation study of the Oxford Classification of IgAN cohort, the 10-year rate of ESKD (defined as a 50% decrease in eGFR or <15 mL/min/1.73 m²) was 74%.

Treatment with glucocorticoids may be considered for patients with persistent proteinuria >1 g/day despite maximised ACEI/ARB treatment who are at risk for progression to ESKD. However, the indication for steroid treatment must be carefully considered in individual patients due to the well-described, serious side effects of systemic corticosteroid treatment. The available evidence on the efficacy of immunosuppressants in IgAN is limited and based on a small number of clinical studies that did not utilise the current standard of care. The STOP-IgAN study showed little benefit of immunosuppressive agents over supportive therapy, where patients received corticosteroids or cyclophosphamide and corticosteroids or continued supportive management for 3 years. The randomised, controlled TESTING trial of the systemic corticosteroid methylprednisolone for the treatment of IgAN demonstrated a benefit of treatment vs placebo. However, it was noted that the reduction in proteinuria was no longer apparent 36 months after randomisation and post hoc analyses suggest that the benefit on other outcomes may diminish over time.

For the minority of IgAN patients who experience nephrotic syndrome, ciclosporin may be a treatment option, especially for patients with steroid-resistant or steroid-dependent nephrotic syndrome.

However, calcineurin inhibitors, such as ciclosporin, are not recommended for the entire treatment of IgAN because there is no documented evidence of efficacy (KDIGO 2021).

Budesonide (Kinpeygo) is approved in the EU for the treatment of primary IgAN in adults at risk of rapid disease progression with a urine protein-to-creatinine ratio (UPCR) ≥1.5 g/g. Nevertheless, considering the progressive nature of IgAN and the comorbidities associated with complications of the disease or with the use of steroids, a high unmet medical need remains for patients with persistent proteinuria >1 g/day, as claimed by the applicant. This is the population with the highest risk for progression to ESKD, requiring dialysis or a kidney transplant, which is associated with a reduced quality of life and a shorter survival.

11.2. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej

Tabela 26. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu: pierwotna nefropatia immunoglobulinowa A z wydalaniem białka z moczem w ilości $\geq 1,0$ g/dobę (lub ze stosunkiem stężenia białka do stężenia kreatyniny w moczu wynoszącym $\geq 0,75$ g/g)

Nazwa organizacji, skrót, rok, kraj/zasięg, link	Rekomendowane interwencje
KDIGO 2021 Link [dostęp: 13.06.2024]	<i>Wytyczne zostały opublikowane przed zatwierdzeniem ocenianej interwencji.</i> Chapter 2: Immunoglobulin A nephropathy Management of IgAN is focused on nonimmunosuppressivebased strategies, so-called supportive care, to slow the rate of progression of the disease. This encompasses rigorous BP control, optimal inhibition of the RAAS (The antiproteinuric agents of choice are angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEi) or angiotensin II receptor blockers (ARBs)), and lifestyle modification, including weight reduction, exercise, smoking cessation, and dietary sodium restriction Recommendation 2.3.1: We recommend that all patients have their blood pressure managed, as described in Chapter 1. If the patient has proteinuria $>0,5$ g/d, we recommend that initial therapy be with either an angiotensin-converting enzyme inhibitor (ACEi) or angiotensin II receptor blocker (ARB) (1B). Recommendation 2.3.2: We recommend that all patients with proteinuria $>0,5$ g/d, irrespective of whether they have hypertension, be treated with either an ACEi or ARB (1B). Recommendation 2.3.1.1: We suggest that patients who remain at high risk of progressive CKD despite maximal supportive care be considered for a 6-month course of glucocorticoid therapy. The important risk of treatment-emergent toxicity must be discussed with patients, particularly those who have an eGFR < 50 ml/min per $1,73$ m². (2B) Practice Point 2.3.1.1: Considerations for treatment of patients with IgAN who are at high risk of progressive CKD despite maximal supportive care. • High risk of progression in IgAN is currently defined as proteinuria >0.75–1 g/d despite ± 90 days of optimized supportive care. • In view of the current uncertainty over the safety and efficacy of existing immunosuppressive treatment choices, all patients who remain at high risk of progressive CKD despite maximal supportive care should be offered the opportunity to take part in a clinical trial. • Glucocorticoid regimens used in the 3 most recent RCTs are: methylprednisolone, prednisone • Situations when glucocorticoids should be avoided, or administered with great caution: eGFR < 30 ml/min/$1,73$ m², diabetes, obesity (BMI > 30 kg/m²), latent infections (e.g., viral hepatitis, TB), secondary disease (e.g., cirrhosis), active peptic ulceration, uncontrolled psychiatric illness, severe osteoporosis. Practice Point 2.3.1.2: Proteinuria reduction to under 1 g/d is a surrogate marker of improved kidney outcome in IgAN, and reduction to under 1 g/d is a reasonable treatment target. The use of other immunosuppressive drugs in IgAN is not recommended: immunosuppressants other than GCS, including azathioprine, cyclophosphamide (unless in the setting of rapidly progressive IgAN), calcineurin inhibitors calcineurin (CNI) and rituximab. Mycophenolate mofetil (MMF) is not recommended for non-Chinese patients, it can be however used as a glucocorticoid-sparing agent in the Chinese population. Similarly hydroxychloroquine is not recommended for non-Chinese patients, it can be however used in Chinese patients who remains at high risk of progression in spite of optimized supportive care. • Tonsillectomy should not be performed as a treatment for IgAN in Caucasian patients. • Tonsillectomy is suggested in some national guidelines for the treatment of recurrent tonsillitis in patients with IgAN. • Multiple studies from Japan have reported improved kidney survival and partial or complete remission of hematuria and proteinuria following tonsillectomy alone or with pulsed glucocorticoids. Several new treatments are currently being investigated for patients at increased risk, among them are drugs that in the future may optimize the supportive care (inhibitors of the sodium-glucose cotransporter type 2 [SGLT2], sparsentan, atrasentan, hydroxychloroquine) and more specific ones (e.g., enteral preparation of budesonide, inhibitors of the complement system, targeted therapies on B lymphocytes). <u>Rating guideline recommendations</u> Strength of recommendations: 1 – „strong”, „we recommend”, 2 – „weak”, „we suggest”. Quality of the supporting evidence: A – high, B – moderate, C – low, D – very low..

Nazwa organizacji, skrót, rok, kraj/zasięg, link	Rekomendowane interwencje
Pac 2021 Link [dostęp: 13.06.2024]	<i>Wytyczne zostały opublikowane przed zatwierdzeniem ocenianej interwencji.</i> Postępowanie w IgAN powinno się skupiać na wielokierunkowym zoptymalizowanym leczeniu wspomagającym, w tym: maksymalnej dopuszczalnej lub tolerowanej blokadzie układu RAAS (lekami pierwszego wyboru są inhibitory konwertazy angiotensyny (ACEI) lub blokery receptora angiotensynowego (ARB), kontroli ciśnienia tętniczego, minimalizacji ryzyka sercowo-naczyniowego, prowadzeniu zdrowego trybu życia (stosowanie się do zaleceń dietetycznych, niepalenie tytoniu, utrzymywanie właściwej masy ciała i podejmowanie aktywności fizycznej). Farmakologiczną blokadę układu RAAS powinno się zastosować w przypadku białkomoczu >0,5 g/d niezależnie od wysokości ciśnienia tętniczego [1B]. W razie utrzymywania się białkomoczu >0,75– 1 g/d pomimo stosowania zoptymalizowanego leczenia wspomagającego przez ≥90 dni, co się wiąże z dużym ryzykiem postępującej utraty czynności nerek, powinno się rozważyć 6-miesięczne leczenie glikokortykosteroidami (GKS) [2B] lub najlepiej udział w badaniu klinicznym. Ponieważ korzyści ze stosowania GKS w IgAN nie zostały udokumentowane, powinno się po nie sięgać ze szczególną ostrożnością i nie stosować ich w ogóle u chorych z: • eGFR <30 ml/min/1,73 m² • cukrzycą • otyłością (definiowaną jako BMI >30 kg/m²) • utajonymi zakażeniami (np. wirusowe zapalenie wątroby, gruźlica) • chorobami wtórnymi (np. marskość wątroby) • aktywną chorobą wrzodową • niekontrolowaną chorobą psychiczną • ciężką osteoporozą. Zmniejszenie białkomoczu do <1 g/d jest w IgAN zastępczym punktem końcowym (świadczącym o poprawie czynności nerek), a tym samym racjonalnym celem terapeutycznym. Nie zaleca się stosowania w IgAN innych leków immunosupresyjnych niż GKS, w tym azatiopryny, cyklofosfamid (z wyjątkiem chorych z szybko postępującą utratą czynności nerek w IgAN), inhibitorów kalcyneuryny (CNI) i rytuksymabu. Mykofenolanu mofetylu (MMF) nie zaleca się u chorych nienależących do populacji chińskiej, można go jednak stosować jako lek umożliwiający zmniejszenie dawki GKS w populacji chińskiej. Analogicznie nie ma danych przemawiających za rutynowym wykonywaniem tonsylektomii u chorych na IgAN o dużym ryzyku progresji choroby nerek, jeśli nie są Japończykami. Jeśli u chorego rozważa się zastosowanie leczenia immunosupresyjnego, trzeba dokładnie omówić z nim korzyści i ryzyko związane z każdym lekiem, pamiętając, że wystąpienie skutków niepożądanych jest bardziej prawdopodobne u chorych z eGFR <50 ml/min/1,73 m². Obecnie bada się kilka nowych metod leczenia chorych z grupy zwiększonego ryzyka, wśród nich leki, które w przyszłości mogą zoptymalizować leczenie wspomagające (inhibitory kotransportera sodowo-glukozowego typu 2 [SGLT2], sparsentan, atrasentan, hydroksychlorochinę) oraz leki bardziej swoiste (np. dojelitowy preparat budezonidu, inhibitory układu dopełniacza, terapie celowane na limfocyty B). <i>Jakość danych oraz siłę zaleceń określono zgodnie z metodologią GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation [1 – zalecenie silne, 2 – zalecenie słabe/ sugestia; jakość danych A – wysoka, B – średnia, C – niska, D – bardzo niska.]</i>

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

11.3. Opinie ekspertów klinicznych / organizacji pacjenckich

11.3.1. Opinie ekspertów klinicznych

Uprzejmie proszę o uzupełnienie informacji w poniższych tabelach.

1. Epidemiologia

Lp.	Wskazanie	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których ocenian a technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi
1.	Leczenie osób dorosłych z pierwotną nefropatią immunoglobulinową A (ang. <i>immunoglobulin A nephropathy</i> , IgAN) z wydalaniem białka z moczem w ilości $\geq 1,0$ g/dobę (lub ze stosunkiem stężenia białka do stężenia kreatyniny w moczu wynoszącym $\geq 0,75$ g/g.	7227 (1.91/10tys.) Szacowane na podstawie danych z lat 2009 do 2014 [1,2] oraz liczby populacji Polski - 37840001 mieszkańcó w	234 (0.62/100 tys.) Szacowane na podstawie danych z lat 2009 do 2014 [1,2] oraz liczby populacji Polski - 37840001 mieszkańcó w	Od 50 do 70 % [3,4].	- Perkowska-Plasinska A. et al. Clinicopathologic correlations of renal pathology in the adult population of Poland, <i>Nephrology Dialysis Transplantation</i>, Volume 32, Issue suppl_2, April 2017, Pages ii209–ii218, https://doi.org/10.1093/ndt/gfw365 - Willey CJ et al. The incidence and prevalence of IgA nephropathy in Europe, <i>Nephrology Dialysis Transplantation</i>, Volume 38, Issue 10, October 2023, Pages 2340–2349, https://doi.org/10.1093/ndt/gfad082 - Pitcher D et al. Long-Term Outcomes in IgA Nephropathy. <i>Clin J Am Soc Nephrol</i>. 2023 Jun 1;18(6):727-738. doi: 10.2215/CJN.0000000000000135. Epub 2023 Apr 13. PMID: 37055195; PMCID: PMC10278810. - Coppo R et al. VALIGA study of the ERA-EDTA Immunonephrology Working Group. Validation of the Oxford classification of IgA nephropathy in cohorts with different presentations and treatments. <i>Kidney Int</i>. 2014 Oct;86(4):828-36. doi: 10.1038/ki.2014.63. Epub 2014 Apr 2. PMID: 24694989; PMCID: PMC4184028.

2. Technologie opcjonalne

UWAGA: Jeżeli jedną z opcji postępowania jest brak aktywnego leczenia lub technologie nierefundowane, proszę takie postępowanie uwzględnić w odpowiedzi i określić odsetek pacjentów, w przypadku których ma ono zastosowanie.

Wskazanie	Aktualnie stosowane technologie medyczne	Odsetek pacjentów stosujących		Technologia najtańsza	Technologia najskuteczniejsza	Krótkie uzasadnienie i/lub odpowiednie referencje bibliograficzne
		aktualnie	w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii			
Leczenie osób dorosłych z pierwotną nefropatią immunoglobulinową A (ang. <i>immunoglobulin A nephropathy, IgAN</i>) z wydalaniem białka z moczem w ilości $\geq 1,0$ g/dobę (lub ze stosunkiem stężenia białka do stężenia kreatyniny w moczu wynoszącym $\geq 0,75$ g/g.	Leki blokujące RAA (RASi)	Do 100%	Do 100%	☒	☐	KDIGO 2021 i aktualizacja z 2024 r dla IgAN
	Metylprednizolon	Ponad 70 %	Ponad 70%	☒	☒	KDIGO 2021 i aktualizacja z 2024 r dla IgAN
	Budesonid	Ponad 70 % * w krajach obejmujących refundacją ten lek.	Ponad 70 %	☐	☐	KDIGO 2021 i aktualizacja z 2024 r dla IgAN
	Mykofenolan mofetylu	Dane z stosowania tylko w populacji chińskiej		☐	☐	KDIGO 2021 i aktualizacja z 2024 r dla IgAN
				☐	☐	

Uprzejmie proszę o odpowiedzi na poniższe pytania. Odpowiedzi powinny zostać poprzedzone zapoznaniem się z załącznikiem – dokumentem EPAR (European Public Assessment Report) Filispari, s. 45-94. W wymienionym dokumencie znajdują się szczegóły dotyczące badania (badani) klinicznego, na podstawie którego zarejestrowano oceniany produkt leczniczy. Celem kierowanych do Pani/Pana poniżej pytań jest sformułowanie schematu PICO (ang. *Population, Intervention, Comparator(s), Outcomes*), pozwalającego na zdefiniowanie pytania badawczego, stanowiącego punkt wyjścia dla dalszych etapów oceny technologii.

Populacja

1. Proszę zdefiniować populację, która wg Pani/Pana opinii powinna zostać włączona do badania klinicznego w celu zmierzenia skuteczności ocenianej interwencji w ocenianym wskazaniu.

Pacjenci z pierwotną nefropatią IgA, potwierdzoną, badaniami diagnostycznymi i badaniem histopatologicznym biopsji nerki z oceną Oxford Classification MEST, u których białkomocz dobowy wynosi ponad 1,0 g/d, (0.5 /d zgodnie z propozycją zaleceń KDIGO z 2024 r diagnostyki i leczenia IgA nefropatii (Draft chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcgiclfndmkaj/https://kdigo.org/wp-content/uploads/2024/08/KDIGO-2024-IgAN-IgAV-Guideline-Public-Review-Draft.pdf) i nie występują u nich przeciwwskazania do stosowania sparsentanu zgodnie z charakterystyką leku.

2. Czy można spodziewać się różnic między populacją objętą badaniem klinicznym a populacją zgodną ze wskazaniem rejestracyjnym ocenianej interwencji? Jeśli tak, jaki jest potencjalny wpływ tych różnic na skuteczność leczenia?

Potencjalne różnice w różnicą pomiędzy populację badania PROTECT a populacją zgodną ze wskazaniem rejestracyjnym ocenianej interwencji :

- W badaniu PROTECT leczonych było 70% chorych populacji białej. Ta różnica nie miałaby wpływu na skuteczność leczenia.
- Rodzaj preparatu z grupy leków blokujących układ RAA (inhibitor konwertazy lub sartan) w badaniu PROTECT był to irbesartan. Ta różnica nie miałaby wpływu na skuteczność leczenia.

- W badaniu PROTECT pacjenci nie stosowali leków z grupy SGLT2i, które są zalecane jako do jednoczesowego stosowania z lekami blokującymi układ RAA, zgodnie z propozycją zaleceń KDIGO z 2024 r diagnostyki i leczenia IgA nefropatii. Ta różnica nie prawdopodobnie, nie miałaby wpływu skuteczność leczenia. To wymaga dalszych badań. Według wskazań refundacyjnych w Polsce, dla leków z grupy SGLT2i chorzy musieli by mieć eGFR < 60 ml/min/1,73m², albuminurię i białkomocz. Tylko tacy byli analizowani w badaniu PROTECT.
- Ponadto wg ostatnich zaleceń diagnostyki i leczenia IgA nefropatii KDIGO z 2024 r, terapia sparsentanem jest zalecana już w przypadku białkomoczu na poziomie 0,5 g/d, u chorych stosujących iACE/ARB, SGLT2i. Ryzyko progresji choroby nerek do stanu wymagającego leczenia nerkozastępczego wynosi od 20 do 30 % w ciągu średnio 10 lat. Objęcie wskazaniem refundacyjnym tej grupy chorych pozwoliłoby na ograniczenie wystąpienia stadium przewlekłej choroby nerek wymagającego leczenia nerkozastępczego.

3. Czy pacjenci byli diagnozowani lub leczeni inaczej w badaniu w porównaniu ze standardową praktyką kliniczną? Jeśli tak, proszę o wyjaśnienie.

Poza różnicami wymienionymi w punkcie 2, pacjenci byli diagnozowani i leczeni w badaniu zgodnie ze standardową praktyką kliniczną.

4. Proszę podać istotne cechy socjodemograficzne pacjentów (np. wiek, pochodzenie etniczne) oraz kliniczne cechy wyjściowe (np. ciężkość stanu, choroby współistniejące), które mogą powodować różnice w wynikach leczenia.

W badaniu PROTECT uczestniczyli pacjenci w wieku około 46 lat, w 60 % mężczyźni, w 70% rasy białej, a kryteriami wykluczenia były cechy zapalenia naczyń w przebiegu IgAN lub wtórnej postaci IgAN, a ponadto inną postać przewlekłej choroby nerek, leczenie immunosupresyjne w tym sterydy w ciągu ostatniego kwartału a także poważne schorzenia wątroby, serca, naczyń obwodowych oraz mózgu na podłożu schorzenia naczyń. Cechy tej jednak nie będą miały istotnego znaczenia ponieważ przed wprowadzeniem leczenia immunosupresyjnego w przypadku układowego zapalenia naczyń w przebiegu IgAN, konieczne jest poprzedzające lub jednoczesne zastosowanie leków z grup RASi, SGLT2i, sparsentanu. Ponadto schorzenia wątroby, serca, naczyń obwodowych oraz mózgu na podłożu schorzenia naczyń będą stanowić przeciwwskazanie do wprowadzenia terapii sparsentanem jeśli to będzie zgodne z charakterystyką leku.

5. Jakie kryteria powinny być brane pod uwagę przy kwalifikacji do leczenia ocenianą interwencją?

Pacjenci z pierwotną nefropatią IgA, potwierdzoną, badaniami diagnostycznymi i badaniem histopatologicznym biopsji nerki, u których białkomocz dobowy wynosi ponad 1,0 g/d, (0.5 /d zgodnie z propozycją zaleceń KDIGO z 2024 r diagnostyki i leczenia IgA nefropatii) i nie występują u nich przeciwwskazania do stosowania sparsentanu zgodnie z charakterystyką leku.

Interwencja

1. Czy istnieją czynniki towarzyszące, które mogą wpływać na bezpieczeństwo lub skuteczność ocenianej interwencji (np. wcześniejsze, równoczesne lub późniejsze leczenie, szkolenie w zakresie podawania leku itp.)?

Jednoczesne stosowanie i dostosowywanie dawek leków wpływających na układ RAA(ACEi i ARB) oraz sparsentanu, wymaga oceny funkcji nerek - ocena stężenia kreatyniny oraz potasu w surowicy krwi, po dokonanej interwencji, z powodu zwiększonego ryzyka wystąpienia progresji upośledzenia funkcji nerek wystąpienia hiperkaliemii. Poza tym stosowanie sparsentanu powinno być zgodne z charakterystyką leku.

2. Czy zawodowe doświadczenie lekarza lub personelu medycznego odgrywa istotną rolę w decyzji o zastosowaniu ocenianej interwencji?

Poza aspektami wymienionymi w punkcie 1., oraz postępowaniem zgodnie z regułami praktyki lekarskiej, nie jest wymagane dodatkowe doświadczenie zawodowe.

3. Czy na decyzję o zastosowaniu ocenianej interwencji w praktyce klinicznej może mieć wpływ jej droga lub częstotliwość podawania?

Nie, ponieważ jest to lek stosowany, w najczęściej stosowanej drodze podawania leków, w formie tabletki doustnej, raz dziennie.

4. Jakie mogą być istotne kryteria przerwania leczenia? Czy istnieje określony punkt czasowy, w którym sprawdza się efekt terapeutyczny?

Kryteria przerwania leczenia to :

- Powikłania wynikające z charakterystyki leku, stanowiące wskazania do zaprzestania leczenia preparatem
- Osiągnięcie stadium 4 PChN , eGFR < 30 ml/min/1,73m²

Pacjent leczony preparatem sparsentanu i jednocześnie lekami wpływającymi na układ RAA(ACEi i ARB) wymaga oceny funkcji nerek - ocena stężenia kreatyniny oraz potasu w surowicy krwi, w 2- do 4 tygodnie po dokonanej interwencji.

W przypadku IgA nefropatii minimalny okres leczenia w tym preparatem sparsentanu, wymagany do oceny jego skuteczności (utrata funkcji filtracyjnej na podstawie spadku wartości eGFR) to 1 rok.

5. Proszę oszacować najbardziej prawdopodobny średni czas trwania leczenia ocenianą technologią. Do jakiego momentu powinna być prowadzona terapia (np. progresja choroby)?

Szacowany czas wg obserwacji w badaniu PROTECT, dla chorego z eGFR około 57 ml/min/1,73m², przy obserwowanym spadku około 2,7 ml/min/1,73m², okres leczenia preparatem sparsentanu będzie, do osiągnięcia stadium 4 PChN i eGFR < 30 ml/min/1,73m² będzie wynosił około 10 lat. Jest do poziomu funkcji filtracyjnej nerek, do którego powinna być stosowana terapia lekiem.

6. Jak oceniana technologia wpisuje się w aktualne postępowanie w ocenianym wskazaniu (np. zastąpienie aktualnie dostępnej opcji leczenia lub ewentualny podział rynku)?

Oceniana technologia jest jedynie uzupełnieniem obecnie stosowanych sposobów leczenia (zalecenia KDIGO z 2024 r diagnostyki i leczenia IgA nefropatii). Wachlarz metod terapeutycznych IgA nefropatii jest bardzo wąski. Nie ma więc możliwości aby leczenie preparatem sparsentanu mogła stanowić alternatywę do obecnie stosowanych metod.

7. Proszę wskazać, jakie problemy mogą wystąpić w związku z zastosowaniem ocenianej technologii.

W mojej ocenie będą to jedynie powikłania wynikające z stosowania preparatu sparsentanu, zgodnie z opisanymi w charakterystyce leku.

Komparatory (alternatywne opcje leczenia)

1. Czy istnieją różne opcje leczenia dla różnych grup pacjentów zgodnie z ocenianym wskazaniem, w zależności od stopnia zaawansowania, wcześniejszego leczenia, poziomów biomarkerów itp.?

Wachlarz metod terapeutycznych IgA nefropatii jest bardzo wąski. Zgodnie zaleceniami KDIGO z 2024 r diagnostyki i leczenia IgA nefropatii, u chorych z białkomoczem $> 0,5$ g/d, powinno się zastosować wcześniej i jednocześnie terapie ograniczającą progresję choroby nerek, tzw nefroptotekcyjną obejmującą leki z grup ACEi lub ARB, sparsentan oraz SGLT2i, a także zmniejszającą wytwarzanie IgA – metylprednizolon i budesonid. Osiągnięcie stadium 4 PChN i eGFR < 30 ml/min/1,73m² ogranicza możliwość leczenia lekami z grup ACEi lub ARB oraz sparsentan. W przypadku SGLT2i to eGFR < 20 ml/min/1,73m²

2. Jakie są cele obecnego sposobu leczenia?

Ograniczenie wystąpienia u chorych z IgA nefropatią stadium przewlekłej choroby nerek wymagającego leczenia nerkozastępczego.

3. Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia?

Mała liczna opcji terapeutycznych, brak wiodącej metody o istotnej skuteczności. Duży profil działań niepożądanych terapii najbardziej skutecznej – sterydoterapii.

4. Czy istnieją czynniki, które mogą wpływać na bezpieczeństwo lub skuteczność komparatorów (np. wcześniejsze, równoczesne lub późniejsze leczenie)?

Zgodnie zaleceniami KDIGO z 2024 r diagnostyki i leczenia IgA nefropatii, u chorych z białkomoczem $> 0,5$ g/d, powinno się zastosować wcześniej i jednocześnie terapie ograniczającą progresję choroby nerek, tzw nefroptotekcyjną i zmniejszającą wytwarzanie IgA, jak wspomniano w punkcie 1.

5. Czy na decyzję o zastosowaniu komparatorów w praktyce klinicznej ma wpływ ich droga lub częstotliwość ich podawania?

W mojej ocenie, jedynym czynnikiem jest dostępność do innych metod leczenia. W Polsce problemem pozostaje tylko ograniczenie dostępu do budesonidu w IgA nefropatii.

Wyniki

1. Jakie punkty końcowe (efekty zdrowotne) powinny być monitorowane w polskim systemie w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii z zastosowaniem ocenianej technologii?

Ubytek filtracji kłębuszkowej mierzony eGFR i białkomocz oceniany metodą wyliczenie ilorazu stężenia białka do stężenia kreatyniny w próbce z dobowej zbiórki moczu, w sposób powtarzany co 3 mies., przez rok oraz powikłania wynikające ze stosowania leku w tym przede wszystkim hipotonia i hiperkaliemia. Pozostałe zgodnie z charakterystyka leku.

2. Jeśli w podanym wskazaniu w ocenie skuteczności ujęte są zastępcze punkty końcowe takie jak parametry laboratoryjne, czy uważa je Pan/Pani za istotne z klinicznego punktu widzenia?

Jak wspomniano w punkcie 1 oraz :

- Cechy PChN – ciśnienie tętnicze.
- Krwinkomocz w osadzie moczu.
- Obraz histopatologiczny biopsatu nerki z oceną Oxford Classification MEST.
- Narzędzia do oceny ryzyka progresji choroby nerek - The International IgAN Prediction Tool

Pozostałe pytania

1. Proszę wskazać główny problem w zakresie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej w przedmiotowym wskazaniu. W jakim obszarze choroba wpływa w sposób najbardziej istotny na życie pacjenta (np. ból, ograniczenie sprawności, skutki emocjonalne i psychologiczne)?

Mała liczna opcji terapeutycznych, brak wiodącej metody o istotnej skuteczności. Duży profil działań niepożądanych terapii najbardziej skutecznej – sterydoterapii oraz istotny odsetek do

chorych, u których dochodzi do progresji choroby nerek do stadium wymagającego leczenia nerkozastępczego

2. Jaki minimalny czas trwania badania byłby odpowiedni dla przedmiotowego wskazania i jakie okresy obserwacji (ang. *follow-up*) są istotne? Należy wziąć pod uwagę zarówno wyniki długookresowe, jak i krótkoterminowe. Proszę uzasadnić.

Minimalny czas badania to około 2 do 3 lat, z obserwacjami co 3 miesiące. Wynika to z konieczności oceny rocznej ubytku filtracji kłębuszkowej i wielkości białkomoczu.

3. Proszę wskazać ewentualne uwagi dotyczące badań niezbędnych przy kwalifikacji do leczenia ocenianą technologią i jego monitorowania.

badan niezbędnych przy kwalifikacji do leczenia :

- Wynik badania histopatologicznego biopsji nerki z oceną Oxford Classification MEST
 - eGFR
 - Białkomocz dobowy.
4. Proszę podać ewentualne uwagi dotyczące dawkowania ocenianej technologii i komparatorów w badaniu klinicznym.

Przy jednoczesnym stosowaniu sparsentanu z lekami z grup ACEi/ARB – ocena ciśnienia tętniczego, wykluczenie hipotonii, ocena i kaliemii w celu wykluczenia hiperkaliemii. Pozostałe zgodnie z charakterystyką leku.

5. Proszę odnieść się do warunków podawania ocenianej technologii w Polsce – jakie utrudnienia mogą wystąpić i w jaki sposób ewentualnie należałoby je rozwiązać.

Nie spodziewam się utrudnień natury medycznej w stosowaniu sparsentanu. Jest to lek stosowany, w najczęściej stosowanej drodze podawania leków, w formie tabletki doustnej, raz dziennie. Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia wymaga prostych i tanich metod badań.

Istotnym jest odpowiednie zdefiniowanie grupy chorych, u których leczenie będzie objęte wskazaniem refundacyjnym, aby zapewnić wszystkim, tego wymagającym, dostęp do tego leczenia.

6. Inne uwagi.

Nie mam poza wyżej opisanymi.

11.3.2. Opinie organizacji pacjenckich

Uprzejmie proszę o udzielenie odpowiedzi na poniższe pytania.

Informacje podstawowe

Lp.	Pytanie	Odpowiedź
1.	Proszę podać nazwę organizacji.	Ogólnopolskie Stowarzyszenie Moje Nerki OSMN www.moje-nerki.pl
2.	Proszę o podanie obszarów zdrowotnych, których dotyczy działalność organizacji.	Nefrologia, transplantologia
3.	Jak wielu członków liczy organizacja?	28 + około 5000 aktywnych na grupie „Kocham Swoje Nerki”
4.	Proszę o informację, czy organizacja należy do zrzeszenia innych organizacji międzynarodowych (jeśli tak, to do jakiego).	Tak, min. European Kidney Patient Federation https://ekpf.eu/

Wpływ choroby na życie u pacjentów z pierwotną nefropatią immunoglobulinową A

Lp.	Pytanie	Odpowiedź
1.	Jak pierwotna nefropatia immunoglobulinową A wpływa na codzienne życie pacjenta? (np. objawy, utrata zdolności do pracy, utrata pewności siebie przy wychodzeniu z domu, niezdolność do prowadzenia pojazdów, wykluczenie społeczne, skutki emocjonalne i psychologiczne, tj. strach, niepokój, niepewność, samotność/izolacja, czynności, które pacjenci uważają za trudne lub niewykonalne, wsparcie wymagane do codziennego życia (fizyczne lub emocjonalne).	Po uważnym zapoznaniu się z przysłanymi materiałami uważamy, że wszystkie wymienione obok objawy, niestety dotyczą chorych na pierwotną nefropatię immunoglobulinową A. Jedni radzą sobie z tym łatwiej, inni trudniej ale objawy te wraz z postępem choroby nasilają się.
2.	Proszę o wskazanie pacjentów najbardziej dotkniętych jednostką chorobową (np. mężczyźni/kobiety, dzieci, grupy etniczne).	Choroba ta w równym stopniu dotyka mężczyzn jak i kobiety w różnym wieku.
3.	Proszę o wskazanie wyzwań w zarządzaniu przedmiotową chorobą, gdy pacjenci cierpią również na inne schorzenia.	Obecnie na PChN cierpi w Polsce około 4,5 miliona osób, a każdego roku z powodu tej choroby umiera ponad 80 tysięcy pacjentów. Ogólnopolskie Stowarzyszenie Moje Nerki, reprezentując pacjentów z przewlekłą chorobą nerek, wyraża nadzieję na pozytywną reakcję Ministerstwa Zdrowia, która pomoże w długoterminowym wsparciu pacjentów oraz poprawi jakość ich życia, a także przyniesie korzyści całemu systemowi ochrony zdrowia. Prewencja oraz zapewnienie pacjentom leczenia zachowawczego ma znaczenie strategiczne. Rozszerzenie kryteriów kwalifikacji oraz kontynuacja refundacji terapii, nie tylko przyczynią się do poprawy jakości życia pacjentów, ale także zmniejszą obciążenia finansowe systemu zdrowia poprzez

		ograniczenie liczby pacjentów wymagających dializ, obniżając tym bezpośrednio koszty leczenia. Ze względu na wskazania tego leku pacjenci oczekują na zapobieganie chorobom współwystępującym takim jak cukrzyca, choroby metaboliczne, choroby układu krążenia, niewydolność krążeniowa a w konsekwencji pacjenci oczekują przedłużenia życia i poprawy jego jakości. Ostatecznie, pacjenci chcą żyć dłużej i lepiej, ciesząc się pełnią życia.
4.	Jakie są inne problemy/potrzeby pacjentów z pierwotną nefropatią immunoglobulinową A (np. dostępność do rehabilitacji, wsparcia psychologicznego, leczenia bólu, wsparcia żywieniowego, itp.).	Pacjenci z pierwotną nefropatią immunoglobulinową A są zazwyczaj świadomi tego, że jest to choroba nieuleczalna prowadząca do niewydolności nerek. Dlatego każda forma opóźnienia konieczności dializ i leczenia nerkozastępczego jest dla nich wielką nadzieją na „normalne” życie. Niestety dostępność do rehabilitacji, wsparcia psychologicznego, leczenia bólu, czy wsparcia żywieniowego wcześniej czy później jest/będzie konieczna.

Doświadczenie z obecnie dostępnymi opcjami terapeutycznymi

Lp.	Pytanie	Odpowiedź
1.	Proszę wskazać główne terapie/technologie medyczne obecnie stosowane przez pacjentów w tym schorzeniu i sposób ich stosowania (postać farmaceutyczna, miejsce terapii (domu, szpital, itp.), dawka, częstotliwość terapii i łatwość dostępu).	Jako Ogólnopolskie Stowarzyszenie Moje Nerki mimo bycia pacjentami którzy znają wszystkie etapy choroby nie mamy kompetencji wypowiedziania się w tak fachowym zakresie, jak poniżej pytania. Tym niemniej każde działania na rzecz poprawy życia pacjentów jest dla nas priorytetem i popieramy wniosek dotyczący nowego leku Filspari (sparsentan).
2.	Proszę określić wpływ obecnie dostępnych terapii na najbardziej dotkliwe aspekty choroby (np. objawy, poprawa oddychania, polykania, chodzenia, zdolność do ubierania się, pracy, uczenia się, kontaktów towarzyskich).	Jak wyżej
3.	Proszę wymienić najważniejsze korzyści płynące z obecnie stosowanych terapii.	Znane są nam (i pacjentom) różne terapie, które pozwalają poprawić jakość życia pacjentów z pierwotną nefropatią immunoglobulinową A. Korzyści z nich płynące to: nadzieja, że to nie koniec, a życie może być w miarę normalne; opóźnienie konieczności leczenia dializami co dezorganizuje codzienne życie, pracę, naukę; ponadto istotna jest świadomość że dostępne są nowe leki, co powoduje, że nieuleczalna choroba jest lepiej akceptowalna przez pacjentów.
4.	Proszę wskazać obciążenia, jakie obecnie stosowane terapie nakładają na codzienne życie pacjenta (np. wpływ na różnych etapach choroby, przerwa w pracy, wizyty w klinice w celu otrzymania podawanych leków, trudności w korzystaniu z technologii, wyzwania związane z powrotem do zdrowia po leczeniu, konieczność rehabilitacji, wizyty w klinice w celu wykonania zabiegów i badań).	Jako Ogólnopolskie Stowarzyszenie Moje Nerki mimo bycia pacjentami którzy znają wszystkie etapy choroby nie mamy kompetencji wypowiedziania się w tak fachowym zakresie, jak poniżej pytania. Tym niemniej każde działania na rzecz poprawy życia pacjentów jest dla nas priorytetem i popieramy wniosek dotyczący nowego leku Filspari (sparsentan).
5.	Proszę wymienić działania niepożądane obecnie stosowanych	Jak wyżej

	terapii, które są trudne do tolerowania przez pacjentów.	
6.	Proszę wskazać obawy/ zagrożenia/ obciążenia dotyczące długoterminowego stosowania aktualnie dostępnych opcji terapeutycznych.	Jak wyżej
7.	Jeśli obecna terapia jest produktem leczniczym, jakie są wyzwania związane z przyjmowaniem go zgodnie z zaleceniami lub w jaki sposób modyfikowane jest dawkowanie? (np. dzielenie dawek w celu uniknięcia działań niepożądanych lub pominięcie dawek z powodu wystąpienia działań niepożądanych).	Jak wyżej

Oczekiwania dotyczące ocenianej technologii medycznej Filspari (sparsentan)

Lp.	Pytanie	Odpowiedź
1.	Dla osób bez doświadczenia w stosowaniu Filspari, jakie są ogólne oczekiwania wobec nowych terapii/technologii medycznych?	Jako Ogólnopolskie Stowarzyszenie Moje Nerki mimo bycia pacjentami którzy znają wszystkie etapy choroby nie mamy kompetencji wypowiedzania się w tak fachowym zakresie, jak poniżej pytania. Tym niemniej każde działania na rzecz poprawy życia pacjentów jest dla nas priorytetem i popieramy wniosek dotyczący nowego leku Filspari (sparsentan).
2.	Proszę wymienić korzyści, których oczekują pacjenci z zastosowania ocenianej technologii w aspekcie: • przebiegu choroby, • objawów, • bólu, • stopnia niepełnosprawności, • zdrowia psychicznego, • jakości życia, • łatwości stosowania, • miejsca terapii, • innych aspektów.	Jak wyżej
3.	Proszę wymienić obawy/ zagrożenia odczuwane przez pacjentów, związane z zastosowaniem ocenianej technologii w zakresie:	Jak wyżej

Lp.	Pytanie	Odpowiedź
	• Aspektów choroby, dla których oceniane leczenie jest nieskuteczne lub leczenie może skutkować pogorszeniem przebiegu choroby; • Wszelkich trudności związanych z przyjmowaniem leczenia (np. zastrzyki zamiast tabletek, wszelkie szkolenia potrzebne do korzystania z urządzeń medycznych, ryzyko związane z nieprawidłowym stosowaniem); • Wszelkich działań niepożądanych (ich rodzaj i liczba, jak często występują, jak długo trwają, jak poważne są). Proszę opisać, jakie działania niepożądane osoby chore są skłonne zaakceptować lub tolerować, a które byłyby trudne do zaakceptowania lub tolerowania i dlaczego; • Wszelkich skutków finansowych dla chorych lub ich rodzin (np. koszty dojazdów do szpitala, koszty zatrudnienia opiekuna, itp.); • Innych obaw niewymienionych powyżej.	

Doświadczenie z ocenianą technologią medyczną Filspari (sparsentan)

Proszę wymienić pozytywne i negatywne skutki stosowania leczenia, zgłaszane przez pacjentów przyjmujących Filspari.

-

Dodatkowe informacje

Proszę o podanie wszelkich dodatkowych informacji, które mogą być pomocne dla analityków Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

11.4. Dane o rozpoczynających się/trwających/zakończonych badaniach klinicznych

Tabela 27. Dane o rozpoczynających się/trwających/zakończonych badaniach klinicznych dotyczących sparsentanu w nefropatii IgA

Pivotal	Nazwa badania	Faza	Aktualny status badania	Linia leczenia	Data rozpoczęcia	Data międzyokresowa	Data zakończenia	Liczba pacjentów	Źródło informacji	Data publikacji wyników
bd	NCT05856760 A Multicentered, Single-group Phase 2, Exploratory, Open-label Study to Investigate Safety and Effect of Sparsentan in Combination With SGLT2 Inhibition in the Treatment of Adult Participants With IgAN	II	Rekrutuje	kolejna	19.05.2023	09.2024	12.2024	60	Link	-
bd	NCT03762850 A Randomized, Multicenter, Double-blind, Parallel-group, Active-control Study of the Efficacy and Safety of Sparsentan for the Treatment of Immunoglobulin A Nephropathy	III	Aktywne, nie rekrutuje	kolejna	11.12.2018	07.08.2023	07.2026	380	Link	-
bd	NCT04663204 A Multi-centre, Open-label, Single-group Exploratory Trial of the Safety and Activity of Sparsentan for the Treatment of Incident Patients With Immunoglobulin A Nephropathy	II	Aktywne, nie rekrutuje	I	10.12.2020	31.03.2025	31.03.2025	12	Link	-
bd	NCT05003986 A Phase 2, Open-Label, Single-Arm, Cohort Study to Evaluate the Safety, Efficacy, and Pharmacokinetics of Sparsentan Treatment in Pediatric Subjects With Selected Proteinuric Glomerular Diseases	II	rekrutuje	kolejna	12.08.2021	01.05.2025	01.06.2025	67	Link	-

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie <https://clinicaltrials.gov/ct2/home>, [dostęp: 14.06.2024].

11.5. Strategie wyszukiwania

Tabela 28. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych dla leku Filspari w bazie Cochrane Library (data ostatniego wyszukiwania: 03.02.2025)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	Filspari OR sparsentan OR RE-021	63
#2	Immunoglobulin A nephropathy OR nephropathy IgA OR IgA nephropathy OR IgAN	1 056
#3	#1 AND #2	27

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Tabela 29. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych dla leku Filspari w bazie Medline via PubMed (data ostatniego wyszukiwania: 03.02.2025)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	"randomized controlled trial" OR "controlled clinical trial" OR "randomized" OR "placebo" OR "clinical trials as topic" OR "randomly" OR "trial"	2 232 383
#2	Filspari OR sparsentan OR RE-021	76
#3	Immunoglobulin A nephropathy OR nephropathy IgA OR IgA nephropathy OR IgAN	12 697
#4	#1 AND #2 AND #3	13

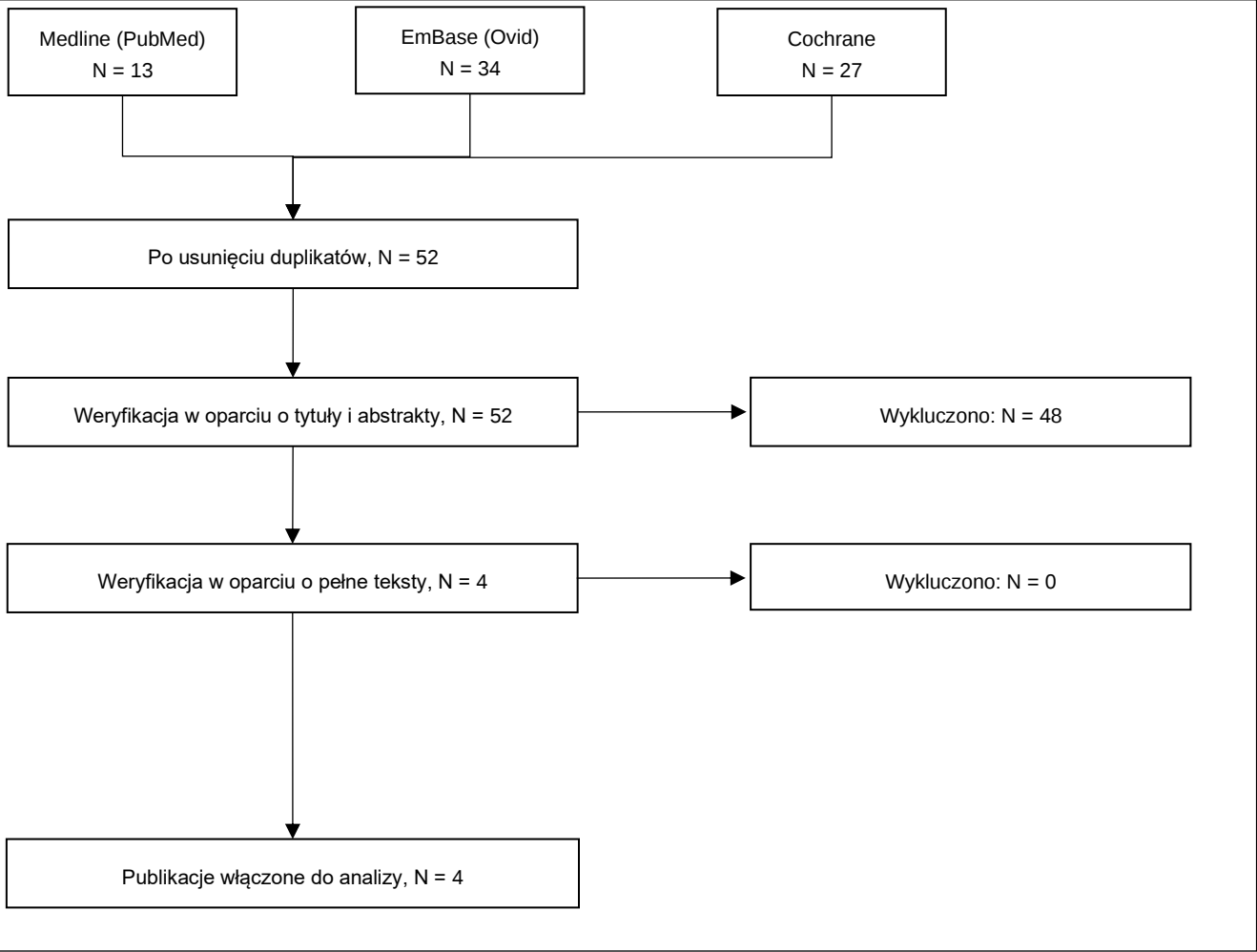
Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Tabela 30. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych dla leku Filspari w bazie Embase via Ovid (data ostatniego wyszukiwania: 03.02.2025)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	"random*".af.	2 284 769
#2	randomized controlled trial.af.	1 111 890
#3	controlled clinical trial.af.	435 911
#4	placebo.af.	473 265
#5	clinical trials.af.	534 209
#6	(Filspari OR sparsentan OR RE-021).af.	275
#7	Immunoglobulin A nephropathy OR nephropathy IgA OR IgA nephropathy OR IgAN	8576
#8	1 OR 2 OR 3 OR 4 OR 5	2 941 328
#9	6 AND 7 AND 8	34

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

11.6. Diagram selekcji publikacji



Rysunek 4. Diagram selekcji publikacji

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT

11.7. Strategia wyszukiwania HTA

Tabela 31. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Medline via PubMed dla leku Filspari [data ostatniego wyszukiwania: 28.01.2025]

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	((((Cost*) OR (Economic*)) OR (Pharmacoeconomic*)) OR (CMA)) OR (CUA)) OR (CEA)	1 875 680
#2	(Filspari) OR (sparsentan) OR (ALXN2040)	75
#3	(#1) AND (#2)	4

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.