

**Sparsentan (Filspari®) w leczeniu 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)**

Odpowiedź na pismo
nr OTAP.4131.6.2026

Warszawa, 2026

Autorzy

[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

Dane kontaktowe

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością
ul. Mickiewicza 12 lok. 2A
01-517 Warszawa
tel./fax +48 22 468 05 34
kontakt@healthquest.pl
<http://www.healthquest.pl>

Spis treści

Spis treści.....	3
Uwaga 1.	4
Uwaga 2.	39
Uwaga 3.	42
Uwaga 4.	47
Uwaga 5.	49
Uwaga 6.	51
Uwaga 7.	53
Uwaga 8.	71
Uwaga 9.	74
Aneks	76
1.1 Kryteria Cook’a	76
1.2 Skala AMSTAR 2	76
1.3 Skala NICE dla badań jednoramiennych	80
1.4 Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB 2)	80
Bibliografia	94

Uwaga 1.

„Informacje zawarte w analizach nie są aktualne na dzień złożenia wniosku (§ 3 Rozporządzenia). Ostatnie wyszukiwanie dowodów naukowych zostało przeprowadzone przez wnioskodawcę 4 listopada 2025 r. Mając na uwadze datę złożenia wniosku refundacyjnego (27 stycznia 2026 r.), proszę o aktualizację strategii wyszukiwania i uzupełnienie niezbędnych danych w zakresie przedmiotowych analiz. Zwracam się z prośbą o uzupełnienie analiz, m.in. o publikacje/dokumenty (§ 3, § 4 ust. 1 pkt 5, § 4 ust. 3 pkt 2 Rozporządzenia):

- a) Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL) Filspari z 8.12.2025 r.;
- b) Heerspink HJL, Rovin BH, Komers R, et al. Association between Complete Proteinuria Remission and Kidney Function in the Phase 3 PROTECT Trial of Sparsentan in IgA Nephropathy. Clin J Am Soc Nephrol. 2026 Apr 1;21(4):578-592 [dostępny od 22.12.2025 r.];
- c) Ngai C, Patel M, Kopiec A, Fu S, Hummel N. Matching-adjusted indirect comparison of kidney function in patients with immunoglobulin A nephropathy treated with nefecon or sparsentan. J Comp Eff Res. 2025 Dec;14(12):e250045;
- d) Schanz M, Seikrit C, Hohenstein B, et al. Long-term real-world evidence of sparsentan efficacy in patients with IgA nephropathy treated with SGLT2 inhibitors. Clin Kidney J. 2026 Jul;19(7):sfag181 [publikacja po dacie złożenia wniosku];
- e) Lv T, Bao W, Chen S. Assessing the real-world safety of sparsentan for immunoglobulin A nephropathy: insights from a comprehensive analysis of FAERS database. Int Urol Nephrol. 2026 Feb 10 [publikacja po dacie złożenia wniosku].”

Odpowiedź:

W poniższych tabelach przedstawiono zaktualizowano strategię wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa sparsentanu w leczeniu pierwotnej nefropatii immunoglobulinowej A w bazach PubMed, Embase i Cochrane. Ponadto zaktualizowano również wyszukiwanie badań pierwotnych dla komparatora - losartanu potasu. Należy dodać, że w związku z aktualizacją wyszukiwań, zaktualizowano również diagramy PRISMA, przedstawiające proces identyfikacji, selekcji i włączania publikacji do analiz (Ryc. 1, Ryc. 2) oraz zestawienia badań zakwalifikowanych oraz odrzuconych (Tab. 4-Tab. 8).

Tab. 1. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa sparsentanu w leczeniu pierwotnej nefropatii immunoglobulinowej A w bazie Medline (PubMed) na dzień 23.07.2026 r.

1.	immunoglobulin A nephropathy [MeSH Terms]	8 300
2.	immunoglobulin A nephropathy [Text Word]	1 879
3.	nephropathy, immunoglobulin A [tw]	15
4.	nephropathy immunoglobulin A [tw]	15
5.	primary immunoglobulin nephropathy [tw]	2
6.	primary immunoglobulin A nephropathy [tw]	36
7.	IgA nephropathy [tw]	9 954

8.	nephropathy IgA [tw]	210
9.	IgAN [tw]	4 652
10.	Glomerulonephritides, IGA [tw]	2
11.	IGA Glomerulonephritis [tw]	611
12.	Berger Disease [tw]	26
13.	Berger's Disease [tw]	212
14.	Bergers Disease [tw]	295
15.	IGA Type Nephritis [tw]	1
16.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15	12 428
17.	sparsentan [Supplementary Concept]	19
18.	sparsentan [tw]	122
19.	Filspari [tw]	5
20.	RE-021 [tw]	3
21.	PS433540 [tw]	1
22.	#17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21	122
23.	#16 AND #22	77

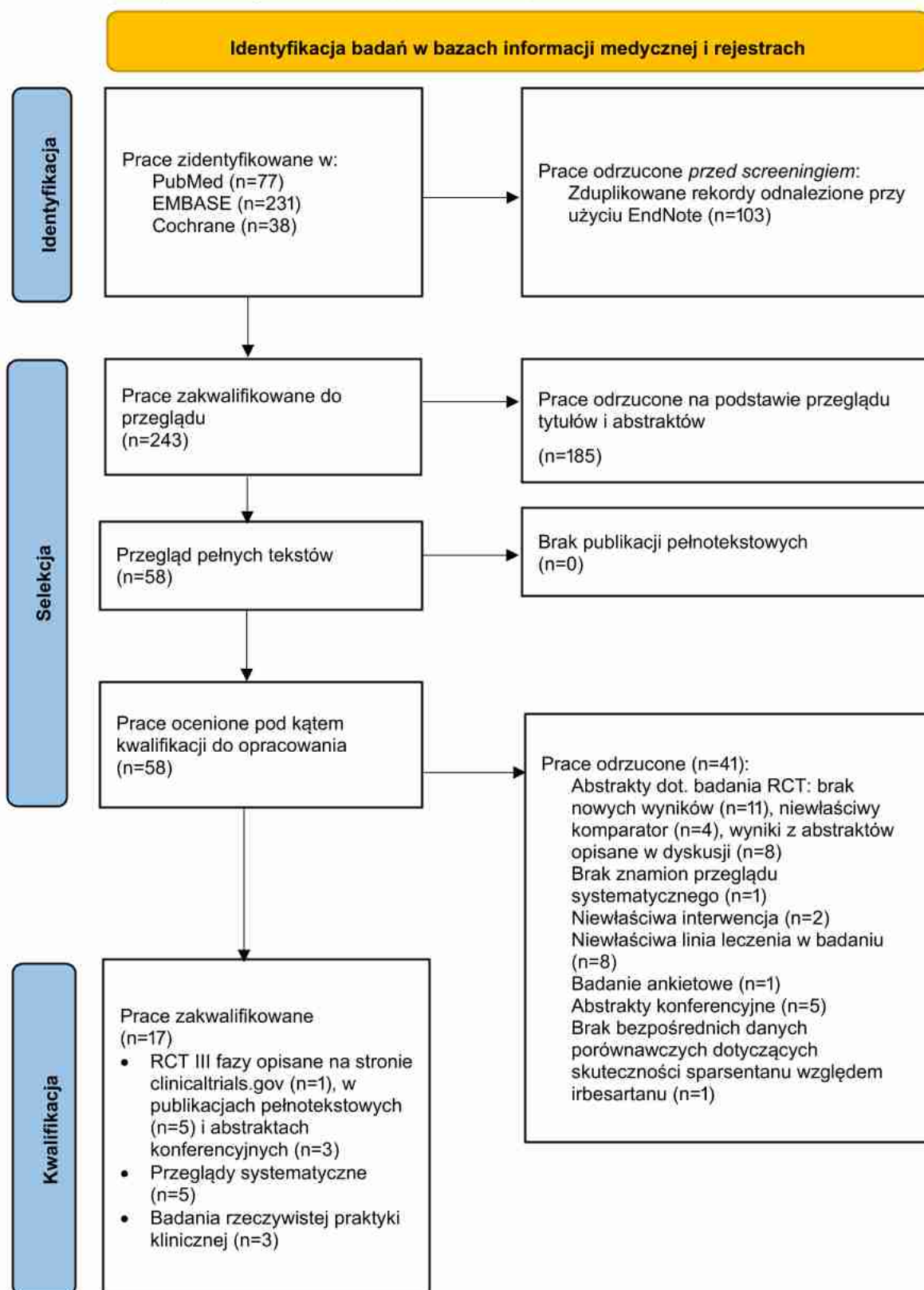
Tab. 2. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa sparsentanu w leczeniu pierwotnej nefropatii immunoglobulinowej A w bazie Embase na dzień 23.07.2026 r.

1.	'immunoglobulin A nephropathy' /exp	20 617
2.	'immunoglobulin A nephropathy':ab,ti,kw	2 457
3.	'nephropathy, immunoglobulin A':ab,ti,kw	19
4.	'nephropathy immunoglobulin A':ab,ti,kw	19
5.	'primary immunoglobulin nephropathy':ab,ti,kw	0
6.	'primary immunoglobulin A nephropathy':ab,ti,kw	57
7.	'IgA nephropathy':ab,ti,kw	15 903
8.	'nephropathy IgA':ab,ti,kw	326
9.	'IgAN':ab,ti,kw	7 884
10.	'Glomerulonephritides, IGA':ab,ti,kw	2
11.	'IGA Glomerulonephritis':ab,ti,kw	505
12.	'Berger Disease':ab,ti,kw	51
13.	'Bergers Disease':ab,ti,kw	2
14.	'IGA Type Nephritis':ab,ti,kw	1
15.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14	22 289
16.	'sparsentan' /exp	383
17.	'sparsentan':ab,ti,kw	282
18.	'Filspari':ab,ti,kw	6
19.	'RE-021':ab,ti,kw	10
20.	'PS433540':ab,ti,kw	7
21.	#16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20	410
22.	#15 AND #21	231

Tab. 3. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa sparsentanu w leczeniu pierwotnej nefropatii immunoglobulinowej A w bazie Cochrane na dzień 23.07.2026 r.

1.	MeSH descriptor: [immunoglobulin A nephropathy] explode all trees	407
2.	(immunoglobulin A nephropathy):ab,ti,kw	646
3.	(nephropathy, immunoglobulin A):ab,ti,kw	646
4.	(nephropathy immunoglobulin A):ab,ti,kw	646
5.	(primary immunoglobulin nephropathy):ab,ti,kw	319
6.	(primary immunoglobulin A nephropathy):ab,ti,kw	318
7.	(IgA nephropathy):ab,ti,kw	986
8.	(nephropathy IgA):ab,ti,kw	986
9.	(IgAN):ab,ti,kw	539
10.	(Glomerulonephritides, IGA):ab,ti,kw	4
11.	(IGA Glomerulonephritis):ab,ti,kw	531
12.	(Berger Disease):ab,ti,kw	46
13.	(Berger's Disease):ab,ti,kw	46
14.	(Bergers Disease):ab,ti,kw	1
15.	(IGA Type Nephritis):ab,ti,kw	23
16.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15	1 245
17.	MeSH descriptor: [sparsentan] explode all trees	0
18.	(sparsentan):ab,ti,kw	78
19.	(Filspari):ab,ti,kw	2
20.	(RE-021):ab,ti,kw	8
21.	(PS433540):ab,ti,kw	2
22.	#17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21	81
23.	#16 AND #22	38

Ryc. 1. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych włączonych do opracowania (PRISMA 2020).



Tab. 4. Zestawienie zakwalifikowanych badań pierwotnych.

Kod badania	Referencja
Barratt 2026	Barratt J, Komers R, Moody S, Mercer A, Tesar V, Wadhwani S. WCN26-2146 PROTECT POST HOC ANALYSIS: EFFICACY OF SPARSENTAN VS IRBESARTAN IN PATIENTS WITH IgA NEPHROPATHY ≤ 12 MO VS >12 MO FROM KIDNEY BIOPSY. Kidney international reports. 2026;11(4).
Floege 2025	Floege J, Rizk D, Preciado P, Rovin B, Moody S, Geletka R, et al. Effects of sparsentan after maximized angiotensin receptor blocker (ARB) treatment in patients with IgA nephropathy (IgAN) in the PROTECT trial. Nephrology dialysis transplantation. 2025;40:i402-i3.
Heerspink 2026	Heerspink HJ, Rovin BH, Komers R, Hendry B, Mercer A, Preciado P, et al. Association between Complete Proteinuria Remission and Kidney Function in the Phase 3 PROTECT Trial of Sparsentan in IgA Nephropathy. Clinical Journal of the American Society of Nephrology. 2025;Publish Ahead of Print.
Roll 2025	Roll M, Hardt T, Gladbach A, Floege J. HTA306 Surrogate Endpoints in German Health Technology Assessment: post Hoc Analyses of the Phase III PROTECT Study Highlight the Efficacy of Sparsentan in Slowing Down the Loss of Kidney Function in IgAN Patients. Value in health. 2025;28(12):S466.

Tab. 5. Zestawienie odrzuconych badań pierwotnych.

Kod badania	Referencja	Powód odrzucenia
Genoud 2025	Genoud S. Urinary biomarker analysis reveals rapid intra-renal anti-inflammatory and anti-fibrotic effects of sparsentan in IgA nephropathy (IgAN) in the SPARTAN study. Swiss Medical Weekly. 2025;155:275.	Niewłaściwa linia leczenia w badaniu
Mercer 2026	Mercer A, Hendry B, Moody S, Murphy E, Komers R, Roberts I. WCN26-2145 IMPACT OF HISTOLOGY ON EFFICACY OF SPARSENTAN THERAPY IN IGA NEPHROPATHY: CENTRAL BIOPSY REVIEW OF PATIENTS IN THE PROTECT TRIAL. Kidney International Reports. 2026;11(4).	Brak bezpośrednich danych porównawczych dotyczących skuteczności sparsentanu względem irbesartanu

Tab. 6. Zestawienie zakwalifikowanych badań wtórnych.

Kod badania	Referencja
Kim 2025	Kim D, Neuen BL, Perkovic V, Wong MG. Effects of Therapies on Proteinuria and eGFR in IgA Nephropathy. Clinical Journal of the American Society of Nephrology. 2025;20(12):1753-66.

Tab. 7. Zestawienie odrzuconych badań wtórnych.

Kod badania	Referencja	Powód odrzucenia
Dibo 2025	Dibo P, Mareddy N, Razaq S, Yousuf A, Neyra JA. Efficacy and safety of sparsentan in glomerular disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. American Journal of the Medical Sciences. 2025;369:S320-S1.	Abstrakt konferencyjny

Tab. 8. Zestawienie zakwalifikowanych badań rzeczywistej praktyki klinicznej.

Kod badania	Referencja
Lv 2026	Lv T, Bao W, Chen S. Assessing the real-world safety of sparsentan for immunoglobulin A nephropathy: insights from a comprehensive analysis of FAERS database. International Urology and Nephrology. 2026.
Schanz 2026	Schanz M, Seikrit C, Hohenstein B, Zimmermann A, Kraft L, Schrickler S, et al. Long-term real-world evidence of sparsentan efficacy in patients with IgA nephropathy treated with SGLT2 inhibitors. Clinical Kidney Journal. 2026;19(7).

Tab. 9. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa losartanu potasu w leczeniu chorób nerek w bazie Medline (PubMed) na dzień 23.07.2026 r.

1.	immunoglobulin A nephropathy [MeSH Terms]	8 300
2.	immunoglobulin A nephropathy [Text Word]	1 879
3.	nephropathy, immunoglobulin A [tw]	15
4.	nephropathy immunoglobulin A [tw]	15
5.	primary immunoglobulin nephropathy [tw]	2
6.	primary immunoglobulin A nephropathy [tw]	36
7.	IgA nephropathy [tw]	9 954
8.	nephropathy IgA [tw]	210
9.	IgAN [tw]	4 652
10.	Glomerulonephritides, IGA [tw]	2
11.	IGA Glomerulonephritis [tw]	611
12.	Berger Disease [tw]	26
13.	Berger's Disease [tw]	212
14.	Bergers Disease [tw]	295
15.	IGA Type Nephritis [tw]	1
16.	Nephropathy [tw]	75 429
17.	kidney disease [tw]	148 600
18.	kidney diseases [tw]	114 402
19.	renal disease [tw]	77 211
20.	renal diseases [tw]	9 571
21.	renal failure [tw]	103 227
22.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15	12 428
23.	#16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21	427 545
24.	#22 OR #23	428 651
25.	losartan potassium [Supplementary Concept]	7 480
26.	losartan potassium [tw]	384
27.	potassium, losartan [tw]	15
28.	losartan monopotassium salt [tw]	2
29.	monopotassium salt, losartan [tw] - Schema: all	0
30.	monopotassium salt, losartan [tw]	0

31.	DuP-753 [tw]	459
32.	DuP 753 [tw]	459
33.	DuP753 [tw]	186
34.	MK-954 [tw]	29
35.	MK 954 [tw]	29
36.	MK954 [tw]	27
37.	#25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36	7 844
38.	#24 AND #37	849
39.	randomized controlled trial [Publication Type]	667 508
40.	controlled clinical trial [Publication Type]	758 435
41.	randomized [tw]	1 222 039
42.	drug therapy [tw]	3 047 480
43.	randomly [tw]	494 720
44.	trial [tw]	1 631 835
45.	groups [tw]	3 201 128
46.	#39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45	7 114 897
47.	#38 AND #46	677

Tab. 10. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa losartanu potasu w leczeniu chorób nerek w bazie Embase na dzień 23.07.2026 r.

1.	'immunoglobulin a nephropathy'/exp	20 617
2.	'immunoglobulin a nephropathy':ab,ti,kw	2 457
3.	'nephropathy, immunoglobulin a':ab,ti,kw	19
4.	'nephropathy immunoglobulin a':ab,ti,kw	19
5.	'primary immunoglobulin nephropathy':ab,ti,kw	0
6.	'primary immunoglobulin a nephropathy':ab,ti,kw	57
7.	'iga nephropathy':ab,ti,kw	15 903
8.	'nephropathy iga':ab,ti,kw	326
9.	'igan':ab,ti,kw	7 884
10.	'glomerulonephritides, iga':ab,ti,kw	2
11.	'iga glomerulonephritis':ab,ti,kw	505
12.	'berger disease':ab,ti,kw	51
13.	'bergers disease':ab,ti,kw	2
14.	'iga type nephritis':ab,ti,kw	1
15.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14	22 289
16.	'nephropathy':ab,ti,kw	116 281
17.	'kidney disease':ab,ti,kw	241 583
18.	'kidney diseases':ab,ti,kw	22 625
19.	'renal disease':ab,ti,kw	125 707
20.	'renal diseases':ab,ti,kw	13 586
21.	'renal failure':ab,ti,kw	164 784

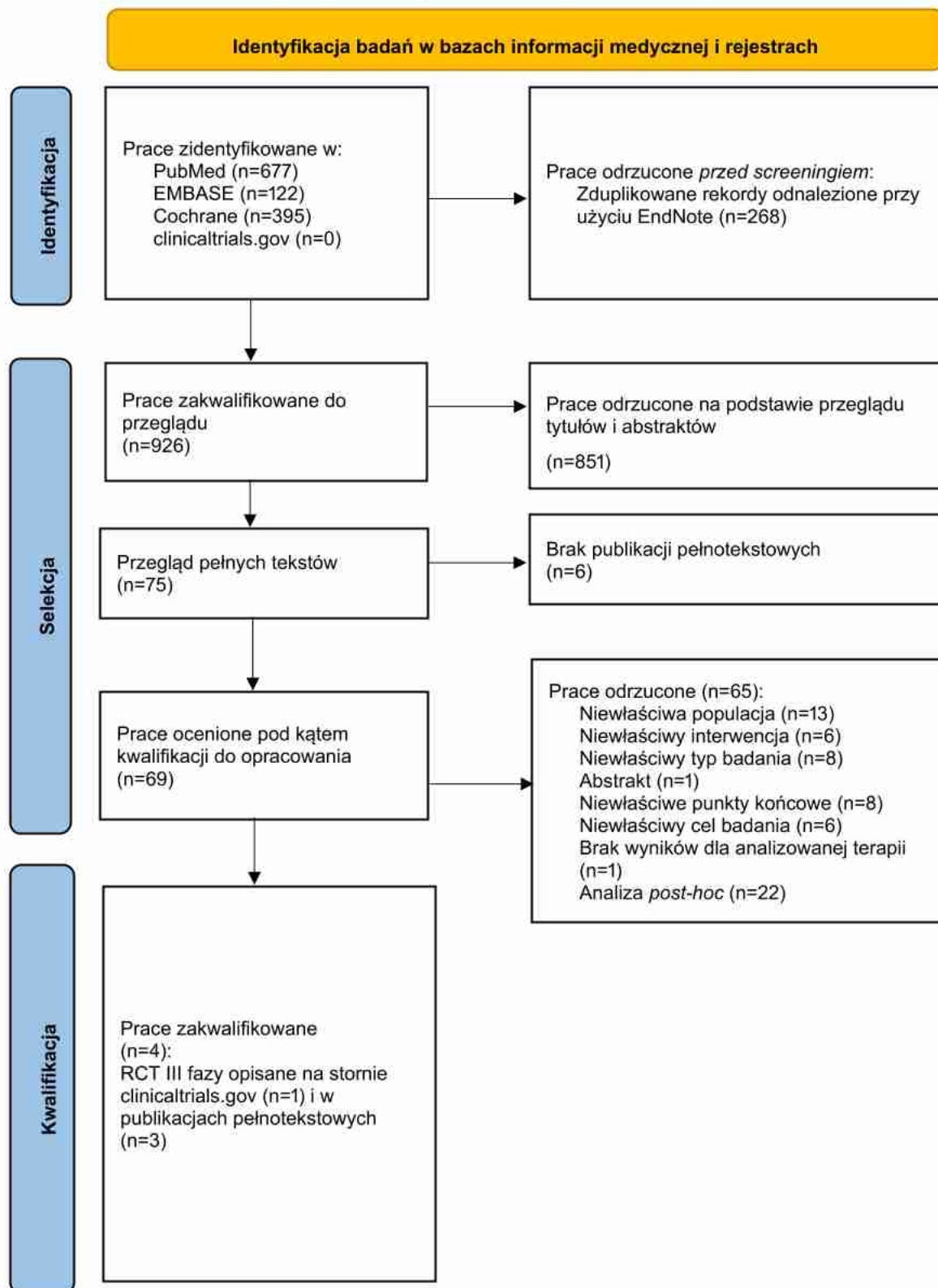
22.	#17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21	496 632
23.	#15 OR #16 OR #22	576 663
24.	'losartan potassium'/exp	3 156
25.	'losartan potassium':ab,ti,kw	856
26.	'potassium, losartan':ab,ti,kw	28
27.	'monopotassium salt, losartan':ab,ti,kw	0
28.	'dup-753':ab,ti,kw	513
29.	'dup753':ab,ti,kw	189
30.	'dup 753':ab,ti,kw	513
31.	'mk-954':ab,ti,kw	35
32.	'mk 954':ab,ti,kw	35
33.	'mk954':ab,ti,kw	34
34.	#24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33	3 482
35.	#23 AND #34	305
36.	#35 AND ('controlled clinical trial'/de OR 'controlled study'/de OR 'phase 2 clinical trial'/de OR 'phase 3 clinical trial'/de OR 'randomized controlled trial'/de)	135
37.	#36 AND [Embase]/lim	122

Tab. 11. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa losartanu potasu w leczeniu chorób nerek w bazie Cochrane na dzień 23.07.2026 r.

1.	MeSH descriptor: [immunoglobulin A nephropathy] explode all trees	407
2.	(immunoglobulin A nephropathy):ab,ti,kw	646
3.	(nephropathy, immunoglobulin A):ab,ti,kw	646
4.	(nephropathy immunoglobulin A):ab,ti,kw	646
5.	(primary immunoglobulin nephropathy):ab,ti,kw	319
6.	(primary immunoglobulin A nephropathy):ab,ti,kw	318
7.	(IgA nephropathy):ab,ti,kw	986
8.	(nephropathy IgA):ab,ti,kw	986
9.	(IgAN):ab,ti,kw	539
10.	(Glomerulonephritides, IGA):ab,ti,kw	4
11.	(IGA Glomerulonephritis):ab,ti,kw	531
12.	(Berger Disease):ab,ti,kw	46
13.	(Berger's Disease):ab,ti,kw	46
14.	(Bergers Disease):ab,ti,kw	1
15.	(IGA Type Nephritis):ab,ti,kw	23
16.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15	1 245
17.	(kidney disease):ti,ab,kw	37 331
18.	(kidney diseases):ti,ab,kw	12 147
19.	(renal disease):ti,ab,kw	33 408
20.	(renal diseases):ti,ab,kw	11 312

21.	(renal failure):ti,ab,kw	25 150
22.	#17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21	66 235
23.	(nephropathy):ti,ab,kw	8 914
24.	#16 OR #22 OR #23	70 951
25.	MeSH descriptor: [Losartan] explode all trees	1 569
26.	(losartan potassium):ti,ab,kw	369
27.	(potassium, losartan):ti,ab,kw	369
28.	(losartan monopotassium salt):ti,ab,kw	1
29.	(monopotassium salt, losartan):ti,ab,kw	1
30.	(DuP-753):ti,ab,kw	9
31.	(DuP753):ti,ab,kw	2
32.	(DuP 753):ti,ab,kw	9
33.	(MK-954):ti,ab,kw	6
34.	(MK954):ti,ab,kw	4
35.	(MK 954):ti,ab,kw	7
36.	#25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35	1 757
37.	#24 AND #36	395

Ryc. 2. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych komparatorów włączonych do opracowania (PRISMA 2020).



W wyniku aktualizacji przeglądu systematycznego dla losartanu potasu wszystkie zidentyfikowane publikacje wykluczono na etapie oceny tytułów i abstraktów. W związku z tym żadna z publikacji odnalezionych w ramach aktualizacji nie została poddana ocenie pełnego tekstu. Z tego względu dla zaktualizowanego wyszukiwania dotyczącego losartanu potasu nie przygotowano odrębnych zestawień publikacji zakwalifikowanych i odrzuconych na etapie oceny pełnych tekstów. Zestawienia publikacji zakwalifikowanych i odrzuconych w ramach pierwotnego wyszukiwania przedstawiono w analizie klinicznej, w odpowiednim aneksie.

W ramach aktualizacji przeglądu systematycznego dla sparsentanu odnaleziono 3 abstrakty konferencyjne (Roll 2025, Barratt 2026, Floege 2025), 1 badanie wtórne (Kim 2025), 1 badanie pierwotne (Heerspink 2026) i 2 badania rzeczywistej efektywności (Lv 2026, Schanz 2026). Odnalezione badania pierwotne i rzeczywistej efektywności zostały wskazane również przez Agencję w powyższej uwadze.

Abstrakty konferencyjne (Roll 2025, Barratt 2026, Floege 2025)

Roll 2025

W abstrakcie konferencyjnym Roll 2025 przedstawiono wyniki analizy *post hoc* badania PROTECT, w której oceniono wpływ sparsentanu na progresję przewlekłej choroby nerek (PChN) do stadium 4. lub 5. u dorosłych pacjentów z nefropatią IgA. W badaniu PROTECT pacjenci otrzymywali sparsentan (N=202) lub irbesartan w maksymalnej zarejestrowanej dawce (N=202) przez 110 tygodni. W analizie oceniono progresję do stadium 4. lub 5. PChN zarówno w całej populacji pacjentów ze stadium 1.-4. PChN na początku badania, jak i w populacji pacjentów ze stadium 1.-3. PChN.

W obu analizowanych populacjach odsetek pacjentów, u których doszło do progresji do stadium 4. lub 5. PChN, był istotnie statystycznie niższy w grupie sparsentanu niż w grupie irbesartanu. W populacji pacjentów ze stadium 1.-4. PChN progresję odnotowano odpowiednio u 23,3% i 32,2% pacjentów (RR=0,73; 95%CI: 0,56; 0,96; p=0,026), z kolei w populacji pacjentów ze stadium 1.-3. PChN - u 23,0% i 33,0% pacjentów (RR=0,74; 95%CI: 0,56; 0,97; p=0,029). Ponadto czas do progresji do stadium 4. lub 5. PChN był istotnie statystycznie dłuższy w grupie sparsentanu niż w grupie irbesartanu zarówno w populacji pacjentów ze stadium 1.-4. PChN (HR=0,67; 95%CI: 0,46; 0,97; p=0,034), jak i w populacji pacjentów ze stadium 1.-3. PChN (HR=0,67; 95%CI: 0,46; 0,99; p=0,044). Wyniki wskazują, że leczenie sparsentanem istotnie spowalniało pogarszanie czynności nerek i zmniejszało ryzyko progresji do zaawansowanych stadiów PChN.

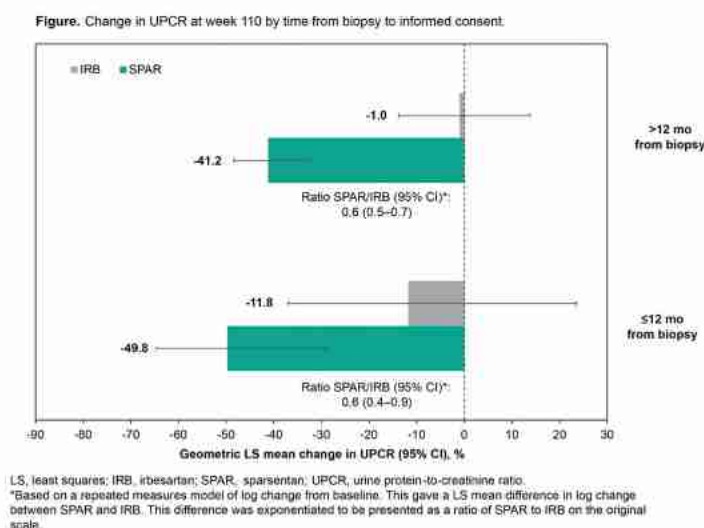
Barratt 2026

Abstrakt konferencyjny Barratt 2026 przedstawia wyniki analizy *post hoc* badania PROTECT, której celem była ocena skuteczności sparsentanu w porównaniu z irbesartanem w zależności od czasu, jaki upłynął od wykonania biopsji nerki do momentu wyrażenia świadomej zgody na udział w badaniu. Pacjentów podzielono na grupy w zależności od tego, czy biopsję wykonano w okresie ≤ 12 miesięcy lub > 12 miesięcy przed wyrażeniem zgody na udział w badaniu. Oceniano zmianę wskaźnika białko/kreatynina w moczu (UPCR) oraz tempo zmian szacunkowego współczynnika filtracji kłębuszkowej (eGFR).

W obu analizowanych grupach sparsentan wiązał się z większą redukcją UPCR w porównaniu z irbesartanem. W grupie pacjentów, u których biopsję wykonano ≤ 12 miesięcy przed wyrażeniem zgody na udział w badaniu, zmiana UPCR względem wartości wyjściowej do 110.

tygodnia wynosiła $-49,8\%$ (95%CI: $-64,7$; $-28,7$) w grupie sparsentanu i $-11,8\%$ (95%CI: $-37,0$; $23,5$) w grupie irbesartanu, a stosunek efektu leczenia (SPAR/IRB) wynosił $0,6$ (95%CI: $0,4$; $0,9$). W grupie pacjentów z biopsją wykonaną >12 miesięcy wcześniej zmiana UPCR wynosiła odpowiednio $-41,2\%$ (95%CI: $-48,3$; $-33,0$) i $-1,0\%$ (95%CI: $-13,8$; $13,8$), a stosunek efektu leczenia wynosił $0,6$ (95%CI: $0,5$; $0,7$) (Ryc. 3).

Ryc. 3. Zmiana wartości UPCR w 110. tygodniu w zależności od czasu od wykonania biopsji do wyrażenia świadomej zgody na udział w badaniu.



Ponadto w obu grupach obserwowano wolniejsze tempo pogarszania czynności nerek w grupie sparsentanu niż w grupie irbesartanu. W grupie pacjentów z biopsją wykonaną ≤ 12 miesięcy wcześniej średnie tempo przewlekłej zmiany eGFR wynosiło $-2,2$ (95%CI: $-4,3$; $-0,2$) ml/min/1,73 m²/rok w grupie sparsentanu i $-3,7$ (95%CI: $-5,7$; $-1,7$) ml/min/1,73 m²/rok w grupie irbesartanu, z kolei w grupie pacjentów z biopsją wykonaną >12 miesięcy wcześniej odpowiednio $-3,0$ (95%CI: $-3,7$; $-2,3$) i $-4,0$ (95%CI: $-4,7$; $-3,2$) ml/min/1,73 m²/rok. W przypadku całkowitego spadku eGFR (ang. *total slope*) wartości te wynosiły odpowiednio $-2,3$ (95%CI: $-4,3$; $-0,3$) i $-3,6$ (95%CI: $-5,5$; $-1,7$) ml/min/1,73 m²/rok w grupie pacjentów z biopsją wykonaną ≤ 12 miesięcy wcześniej oraz $-3,2$ (95%CI: $-3,8$; $-2,5$) i $-4,0$ (95%CI: $-4,7$; $-3,3$) ml/min/1,73 m²/rok w grupie pacjentów z biopsją wykonaną >12 miesięcy wcześniej.

Wyniki wskazują, że sparsentan wykazywał większą skuteczność niż irbesartan niezależnie od czasu, jaki upłynął od wykonania biopsji.

Floege 2025

Abstrakt konferencyjny Floege 2025 przedstawia wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa sparsentanu stosowanego w otwartej fazie przedłużonej badania PROTECT u pacjentów z nefropatią IgA, którzy wcześniej otrzymywali irbesartan w ramach fazy randomizowanej badania. Po zakończeniu 114-tygodniowego okresu badania pacjenci leczeni wcześniej irbesartanem mogli przejść do fazy OLE i rozpocząć leczenie sparsentanem. W analizie uwzględniono 128 pacjentów, z których 98,4% otrzymywało wcześniej maksymalną zatwierdzoną dawkę irbesartanu.

Po 48 tygodniach leczenia sparsentanem mediana UPCR zmniejszyła się z $1,30$ g/g (IQR: $0,71$ – $2,13$) do $0,60$ g/g (IQR: $0,29$ – $1,09$), co odpowiadało redukcji o 54%. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych była niska i nie zaobserwowano nowych sygnałów dotyczących

bezpieczeństwa ani nowych problemów związanych z hepatotoksycznością. Po 48 tygodniach leczenia średnia zmiana skurczowego ciśnienia tętniczego względem wartości wyjściowej wynosiła $-4,5$ mmHg, a rozkurczowego ciśnienia tętniczego $-4,1$ mmHg. Ciśnienie tętnicze pozostawało dobrze kontrolowane, a stężenie potasu w surowicy było stabilne. Zmiany eGFR w okresie otwartej fazy przedłużonej były zgodne z tempem zmian obserwowanym w grupie sparsentanu w okresie podwójnie zaślepionym.

Wyniki wskazują, że u pacjentów wcześniej leczonych irbesartanem przejście na sparsentan wiązało się z wyraźną redukcją białkomoczu oraz utrzymaniem korzystnego profilu bezpieczeństwa. Ze względu na otwarty charakter fazy przedłużonej i brak randomizowanej grupy kontrolnej wyniki te należy jednak interpretować jako dodatkowe dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa sparsentanu, a nie jako bezpośrednie porównanie obu terapii.

Badanie wtórne (Kim 2025)

Przegląd systematyczny Kim 2025 obejmował populację dorosłych pacjentów z IgAN, ustabilizowanych na maksymalnie tolerowanej terapii wspomagającej, obejmującej blokadę układu renina-angiotensyna (RAS). Celem przeglądu była ocena skuteczności i bezpieczeństwa różnych klas terapii stosowanych w leczeniu IgAN, w tym leków nieimmunosupresyjnych, kortykosteroidów, leków modulujących limfocyty B oraz inhibitorów dopełniacza. Zgodnie z kryteriami przyjętymi w niniejszej analizie klinicznej pod uwagę brano wyłącznie wyniki dotyczące sparsentanu.

Do przeglądu zakwalifikowano 14 wieloośrodkowych, randomizowanych badań klinicznych fazy IIb i III, kontrolowanych placebo, obejmujących łącznie 3 843 pacjentów z IgAN. Wśród ocenianych terapii znalazły się: dapagliflozyna, empagliflozyna, sparsentan i atrasentan, metyloprednizolon oraz budezonid w formułacji o kontrolowanym uwalnianiu (Nefecon), a także atacicept, sibeprenlimab, telitacicept, cemdisiran, rawulizumab i iptakopan.

W celu przedstawienia skuteczności ocenianych terapii analizowano procentową zmianę białkomoczu względem wartości wyjściowej, ocenianą w okresie od 6. do 12. miesiąca leczenia, przy czym docelowy punkt czasowy stanowił 9. miesiąc, zgodnie z zaleceniami FDA. Ponadto oceniano roczne tempo zmiany eGFR (ang. *total eGFR slope*), wyrażone zarówno jako bezwzględna zmiana eGFR ($\text{ml}/\text{min}/1,73 \text{ m}^2/\text{rok}$), jak i względna zmiana w stosunku do grupy kontrolnej, analizowane w docelowym okresie 2 lat. Ocena bezpieczeństwa obejmowała ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) oraz zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia.

Przegląd systematyczny oceniono przy użyciu narzędzia AMSTAR 2 obejmującego 16 kryteriów oceny jakości metodologicznej. Publikację Kim 2025 zakwalifikowano jako przegląd o krytycznie niskiej jakości metodologicznej. Wskazane ograniczenia dotyczyły przede wszystkim braku rejestracji lub publikacji protokołu przeglądu przed jego rozpoczęciem oraz braku oceny prawdopodobieństwa i skali wpływu błędu publikacyjnego (ang. *publication bias*).

Charakterystykę zidentyfikowanego przeglądu systematycznego wraz z kluczowymi wynikami i wnioskami przedstawiono w Tab. 12. Szczegółową ocenę jakości badania wtórnego za pomocą skali AMSTAR 2 umieszczono w aneksie 1.2.

Tab. 12. Zestawienie charakterystyki, kluczowych wyników i wniosków z odnalezionych opracowań wtórnych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa sparsentanu w leczeniu pierwotnej nefropatii immunoglobulinowej A - uzupełnienie.

Badanie wtórne	Metodyka	Kryteria selekcji badań	Kluczowe wyniki i wnioski	Ocena jakości badania wg skali AMSTAR 2
Kim 2025 Źródło finansowania: brak sponsora	Cel: ocena wpływu różnych terapii stosowanych w leczeniu IgAN na białkomocz oraz tempo zmian eGFR Synteza wyników: jakościowa i ilościowa. Przeszukane bazy danych: Medline (PubMed), EMBASE Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem: do 21.05.2025 r.	Populacja: dorośli pacjenci z IgAN, ustabilizowani na leczeniu wspomagającym, obejmującym maksymalnie tolerowaną blokadę układu renina-angiotensyna (RAS) Porównane interwencje: dapagliflozyna, empagliflozyna, sparsentan, atrasentan, metyloprednizolon, budezonid w formułacji o kontrolowanym uwalnianiu (Nefecon), atacicept, sibeprenlimab, telitacicept, cemdisiran, rawulizumab i iptacopan Punkty końcowe: procentowa zmiana białkomoczu względem wartości wyjściowej w okresie 6-12 miesięcy leczenia oraz tempo zmian eGFR (ang. <i>total eGFR slope</i>), analizowane w okresie co najmniej 12 miesięcy. Oceniano również bezpieczeństwo,	Włączone badania: do przeglądu włączono 14 badań RCT obejmujących łącznie 3 843 pacjentów z IgAN. Dane dotyczące białkomoczu były dostępne w 13 badaniach, z kolei dane dotyczące tempa zmian eGFR - w 7 badaniach. Jedno badanie RCT dotyczyło sparsentanu - badanie PROTECT. Kluczowe wyniki: - W przypadku sparsentanu wykazano istotne zmniejszenie białkomoczu w porównaniu z leczeniem kontrolnym (zmiana o 41% (95%CI: -49; -31)). - Ponadto leczenie sparsentanem wiązało się z korzystnym wpływem na tempo zmian eGFR, wskazującym na potencjalne spowolnienie pogarszania czynności nerek (RD=-26% (95%CI: -50%; 1)). - Ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u 75 (37%) pacjentów z grupy badanej i u 71 (35%) z grupy kontrolnej. - Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia wystąpiły u 21 (10%) pacjentów z grupy badanej i u 18 (9%) z grupy kontrolnej. Wnioski: Wyniki metaanalizy wskazały, że nowe terapie w tym leczenie sparsentanem, stosowane u pacjentów z IgAN mogą korzystnie wpływać zarówno na redukcję białkomoczu, jak i na tempo pogarszania czynności nerek. Autorzy wskazali, że wczesna	Krytycznie niska

Badanie wtórne	Metodyka	Kryteria selekcji badań	Kluczowe wyniki i wnioski	Ocena jakości badania wg skali AMSTAR 2
		w tym ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) i zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia Metodyka badań: badania RCT.	redukcja białkomoczu może stanowić użyteczny wskaźnik przewidywanego wpływu terapii na długoterminowe tempo zmian eGFR.	

Badania pierwotne i badania rzeczywistej efektywności

W wyniku aktualizacji wyszukiwania dowodów naukowych dotyczących sparsentanu i losartanu potasu zidentyfikowano publikacje dotyczące badań pierwotnych oraz badań rzeczywistej efektywności, w tym publikacje wskazane przez Agencję w przedmiotowej uwadze. Po przeprowadzeniu selekcji publikacji nie zidentyfikowano dodatkowych badań spełniających kryteria włączenia do analizy klinicznej.

W celu uzupełnienia informacji przedstawionych w analizie klinicznej, w odpowiedzi na uwagę Agencji przedstawiono poniżej opis publikacji dotyczących badań pierwotnych i badań rzeczywistej efektywności. Publikacje te zostały przedstawione poniżej w podpunktach b), d) i e).

Publikacje wskazane w powyższej uwadze

a) Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL) Filspari z 8.12.2025 r.

W odpowiedzi na uwagę Agencji zaktualizowano odniesienie do aktualnie obowiązującej wersji Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL Filspari). Analiza zmian wykazała, że nowa wersja ChPL obejmuje przede wszystkim rozszerzenie informacji dotyczących interakcji sparsentanu z innymi produktami leczniczymi, doprecyzowanie zaleceń dotyczących postępowania w przypadku interakcji z innymi produktami leczniczymi oraz uzupełnienie wyników badania PROTECT o analizę *post hoc* dotyczącą eGFR. Zmiany te nie wpływają na wyniki przedstawionych analiz, w związku z czym nie wymagają ich aktualizacji pod tym kątem.

b) Heerspink 2026

Publikacja Heerspink 2026 przedstawia wyniki analizy *post hoc* badania PROTECT, której celem była ocena zależności pomiędzy osiągnięciem całkowitej remisji białkomoczu (ang. *complete remission*, CR) a zachowaniem funkcji nerek u pacjentów z nefropatią IgA leczonych sparsentanem lub irbesartanem podczas randomizowanej, podwójnie zaślepionej części badania. W przeciwieństwie do głównej analizy PROTECT, której celem było bezpośrednie porównanie skuteczności obu terapii, analiza *post hoc* miała charakter niezależny od przydziału do ramienia leczenia (ang. *treatment-agnostic analysis*). Oznacza to, że pacjentów klasyfikowano wyłącznie na podstawie osiągnięcia lub nieosiągnięcia całkowitej remisji białkomoczu, niezależnie od stosowanego leczenia. Celem analizy było określenie, czy uzyskanie całkowitej remisji białkomoczu wiąże się z wolniejszym pogarszaniem czynności nerek, mniejszym ryzykiem wystąpienia nerkowych punktów końcowych oraz odmiennym profilem bezpieczeństwa.

Publikacja Heerspink 2026 nie przedstawia wyników skuteczności i bezpieczeństwa w podziale na ramiona leczenia, dlatego formalnie nie spełnia kryteriów włączenia do przeglądu. Została jednak uwzględniona opisowo, ponieważ analiza została przeprowadzona w populacji uczestników randomizowanej części badania PROTECT, a w obu analizowanych punktach czasowych (do 36. oraz do 110. tygodnia) wśród pacjentów, którzy osiągnęli całkowitą remisję białkomoczu, przeważali chorzy leczeni sparsentanem (odpowiednio 81% i 73%). Wyniki tej analizy dostarczają zatem uzupełniających informacji dotyczących znaczenia klinicznego osiągnięcia całkowitej remisji białkomoczu w populacji badania PROTECT, jednak ze względu na zastosowanie analizy niezależnej od przydziału do leczenia nie pozwalają na ocenę względnej skuteczności sparsentanu względem irbesartanu.

Analizę skuteczności i bezpieczeństwa przeprowadzono w populacjach: *full analysis set* (FAS) oraz *safety analysis set* (SAS), które obejmowały wszystkich 404 zrandomizowanych pacjentów, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę analizowanego leczenia w badaniu PROTECT. Pacjentów podzielono na dwie niezależne populacje:

- pacjenci, którzy osiągnęli całkowitą remisję białkomoczu (dobowe wydalanie białka z moczem (UPE) $< 0,3$ g/dobę) przynajmniej raz do 36. tygodnia leczenia (n=43; 11%) oraz pacjenci, którzy nie osiągnęli tego punktu końcowego (n=361; 89%) (populacja ta w celu ułatwienia opisu wyników i ich interpretacji będzie przedstawiana skrótem CR36);
- pacjenci, którzy osiągnęli całkowitą remisję białkomoczu w dowolnym momencie do 110. tygodnia leczenia (n=85; 21%) oraz pacjenci, którzy nigdy nie osiągnęli remisji (n=319; 79%) (populacja ta w celu ułatwienia opisu wyników i ich interpretacji będzie przedstawiana skrótem CR110).

Pacjenci osiągający całkowitą remisję (CR) charakteryzowali się korzystniejszym profilem wyjściowym. W porównaniu z chorymi, którzy nie uzyskali remisji, byli młodszy, mieli większą wartość eGFR oraz mniejsze nasilenie białkomoczu przed rozpoczęciem leczenia. W grupie CR36 średni wyjściowy eGFR wynosił 67 ml/min/1,73 m² wobec 56 ml/min/1,73 m² w grupie bez remisji, z kolei mediana UPE wynosiła odpowiednio 1,2 g/dobę i 1,9 g/dobę. Podobne różnice obserwowano w populacji CR110 (65 vs 55 ml/min/1,73 m² oraz 1,3 vs 2,0 g/dobę). Większość pacjentów osiągających remisję otrzymywała sparsentan – odpowiednio 81% w populacji CR36 oraz 73% w populacji CR110. Mediana czasu do pierwszego osiągnięcia całkowitej remisji wyniosła 38,1 tygodnia (IQR: 12,9-70,1).

Charakterystykę pacjentów CR36 i CR110 przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 13. Charakterystyka pacjentów CR36 i CR110.

Charakterystyka	Populacja SAS (N=404)		Populacja SAS (N=404)	
	CR (UPE $< 0,3$ g/d) osiągnięte do 36. tygodnia		CR (UPE $< 0,3$ g/d) osiągnięte do 110. tygodnia	
	Tak (n=43)	Nie(n=361)	Tak (n=43)	Nie (n=319)
Wiek, lata, średnia (SD)	41 (12)	47 (12)	44 (14)	47 (12)
Płeć męska, n (%)	32 (74)	250 (69)	54 (64)	228 (71)
Rasa. n (%)				
Indianie amerykańscy lub rdzenni mieszkańcy Alaski	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Azjaci	12 (28)	103 (29)	29 (34)	86 (27)
Czarni lub Afroamerykanie	0 (0)	4 (1)	1 (1)	3 (1)
Rdzenni mieszkańcy Hawajów lub innych wysp Pacyfiku	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	1 (0,1)

Charakterystyka	Populacja SAS (N=404)		Populacja SAS (N=404)	
	CR (UPE <0,3 g/d) osiągnięte do 36. tygodnia		CR (UPE <0,3 g/d) osiągnięte do 110. tygodnia	
	Tak (n=43)	Nie(n=361)	Tak (n=43)	Nie (n=319)
Inna	2 (5)	11 (3)	2 (2)	11 (3)
Biali	29 (67)	243 (67)	53 (62)	219 (69)
Czas od wstępnej biopsji do wyrażenia świadomej zgody, lata, mediana (IQR)	3,0 (1,0-6,0)	4,0 (1,0-10,0)	3,0 (1,0-7,0)	4,0 (1,0-10,0)
eGFR, ml/min/1,73 m ² , średnia (SD)	67 (25)	56 (24)	65 (26)	55 (23)
UPE (białkomocz dobowy), g/dobę, mediana (IQR)	1,2 (1,0-1,6)	1,9 (1,3-2,9)	1,3 (1,0-1,9)	2,0 (1,4-3,0)
UPCR (wskaźnik białko/kreatynina w moczu), g/g, mediana (IQR)	0,7 (0,5-1,1)	1,3 (0,9-1,8)	0,9 (0,7-1,2)	1,3 (0,9-1,9)
Ciśnienie tętnicze, mm Hg, średnia (SD)				
Skurczowe	127,6 (13,6)	129,1 (13,5)	128,2 (14,8)	129,2 (13,1)
Rozkurczowe	80,6 (10,1)	82,7 (10,7)	80,9 (11,1)	82,9 (10,5)
Przydział do leczenia, n (%)				
Sparsentan	35 (81)	167 (46)	62 (73)	140 (44)
Irbesartan	8 (19)	194 (54)	23 (27)	179 (56)

Jednym z punktów końcowych analizy *post hoc* była ocena wpływu osiągnięcia całkowitej remisji białkomoczu do 36. tygodnia a następnie w dowolnym momencie trwania badania do 110. tygodnia na przebieg pogarszania funkcji nerek.

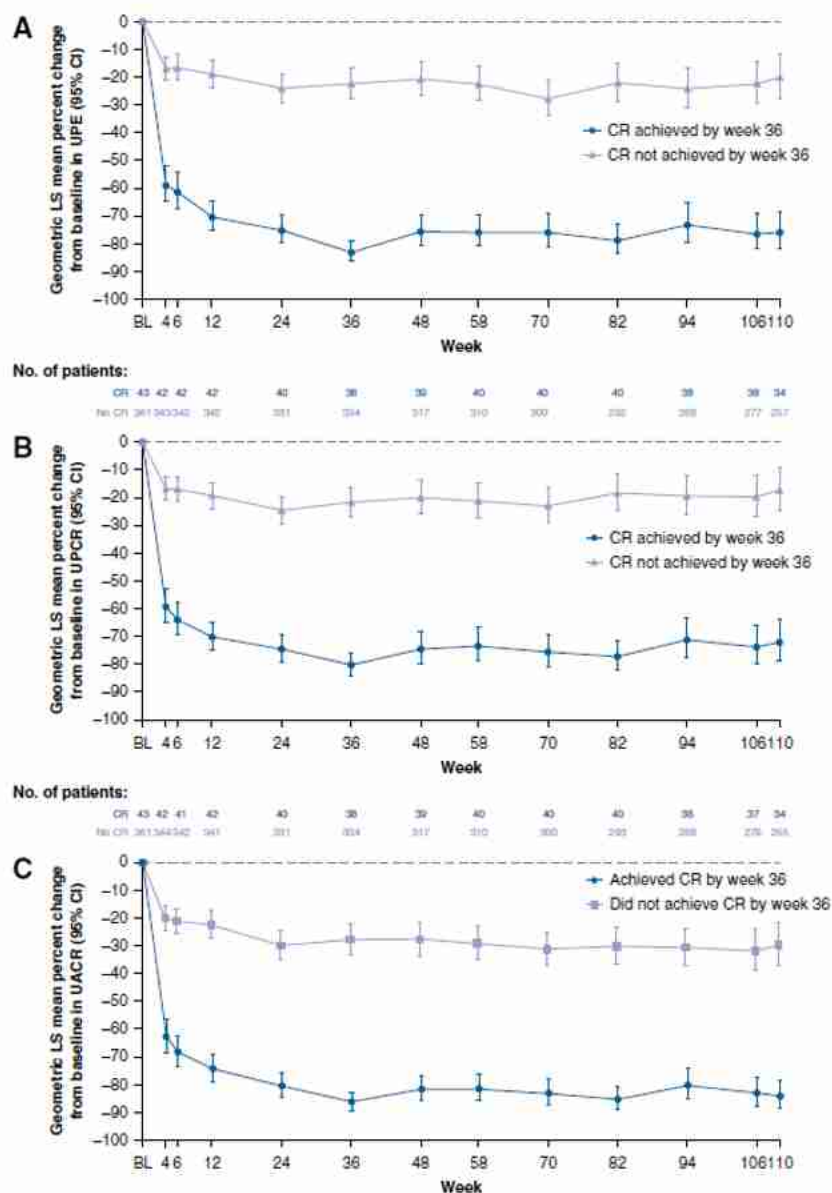
CR zdefiniowano jako osiągnięcie dobowego wydalania białka z moczem (UPE) <0,3 g/dobę. Pomiedzy pacjentami, którzy osiągnęli całkowitą remisję białkomoczu (CR), a pacjentami, którzy jej nie osiągnęli (nie-CR), porównano bezwzględną zmianę wartości eGFR od wartości wyjściowej do końca okresu leczenia oraz całkowite (ang. *total eGFR slope*) i przewlekłe (ang. *chronic eGFR slope*) tempo zmian eGFR. Dodatkowo przedstawiono analizę całkowitego tempa zmian eGFR z uwzględnieniem podgrup pacjentów, którzy do 36. oraz 110. tygodnia leczenia osiągnęli określone wartości progowe UPE (<0,3; 0,3-<0,5; 0,5-<1,0 oraz $\geq 1,0$ g/dobę).

Dodatkowymi punktami końcowymi były: zmiany białkomoczu (UPCR i UPE), albuminurii (wskaźnika albumina/kreatynina w moczu (UACR)) oraz ciśnienia tętniczego (BP) względem wartości wyjściowych w okresie obserwacji, odsetek pacjentów, u których wystąpił złożony nerkowy punkt końcowy (zdefiniowany jako potwierdzony spadek eGFR o co najmniej 40%, niewydolność nerek lub rozpoczęcie leczenia nerkozastępczego albo zgon z dowolnej

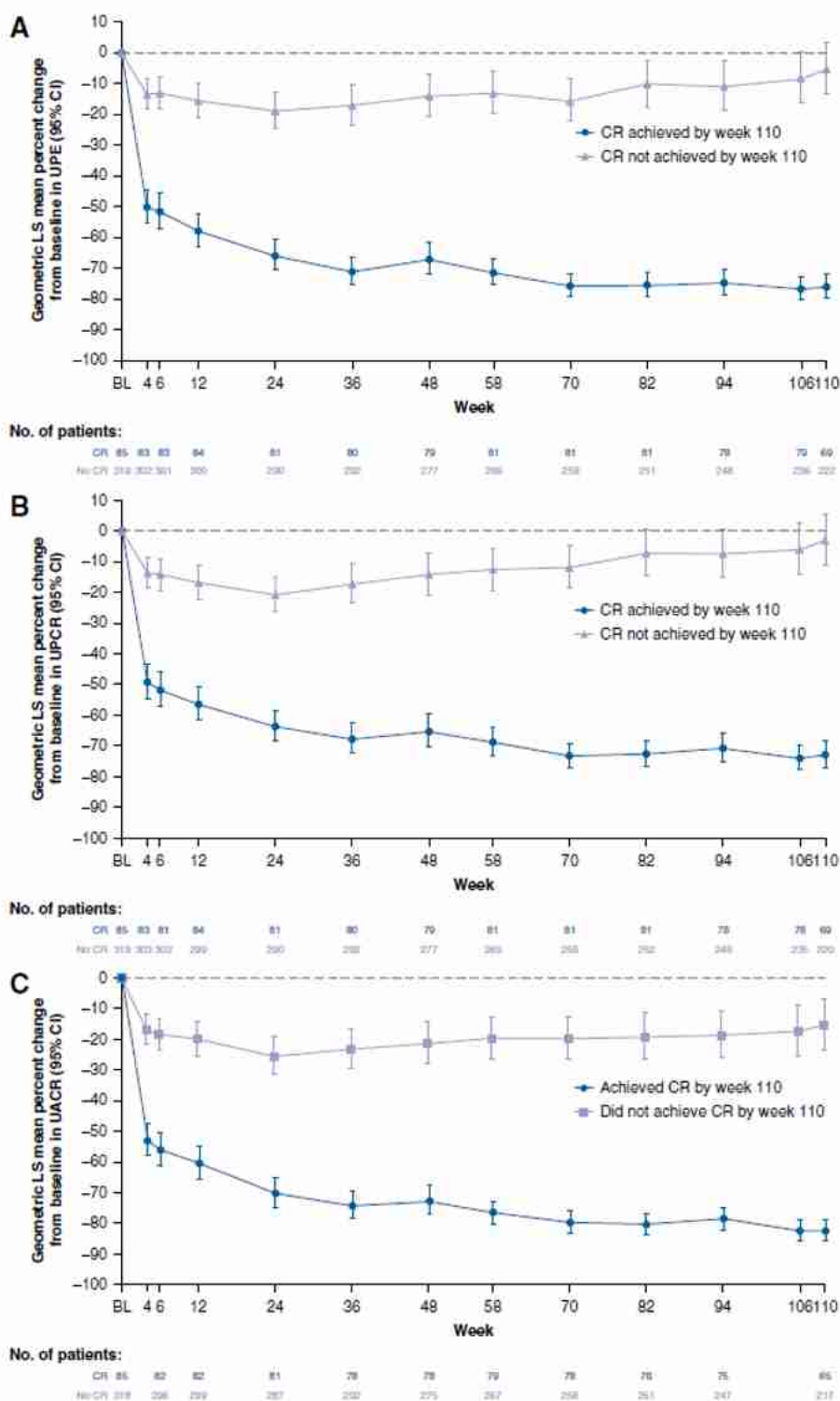
przyczyny), a także zdarzenia niepożądane pojawiające się w trakcie leczenia (TEAE). Wszystkie te punkty końcowe porównano pomiędzy pacjentami, którzy osiągnęli całkowitą remisję białkomoczu (CR), a pacjentami, którzy jej nie osiągnęli (nie-CR).

Pacjenci osiągający całkowitą remisję wykazywali znacznie szybszą oraz większą redukcję białkomoczu już od 6. tygodnia leczenia, a efekt utrzymywał się przez cały okres obserwacji (Ryc. 4, Ryc. 5). W populacji CR36 średnia geometryczna redukcja dobowego wydalania białka z moczem (UPE) po 6 tygodniach leczenia wyniosła 61% u pacjentów, którzy osiągnęli całkowitą remisję, w porównaniu z 17% u pacjentów bez remisji (iloraz = 0,46; 95%CI: 0,39; 0,55; $p < 0,001$). Do 110. tygodnia leczenia redukcja UPE osiągnęła 76% w grupie CR36, podczas gdy w grupie nie-CR wyniosła 20% (iloraz = 0,30; 95%CI: 0,22; 0,40; $p < 0,001$). Z kolei w populacji CR110 średnia geometryczna redukcja UPE po 6 tygodniach wyniosła 52% wobec 13% u pacjentów bez remisji (iloraz = 0,56; 95%CI: 0,49; 0,64; $p < 0,001$). Do 110. tygodnia redukcja UPE osiągnęła 76% w grupie CR110, podczas gdy u pacjentów bez remisji wynosiła około 5% (iloraz = 0,25; 95%CI: 0,21; 0,30; $p < 0,001$). Analogiczne różnice obserwowano również dla wskaźnika białko/kreatynina w moczu (UPCR) oraz wskaźnika albumina/kreatynina w moczu (UACR) dla obu populacji (Ryc. 6).

Ryc. 4. Procentowa zmiana: A) dobowego wydalania białka z moczem (UPE), B) wskaźnika białko/kreatynina (UPCR) oraz C) wskaźnika albumina/kreatynina (UACR) względem wartości wyjściowej u pacjentów z całkowitą remisją białkomoczu (CR) oraz bez całkowitej remisji białkomoczu (nie-CR) w populacji CR36.



Ryc. 5. Procentowa zmiana: A) dobowego wydalania białka z moczem (UPE), B) wskaźnika białko/kreatynina (UPCR) oraz C) wskaźnika albumina/kreatynina (UACR) względem wartości wyjściowej u pacjentów z całkowitą remisją białkomoczu (CR) oraz bez całkowitej remisji białkomoczu (nie-CR) w populacji CR110.



Ryc. 6. Procentowa zmiana białkomoczu względem wartości wyjściowej w 6. i 110. tygodniu.

Change in Proteinuria	All Patients (N=404) (Full Analysis Set)		All Patients (N=404) (Full Analysis Set)	
	CR (UPE <0.3 g/d) Achieved through Week 36		CR (UPE <0.3 g/d) Achieved at Any Time up to Week 110	
	Yes (n=43)	No (n=361)	Yes (n=85)	No (n=319)
Change in UPE at week 6, LS mean (95% CI), %	-61 (-67 to -54)	-17 (-21 to -12)	-52 (-57 to -46)	-13 (-18 to -8)
Ratio (CR versus no-CR), (95% CI; P value)	0.46 (0.39 to 0.55; <0.001)		0.56 (0.49 to 0.64; <0.001)	
Change in UPE at week 110, LS mean (95% CI), %	-76 (-82 to -69)	-20 (-27 to -12)	-76 (-80 to -72)	-5 (-13 to 3)
Ratio (CR versus no-CR), (95% CI; P value)	0.30 (0.22 to 0.40; <0.001)		0.25 (0.21 to 0.30; <0.001)	
Change in UPCR at week 6, LS mean (95% CI), %	-64 (-69 to -58)	-17 (-21 to -12)	-52 (-57 to -46)	-14 (-19 to -9)
Ratio (CR versus no-CR), (95% CI; P value)	0.43 (0.37 to 0.51; <0.001)		0.56 (0.49 to 0.64; <0.001)	
Change in UPCR at week 110, LS mean (95% CI), %	-72 (-79 to -64)	-17 (-25 to -9)	-73 (-77 to -68)	-3 (-11 to 6)
Ratio (CR versus no-CR), (95% CI; P value)	0.34 (0.25 to 0.44; <0.001)		0.28 (0.23 to 0.33; <0.001)	
Change in UACR at week 6, LS mean (95% CI), %	-68 (-73 to -63)	-21 (-25 to -16)	-56 (-61 to -50)	-18 (-23 to -13)
Ratio (CR versus no-CR), (95% CI; P value)	0.40 (0.34 to 0.48; <0.001)		0.54 (0.47 to 0.62; <0.001)	
Change in UACR at week 110, LS mean (95% CI), %	-84 (-88 to -78)	-30 (-37 to -22)	-83 (-86 to -79)	-15 (-23 to -7)
Ratio (CR versus no-CR), (95% CI; P value)	0.23 (0.16 to 0.31; <0.001)		0.21 (0.17 to 0.25; <0.001)	

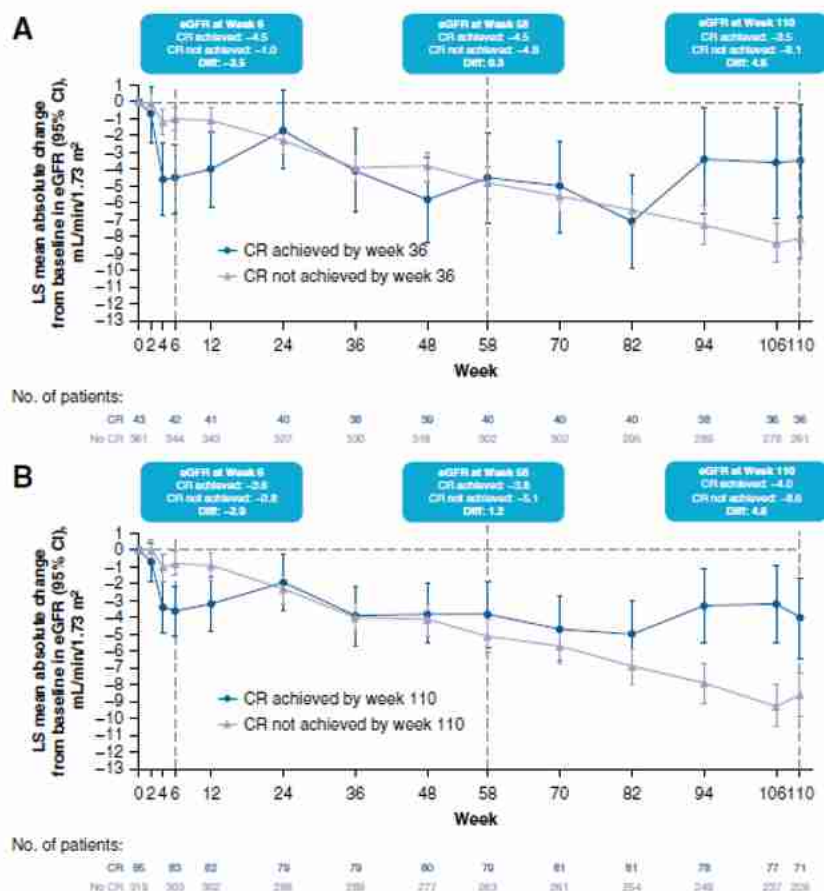
CI, confidence interval; CR, complete remission of proteinuria; LS, least square; UACR, urine albumin-to-creatinine ratio; UPCR, urine protein-to-creatinine ratio; UPE, urine protein excretion.

*Changes are from baseline and geometric LS mean. P values are nominal.

Kolejnym punktem końcowym analizy *post hoc* było wykazanie ścisłego związku pomiędzy osiągnięciem całkowitej remisji a zachowaniem czynności nerek.

Po początkowym zmniejszeniu wartości eGFR u pacjentów z CR36 i CR110 obserwowano stabilizację czynności nerek, podczas gdy u pacjentów bez całkowitej remisji białkomoczu (nie-CR) przez cały okres obserwacji utrzymywał się stopniowy spadek eGFR (Ryc. 7).

Ryc. 7. Zmiana eGFR względem wartości wyjściowej u pacjentów CR i nie-CR w A) 36. i B) 110. tygodniu badania.



Tempo spadku eGFR było wyraźnie wolniejsze u pacjentów, którzy osiągnęli całkowitą remisję białkomoczu zarówno do 36. tygodnia (CR36), jak i do 110. tygodnia (CR110), niż u pacjentów bez całkowitej remisji. Całkowite tempo spadku eGFR (ang. *total eGFR slope*) w grupie CR36 wyniosło $-0,6$ (95% CI: $-2,0$; $0,9$) ml/min/1,73 m²/rok, podczas gdy w grupie nie-CR $-3,8$ (95% CI: $-4,3$; $-3,3$) ml/min/1,73 m²/rok (różnica: $3,2$; 95% CI: $1,7$; $4,7$; $p < 0,001$). Podobne wyniki uzyskano dla analizy CR110, w której całkowite tempo spadku eGFR wyniosło odpowiednio $-0,7$ (95% CI: $-1,7$; $0,3$) oraz $-4,2$ (95% CI: $-4,8$; $-3,7$) ml/min/1,73 m²/rok (różnica: $3,6$; 95% CI: $2,5$; $4,7$; $p < 0,001$). Analogiczną zależność zaobserwowano dla przewlekłego tempa spadku eGFR (ang. *chronic eGFR slope*). W analizie CR36 wartości wyniosły odpowiednio $-0,2$ (95% CI: $-1,7$; $1,2$) oraz $-3,7$ (95% CI: $-4,2$; $-3,2$) ml/min/1,73 m²/rok (różnica: $3,5$; 95% CI: $2,0$; $5,0$; $p < 0,001$), z kolei w analizie CR110 $-0,4$ (95% CI: $-1,4$; $0,6$) oraz $-4,2$ (95% CI: $-4,7$; $-3,7$) ml/min/1,73 m²/rok (różnica: $3,8$; 95% CI: $2,7$; $4,9$; $p < 0,001$) (Ryc. 8).

Ryc. 8. Zmiana wartości eGFR podczas kolejnych wizyt w badaniu oraz tempo zmian eGFR w czasie.

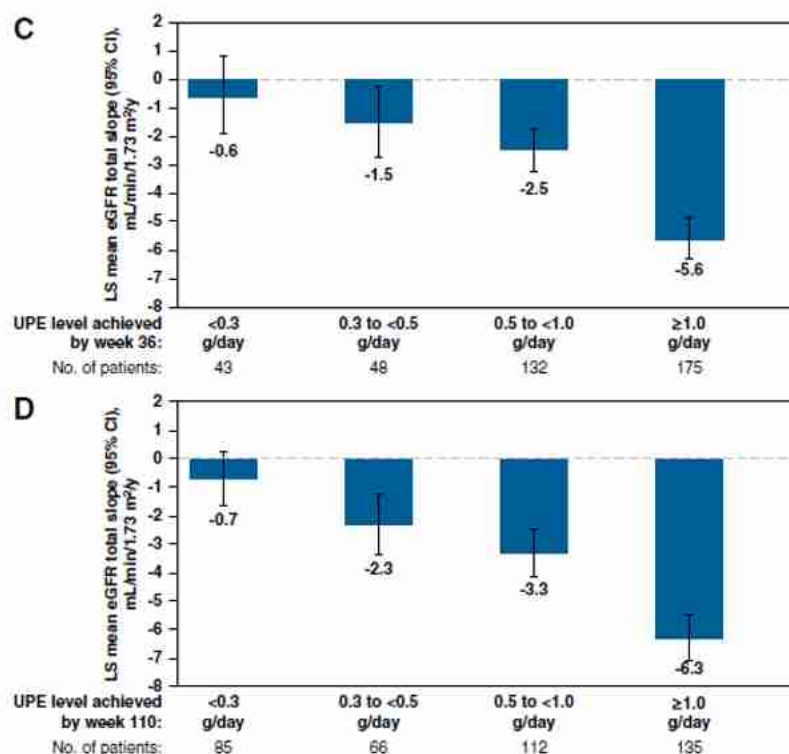
Rate of Change in eGFR	All Patients (N=404) (Full Analysis Set)		All Patients (N=404) (Full Analysis Set)	
	CR (UPE <0.3 g/d) Achieved through Week 36		CR (UPE <0.3 g/d) Achieved at Any Time Up to Week 110	
	Yes (n=43)	No (n=361)	Yes (n=85)	No (n=319)
Change from BL in eGFR at week 6, LS mean (95% CI), ml/min per 1.73 m ² Difference (95% CI; P value)	-4.5 (-6.59 to -2.50)	-1.0 (-1.70 to -0.30)	-3.6 (-5.10 to -2.17)	-0.8 (-1.52 to -0.02)
Change from BL in eGFR at week 110, LS mean (95% CI), ml/min per 1.73 m ² Difference (95% CI; P value)	-3.5 (-6.81 to -0.11)	-8.1 (-9.28 to -6.89)	-4.0 (-6.40 to -1.69)	-8.6 (-9.90 to -7.34)
eGFR total slope, LS mean (95% CI), ml/min per 1.73 m ² per year Difference (95% CI; P value)	-0.6 (-2.00 to 0.85)	-3.8 (-4.30 to -3.29)	-0.7 (-1.65 to 0.29)	-4.2 (-4.77 to -3.72)
eGFR chronic slope, LS mean (95% CI), ml/min per 1.73 m ² per year Difference (95% CI; P value)	-0.2 (-1.67 to 1.21)	-3.7 (-4.24 to -3.21)	-0.4 (-1.35 to 0.60)	-4.2 (-4.74 to -3.67)
	3.5 (1.97 to 5.03; <0.001)		3.8 (2.71 to 4.94; <0.001)	

BL, baseline; CI, confidence interval; CR, complete remission of proteinuria; LS, least square; UPE, urine protein excretion.

^aP values are nominal.

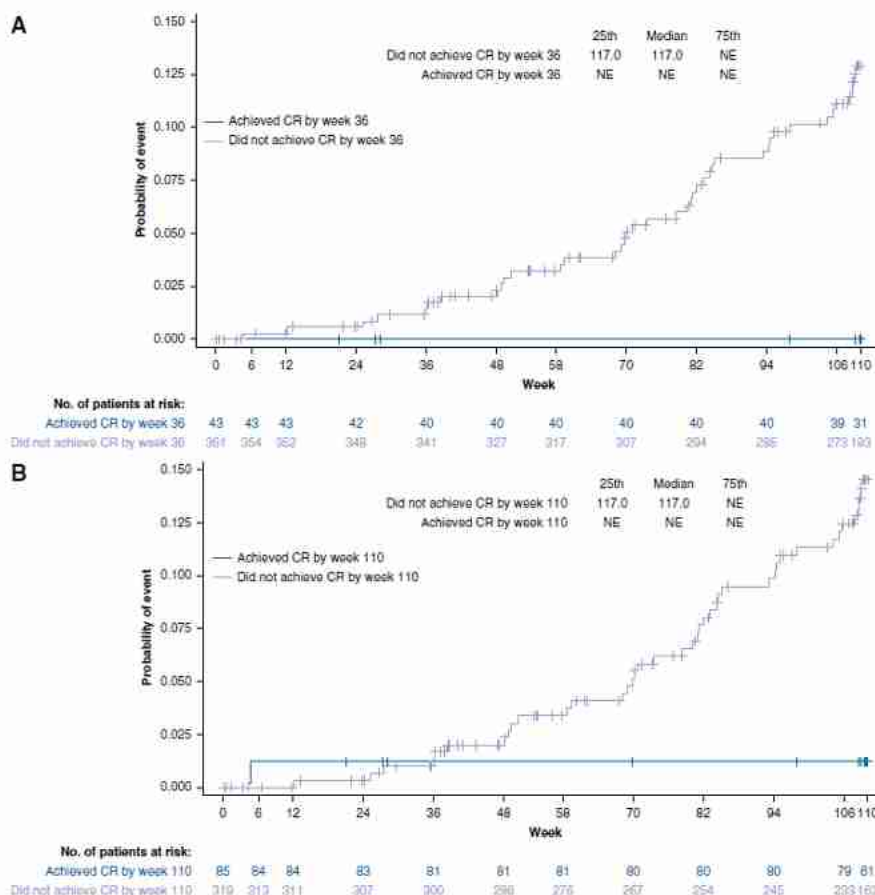
Dalsza stratyfikacja pacjentów według osiągniętych wartości wydalania białka z moczem (UPE: <0,3; 0,3 do <0,5; 0,5 do <1,0 oraz $\geq 1,0$ g/dobę) w 36. i 110. tygodniu wykazała podobne zależności jak w analizie głównej - wraz ze wzrostem wartości UPE obserwowano stopniowo większe tempo pogarszania się czynności nerek, mierzone spadkiem eGFR (Ryc. 9).

Ryc. 9. Całkowite tempo spadku eGFR w zależności od osiągniętego progu białkomoczu (UPE) w 36. (C) i 110. (D) tygodniu badania.



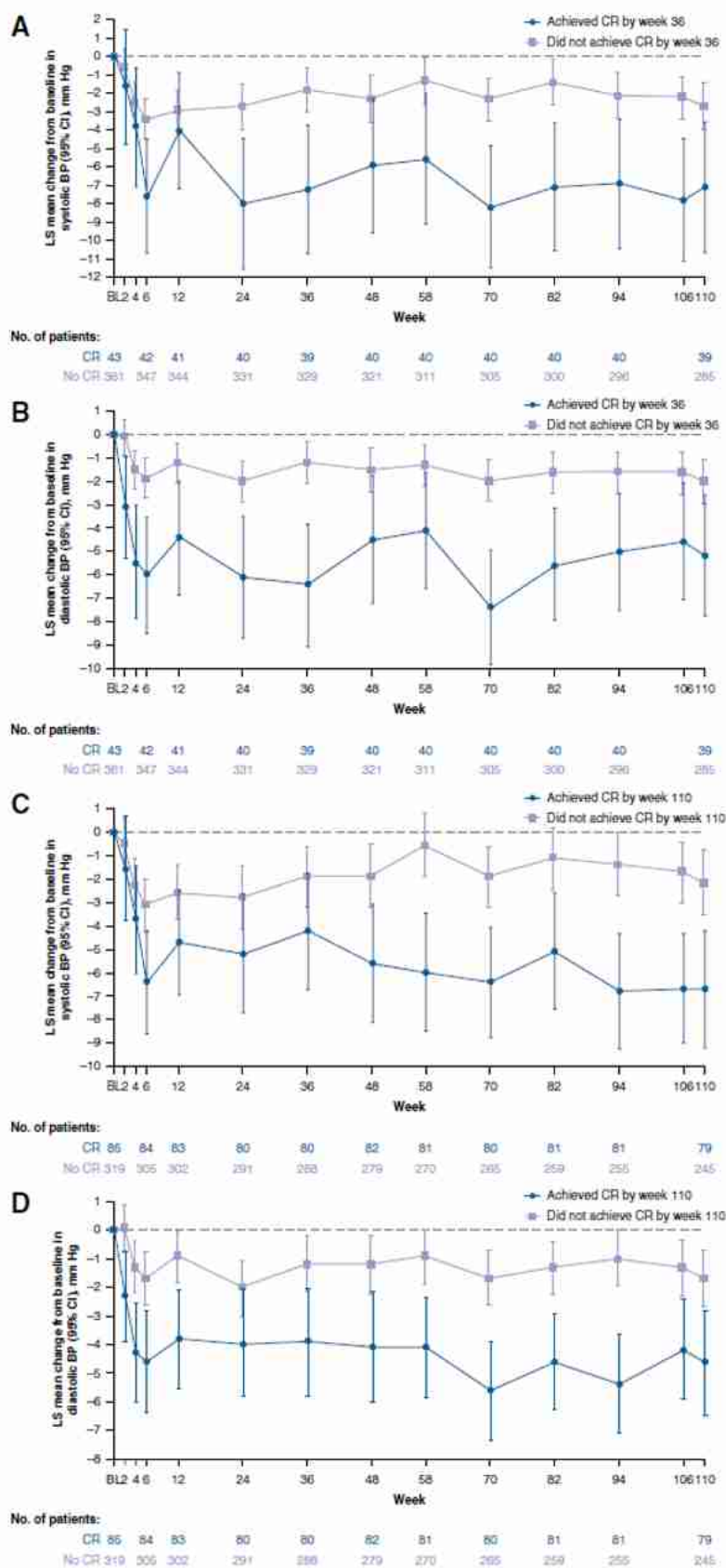
Złożony punkt końcowy dotyczący nerek nie wystąpił u żadnego pacjenta z CR36. W grupie CR110 zdarzenie to odnotowano u jednego (1%) pacjenta, z kolei w grupach bez całkowitej remisji odpowiednio u 44 (12%) pacjentów w analizie CR36 oraz u 43 (14%) pacjentów w analizie CR110 (Ryc. 10).

Ryc. 10. Czas do wystąpienia złożonego nerkowego punktu końcowego w zależności od osiągnięcia całkowitej remisji białkomoczu (CR) w A) 36. i B) 110. tygodniu badania.



Kolejnym punktem końcowym w analizie *post hoc* była zmiana ciśnienia tętniczego u pacjentów z całkowitą remisją białkomoczu i bez całkowitej remisji. U pacjentów, którzy osiągnęli całkowitą remisję białkomoczu w 36. (CR36) i 110. tygodniu (CR110), obserwowano większy początkowy spadek zarówno skurczowego, jak i rozkurczowego ciśnienia tętniczego niż u pacjentów bez całkowitej remisji (nie-CR). Po 6. tygodniu wartości ciśnienia tętniczego pozostawały względnie stabilne aż do 110. tygodnia badania (Ryc. 11). Różnica pomiędzy pacjentami z CR i nie-CR w zakresie zarówno skurczowego, jak i rozkurczowego ciśnienia tętniczego utrzymywała się na poziomie około 4 mm Hg.

Ryc. 11. Zmiana wartości ciśnienia tętniczego względem wartości wyjściowej u pacjentów, którzy osiągnęli oraz nie osiągnęli całkowitej remisji białkomoczu (CR) w 36. (CR36) i 110. (CR110) tygodniu badania.



Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem odnotowano u 79 z 85 (93%) pacjentów, którzy osiągnęli całkowitą remisję białkomoczu w 110. tygodniu (CR110), oraz u 285 z 319 (89%) pacjentów bez całkowitej remisji (nie-CR). W grupie CR110 częściej niż w grupie nie-CR (różnica o 5%) zgłaszano COVID-19 oraz ból głowy. Z kolei u pacjentów bez całkowitej remisji częściej występowały nadciśnienie tętnicze, białkomocz oraz przewlekła choroba nerek.

Pacjenci, którzy osiągnęli CR110, częściej doświadczali zdarzeń niepożądanych związanych z niedociśnieniem ($n=14$; 16%) (niedociśnienie tętnicze, niedociśnienie ortostatyczne lub obniżenie skurczowego ciśnienia tętniczego) niż pacjenci z grupy nie-CR ($n=32$; 10%). Jednocześnie rzadziej obserwowano u nich nadciśnienie tętnicze (odpowiednio: $n=5$; 6% vs $n=45$; 14%). Odsetek pacjentów, którzy przerwali leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych, był niższy w grupie CR110 niż w grupie nie-CR (odpowiednio: $n=3$; 4%; $n=34$; 11%).

c) Ngai 2025

Publikacja Ngai 2025 przedstawia wyniki pośredniego porównania skuteczności sparsentanu oraz budezonidu u pacjentów z nefropatią IgA. Celem analizy było porównanie wpływu obu terapii na zmianę wartości szacowanego współczynnika filtracji kłębuszkowej (eGFR), stanowiącego istotny wskaźnik progresji przewlekłej choroby nerek. Porównanie przeprowadzono na podstawie danych pochodzących z odrębnych badań klinicznych, bez bezpośredniej randomizacji pomiędzy ocenianymi interwencjami.

Publikacja nie została uwzględniona w przeglądzie systematycznym, ponieważ nie spełniała kryteriów włączenia określonych w analizie klinicznej. Budezonid nie stanowi komparatora dla sparsentanu w analizowanej populacji, w związku z czym porównanie tych dwóch interwencji nie zostało przedstawione. Niemniej jednak publikacja Ngai 2025 została częściowo omówiona w ramach odpowiedzi na Uwagę 3.

d) Lv 2026

W badaniu Lv 2026 oceniano wyniki stosowania sparsentanu w leczeniu pierwotnej nefropatii immunoglobulinowej. Badanie miało charakter retrospektywny i zostało przeprowadzone na podstawie danych pochodzących z bazy *FDA Adverse Event Reporting System* (FAERS). Analizą objęto 1 776 zgłoszeń dotyczących stosowania sparsentanu. W badaniu oceniano profil bezpieczeństwa sparsentanu, w tym częstość i charakter zgłaszanych zdarzeń niepożądanych oraz czas ich wystąpienia.

Nie dokonano formalnej oceny jakości badania Lv 2026 ze względu na brak zidentyfikowanej właściwej skali oceny jakości metodologicznej dla tego typu analiz farmakoepidemiologicznych opartych na spontanicznych zgłoszeniach działań niepożądanych. Należy jednak podkreślić, że w publikacji jasno określono cel badania, źródło danych, kryteria uwzględnienia zgłoszeń, zastosowane metody analizy oraz oceniane punkty końcowe. Wyniki przedstawiono w sposób przejrzysty, wraz z omówieniem ograniczeń wynikających z retrospektywnego charakteru analizy i wykorzystania danych pochodzących z systemu spontanicznego raportowania.

Szczegółową charakterystykę badania Lv 2026 przedstawiono w Tab. 14.

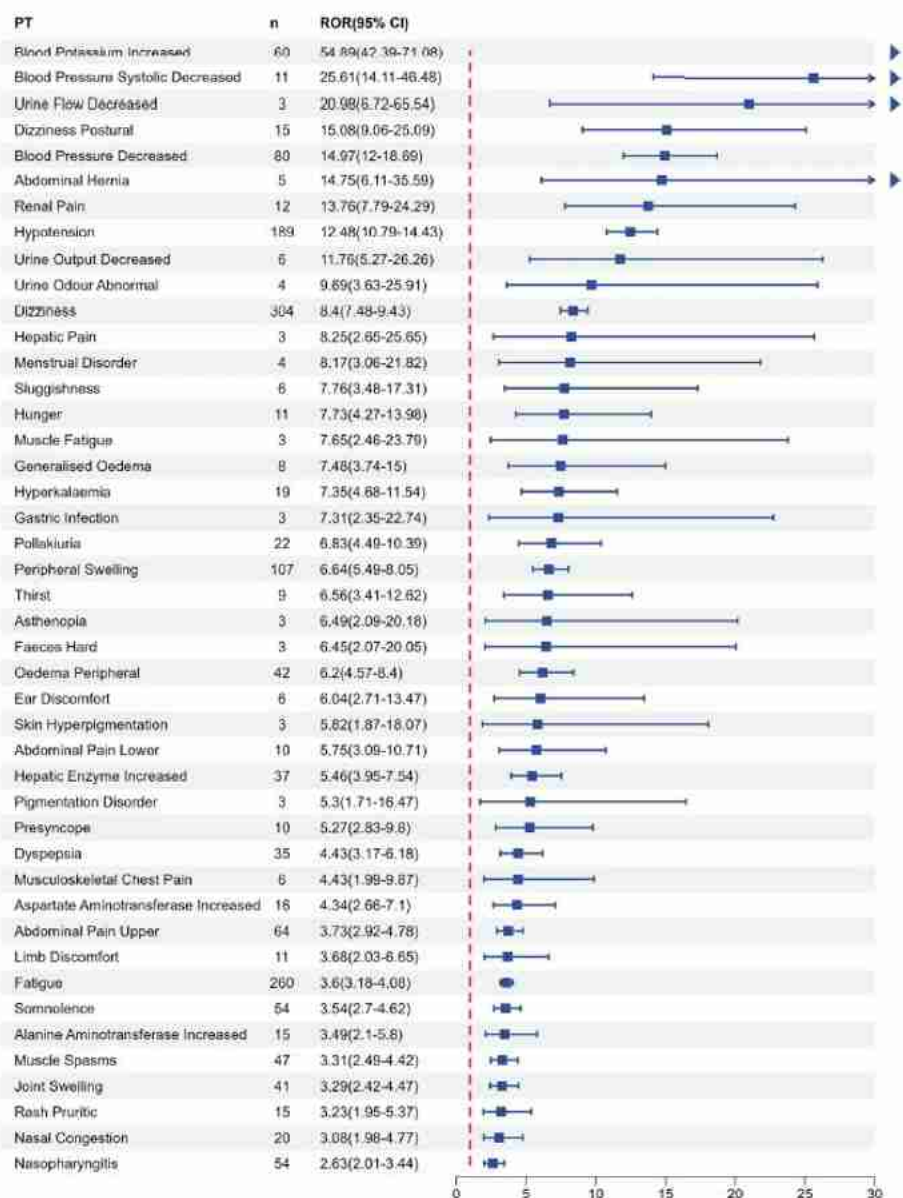
Tab. 14. Charakterystyka badania Lv 2026 włączonego do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa sparsentanu.

Badanie	Kraj	Interwencje	Populacja	Wielkość populacji	Czas obserwacji	Oceniane PK	Typ badania
Lv 2026	Nie określono (dane z bazy FAERS)	Sparsentan	Osoby, dla których w bazie FAERS zgłoszono zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem sparsentanu	1 776 zgłoszeń zdarzeń niepożądanych	I kwartał 2023 r.-IV kwartał 2024 r.	AE, czas do wystąpienia AE, sygnały bezpieczeństwa	Retrospektywna analiza danych z bazy FAERS

W badaniu Lv 2026 zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem sparsentanu raportowano w obrębie 25 klas układów i narządów. Najczęściej zgłaszano zaburzenia ogólne i stany związane z miejscem podania oraz zaburzenia naczyniowe. Najsilniejsze sygnały bezpieczeństwa dotyczyły zaburzeń naczyniowych oraz wyników badań laboratoryjnych, a także zaburzeń nerek i dróg moczowych.

Na poziomie preferowanych terminów zidentyfikowano 44 istotne sygnały dysproporcjonalności (Ryc. 12). Wśród nich znajdowały się znane działania niepożądane związane ze stosowaniem sparsentanu, w tym niedociśnienie, zwiększenie stężenia potasu we krwi, obrzęk obwodowy i zawroty głowy. Ponadto zidentyfikowano 23 nieoczekiwane sygnały bezpieczeństwa, obejmujące m.in. zapalenie nosogardła, dyskomfort w obrębie ucha, ból nerek oraz ból mięśniowo-szkieletowy w obrębie klatki piersiowej.

Ryc. 12. Sygnały bezpieczeństwa związane ze stosowaniem sparsentanu na poziomie preferowanych terminów (PT) w bazie FAERS.



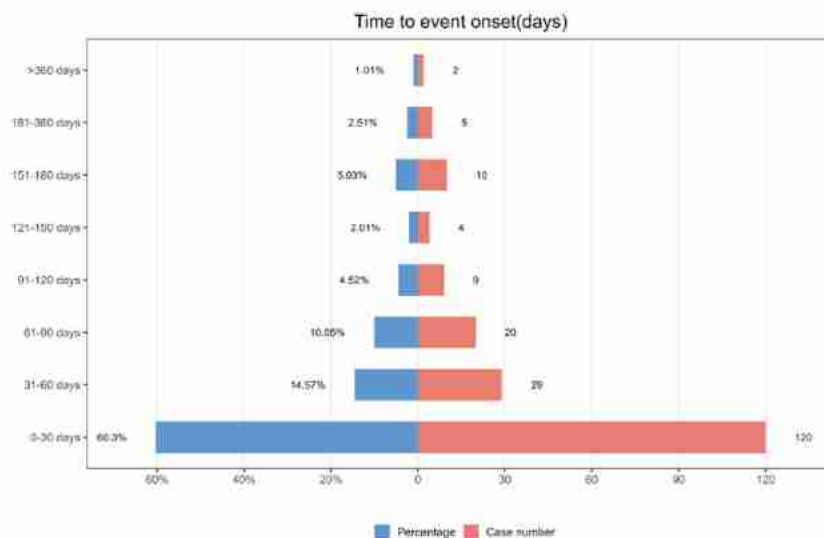
W porównaniu z irbesartanem profil bezpieczeństwa sparsentanu charakteryzował się silniejszymi sygnałami dotyczącymi zwiększenia stężenia potasu we krwi oraz zmian hemodynamicznych, w tym niedociśnienia. W przypadku irbesartanu obserwowano z kolei silniejsze sygnały dotyczące hiponatremii i ostrego uszkodzenia nerek, które nie stanowiły istotnych sygnałów w przypadku sparsentanu. Na poniższej rycinie (Ryc. 13) przedstawiono zestawienie 10 najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem irbesartanu i sparsentanu.

Ryc. 13. Porównanie najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych (AE) związanych ze stosowaniem irbesartanu i sparsentanu.

DRUG	PT	Case numbers	ROR (95%CI)	PRR (χ^2)	EBGM (EBGM05)	IC (IC025)
Irbesartan	Hyperkalemia	218	22.16 (19.38–25.34)	21.89 (4318.89)	21.75 (19.44)	4.44 (4.25)
	Hyponatremia	326	20.34 (18.23–22.71)	19.98 (5846.17)	19.86 (18.11)	4.31 (4.15)
	Orthostatic hypotension	68	13.36 (10.53–16.96)	13.31 (771.41)	13.26 (10.86)	3.73 (3.38)
	Acute kidney injury	518	12.4 (11.36–13.53)	12.06 (5245.11)	12.01 (11.17)	3.59 (3.46)
	Bradycardia	117	7.5 (6.25–8.99)	7.45 (652.72)	7.44 (6.39)	2.89 (2.63)
	Angioedema	87	6.92 (5.6–8.54)	6.89 (437.45)	6.88 (5.76)	2.78 (2.47)
	Hypotension	321	5.61 (5.02–6.26)	5.52 (1190.48)	5.51 (5.03)	2.46 (2.3)
	Syncope	143	4.92 (4.17–5.8)	4.89 (442.02)	4.88 (4.25)	2.29 (2.05)
	Fall	252	2.64 (2.33–2.99)	2.61 (252.12)	2.61 (2.35)	1.39 (1.2)
	Renal failure	99	2.47 (2.03–3.01)	2.46 (86.03)	2.46 (2.09)	1.3 (1.01)
Sparsentan	Blood potassium increased	60	54.89 (42.39–71.08)	54.32 (3041.06)	52.62 (42.39)	5.72 (5.34)
	Blood pressure decreased	80	14.97 (12–18.69)	14.77 (1019.21)	14.65 (12.17)	3.87 (3.55)
	Hypotension	189	12.48 (10.79–14.43)	12.09 (1914.36)	12.01 (10.63)	3.59 (3.37)
	Dizziness	304	8.4 (7.48–9.43)	8 (1866.52)	7.97 (7.23)	2.99 (2.82)
	Peripheral swelling	107	6.64 (5.49–8.05)	6.54 (501.34)	6.52 (5.55)	2.7 (2.42)
	Abdominal pain upper	64	3.73 (2.92–4.78)	3.7 (126.37)	3.7 (3.01)	1.89 (1.53)
	Fatigue	260	3.6 (3.18–4.08)	3.48 (465.07)	3.48 (3.13)	1.8 (1.61)
	Somnolence	54	3.54 (2.7–4.62)	3.51 (97.03)	3.51 (2.8)	1.81 (1.42)
	Muscle spasms	47	3.31 (2.49–4.42)	3.29 (75.13)	3.29 (2.59)	1.72 (1.3)
	Nasopharyngitis	54	2.63 (2.01–3.44)	2.62 (54.1)	2.62 (2.09)	1.39 (1)

Większość zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem sparsentanu występowała we wczesnym okresie leczenia - 60,3% zdarzeń odnotowano w ciągu pierwszego miesiąca, a mediana czasu do ich wystąpienia wynosiła 18 dni (IQR: 4-60,5 dnia). Analiza rozkładu Weibulla wskazywała na wzorzec wczesnego występowania zdarzeń, z największym prawdopodobieństwem ich wystąpienia na początku leczenia.

Ryc. 14. Czas do wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem sparsentanu.



Podsumowując, analiza potwierdziła znane sygnały bezpieczeństwa związane ze stosowaniem sparsentanu, przede wszystkim dotyczące niedociśnienia i zwiększenia stężenia potasu we krwi, oraz wskazała na dodatkowe, wcześniej nieoczekiwane sygnały. Wyniki należy jednak interpretować ostrożnie, ponieważ analiza danych z bazy spontanicznych zgłoszeń nie pozwala na ocenę rzeczywistej częstości zdarzeń ani potwierdzenie związku przyczynowo-skutkowego między leczeniem a raportowanymi zdarzeniami.

e) Schanz 2026

Badanie Schanz 2026 dotyczyło rzeczywistej efektywności i bezpieczeństwa sparsentanu w leczeniu pierwotnej nefropatii immunoglobulinowej A. Badanie Schanz 2026 miało charakter retrospektywny i wieloośrodkowy. Przeprowadzono je w trzech ośrodkach nefrologicznych w Niemczech, obejmujących zarówno opiekę ambulatoryjną w ośrodkach referencyjnych, jak i sektor prywatnej praktyki nefrologicznej.

Do analizy włączono dorosłych pacjentów z IgAN leczonych sparsentanem w ramach programu kontrolowanego dostępu (ang. *managed access program*, MAP), którzy wcześniej otrzymywali stabilne leczenie inhibitorem SGLT2. Sparsentan zastępował stosowaną wcześniej maksymalnie tolerowaną blokadę układu renina-angiotensyna. Analizę 12-miesięcznych wyników leczenia przeprowadzono u 17 pacjentów, którzy kontynuowali leczenie sparsentanem przez 12 miesięcy. Wszyscy pacjenci mieli wyjściowy eGFR ≥ 30 ml/min/1,73 m² oraz UPCR $\geq 0,75$ g/g lub wydalanie białka w moczu $\geq 1,0$ g/dobę.

W badaniu oceniano skuteczność sparsentanu w zakresie zmiany białkomoczu, statusu remisji białkomoczu oraz zmian eGFR, w tym rocznego nachylenia eGFR. Ponadto oceniano bezpieczeństwo leczenia, w tym występowanie zdarzeń niepożądanych, a także wybrane parametry kliniczne i laboratoryjne.

Jakość metodologiczna badania Schanz 2026 oceniono za pomocą skali NICE dla badań jednoramiennych (aneks 1.3). Jednoramienne badanie obserwacyjne zakwalifikowane do analizy charakteryzowało się umiarkowaną jakością i uzyskało 6 punktów w skali NICE. Badanie charakteryzowało się jasno określonym celem i populacją, precyzyjnie

zdefiniowanymi kryteriami kwalifikacji, określonymi punktami końcowymi oraz odpowiednim opisem metod analizy.

Szczegółową charakterystykę badania Schanz 2026 przedstawiono w Tab. 15.

Tab. 15. Charakterystyka badania Schanz 2026 włączonego do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa sparsentanu.

Badanie	Kraj	Interwencje	Populacja	Wielkość populacji	Czas obserwacji	Oceniane PK	Typ badania
Schanz 2026	Niemcy	Sparsentan	Dorośli pacjenci z pierwotną nefropatią immunoglobulinową A, leczeni stabilnym inhibitorem SGLT2	N=17	12 miesięcy	UPCR, UACR, remisja białkomoczu, eGFR, nachylenie eGFR, AE	Retrospektywne, wieloośrodkowe badanie obserwacyjne

W badaniu pacjenci otrzymywali docelową dawkę sparsentanu 400 mg/dobę po 2-tygodniowym okresie stosowania połowy dawki. Wizyty kontrolne przeprowadzano w ramach rutynowej opieki medycznej, a dane analizowano w przybliżeniu po 6, 9 i 12 miesiącach od rozpoczęcia leczenia.

Po 12 miesiącach leczenia mediana UPCR zmniejszyła się z 1,55 g/g (IQR: 0,90-1,85) na początku badania do 0,54 g/g (IQR: 0,34-0,76) w 12 miesiącu, co odpowiadało medianie względnej redukcji o 61% (IQR: 45-95%; $p < 0,001$). Podobne zmiany obserwowano w odniesieniu do wskaźnika UACR. Mediana jego wartości zmniejszyła się z 934 mg/g (675-1719) w punkcie wyjściowym do 351 mg/g (IQR: 185-634) po 12 miesiącach, co odpowiadało redukcji o 63% (IQR: 50-80; $p < 0,001$). (Ryc. 15).

Ryc. 15. Zmiany białkomoczu (UPCR/UACR) w trakcie leczenia sparsentanem.

	UPCR (g/g) Median (IQR)	% Reduction	n	P-value ^a	UACR (mg/g) Median (IQR)	% Reduction	n	P-value ^a
Baseline	1.55 (0.90-1.85)	Ref.	17	–	934 (675-1719)	Ref.	17	–
6 M	0.47 (0.30-0.62)	68 (54-77)	8	.008	351 (181-550)	72 (53-81)	8	.008
9 M	0.42 (0.29-0.66)	65 (43-74)	8	.008	297 (148-653)	62 (50-78)	6	.03
12 M	0.54 (0.34-0.76)	61 (45-95)	16	.0001	351 (185-634)	63 (50-80)	15	.0002

Intermediate follow-up data at 6 and 9 months were available only in a subset of patients due to nonstandardized visit schedules in routine care.

^aBetween baseline and follow-up (absolute results); Wilcoxon matched-pairs signed rank test.

BL: baseline.

Mediana eGFR pozostawała stabilna i wynosiła odpowiednio 48 ml/min/1,73 m² (IQR: 34-66) na początku badania oraz 47 ml/min/1,73 m² (IQR: 29-55) po 12 miesiącach. Roczne nachylenie przewlekłych zmian eGFR podczas leczenia sparsentanem wynosiło -1,51 ml/min/1,73 m²/rok (IQR: -7,51 do +3,75), w porównaniu z -3,00 ml/min/1,73 m²/rok (IQR: -19,14-6,23) w okresie poprzedzającym rozpoczęcie leczenia, co wskazywało na numerycznie wolniejsze tempo pogarszania czynności nerek podczas terapii.

Skurczowe ciśnienie tętnicze istotnie zmniejszyło się z mediany 128 mmHg (IQR: 123-138) w punkcie wyjściowym do 120 mmHg (IQR: 117-130) po 12 miesiącach leczenia ($p = 0,01$), podczas gdy rozkurczowe ciśnienie tętnicze pozostawało stabilne. Ponadto nie obserwowano zmian w zakresie innych ocenianych parametrów laboratoryjnych, w tym stężenia N-końcowego fragmentu propeptydu natriuretycznego typu B (NT-proBNP), aktywności enzymów wątrobowych (AST, ALT, GGT), stężenia bilirubiny, liczby leukocytów ani stężenia hemoglobiny, co wskazuje na brak istotnej toksyczności wątrobowej lub hematologicznej. Liczba płytek krwi zmniejszyła się nieznacznie z 269 do 246 G/l ($p = 0,003$), pozostając jednak w zakresie wartości prawidłowych. Stężenie potasu w surowicy zwiększyło się nieznacznie, ale nieistotnie statystycznie, z 4,3 do 4,5 mmol/l ($p = 0,08$) (Ryc. 16).

Ryc. 16. Wyniki kliniczne i laboratoryjne przed rozpoczęciem leczenia oraz po 12 miesiącach terapii sparsentanem.

	Baseline	12 months	P-value
Clinical variables Median (IQR)	N = 17		
Weight (kg)	74.8 (66.8–83.0)	77.0 (68.0–81.0)	.44
Blood pressure syst. (mmHg)	128 (123–138)	120 (117–130)	.01*
Blood pressure diast. (mmHg)	80 (75–88)	80 (70–85)	.21
Laboratory variables Median (IQR)			
eGFR (CKD-EPI) (ml/min/1.73 m ²)	48 (34–66)	47 (29–55)	.05
Serum creatinine (mg/dl)	1.8 (1.3–2.1)	1.8 (1.3–2.3)	.04*
Urea (mg/dl)	51 (39–74)	66 (47–83)	.0004*
NTproBNP (pg/ml)	83 (38–132)	89 (47–143)	.99
Bilirubin (mg/dl)	0.4 (0.3–0.7)	0.5 (0.3–0.6)	.99
GOT/AST (U/l)	15 (14–21)	24 (17–28)	.13
GPT/ALT (U/l)	19 (13–25)	17 (13–23)	.38
GGT (U/l)	18 (14–24)	16 (14–25)	.31
Leucocytes (G/l)	7.7 (6.9–8.7)	6.7 (5.3–8.0)	.07
Haemoglobin (g/l)	134 (120–154)	133 (127–147)	.60
Platelets (G/l)	269 (221–322)	246 (196–278)	.003*
Potassium (mmol/l)	4.3 (3.9–4.6)	4.5 (4.3–4.9)	.08

*P < .05

BL: baseline

W zakresie odpowiedzi na leczenie 53% pacjentów osiągnęło całkowitą remisję białkomoczu, a 41% częściową remisję. W związku z tym 94% pacjentów osiągnęło co najmniej częściową remisję białkomoczu w dowolnym momencie okresu obserwacji, a u wszystkich pacjentów odnotowano przynajmniej jednokrotnie redukcję białkomoczu o co najmniej 50% w trakcie 12-miesięcznego okresu obserwacji.

W odniesieniu do bezpieczeństwa sparsentan był dobrze tolerowany w okresie 12 miesięcy. Nie odnotowano ciężkich zdarzeń niepożądanych uznanych za związane ze stosowaniem sparsentanu. Do zdarzeń potencjalnie związanych z leczeniem należały: niedociśnienie (12%), łagodna hiperkaliemia (12%), obrzęk (12%), zawroty głowy (6%), zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (6%), ból głowy (6%) oraz świąd (6%).

U jednego pacjenta czasowo przerwano leczenie z powodu objawowego niedociśnienia, jednak po ponownym włączeniu i stopniowym zwiększeniu dawki możliwe było kontynuowanie terapii bez nawrotu objawów. U jednego pacjenta leczenie przerwano z powodu zwiększonej aktywności enzymów wątrobowych, w związku z czym pacjent ten nie został uwzględniony w analizie 12-miesięcznej.

Do zdarzeń uznanych za mało prawdopodobnie związane ze stosowaniem sparsentanu zaliczono jeden przypadek dny moczanowej (6%) oraz jedną hospitalizację z powodu zapalenia płuc (6%).

W odniesieniu do jednoczesnego stosowania inhibitorów SGLT2 nie odnotowano zdarzeń niepożądanych obejmujących zakażenia dróg moczowych ani grzybicze zakażenia narządów płciowych. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych była porównywalna pomiędzy pacjentami, którzy ukończyli 12-miesięczną obserwację (n=17), a pacjentami, którzy jej nie ukończyli (n=6).

Uwaga 2.

„W tabelarycznej charakterystyce badania PROTECT nie uwzględniono wszystkich kryteriów wykluczenia z badania (tabela 9, analizy klinicznej wnioskodawcy; np. brak odniesienia do ewentualnej ciąży w przypadku kobiet, planowania ciąży w trakcie badania lub karmienia piersią czy kwestia wywiadu w kierunku zaburzeń związanych z nadużywaniem alkoholu lub nielegalnych substancji psychoaktywnych [§ 4. ust. 3 pkt 5 lit. b oraz f Rozporządzenia]). Proszę o uzupełnienie wszystkich parametrów / kryteriów podlegających ocenie w badaniu.”

Odpowiedź:

W odpowiedzi na powyższą uwagę uzupełniono tabelaryczną charakterystykę badania PROTECT o wszystkie kryteria włączenia i wykluczenia podlegające ocenie w badaniu, w tym m.in. kryteria dotyczące ciąży, planowania ciąży w trakcie badania, karmienia piersią oraz wywiadu w kierunku zaburzeń związanych ze spożywaniem alkoholu lub używaniem substancji niedozwolonych. Zaktualizowaną tabelę przedstawiono poniżej. Dane zaczerpnięto z protokołu badania PROTECT (rozdział 7.1. protokołu).

Tab. 16. Kryteria włączenia i wykluczenia z badania PROTECT.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
PROTECT	- podpisanie świadomej zgody na udział w badaniu; - wiek ≥ 18 lat; - występowanie nefropatii IgA potwierdzonej biopsją - biopsja mogła zostać wykonana w dowolnym momencie w przeszłości; - wydalanie białka z moczem $\geq 1,0$ g/dobę podczas badania przesiewowego; - eGFR ≥ 30 ml/min/1,73 m² podczas badania przesiewowego; - stosowanie przez co najmniej 12 tygodni przed badaniem przesiewowym stabilnej dawki inhibitora ACE i/lub ARB, stanowiącej maksymalną tolerowaną dawkę oraz wynoszącej co najmniej połowę maksymalnej dawki zarejestrowanej; - kontrolowane ciśnienie tętnicze zgodnie ze standardem opieki, z zastosowaniem inhibitora ACE i/lub ARB oraz w razie potrzeby, dodatkowych leków przeciwnadciśnieniowych; skurczowe ciśnienie tętnicze ≤ 150 mmHg i rozkurczowe ciśnienie tętnicze ≤ 100 mmHg podczas badania przesiewowego; - wyrażenie zgody na zmianę stosowanych inhibitorów ACE i/lub ARB oraz leków przeciwnadciśnieniowych; - w przypadku kobiet w wieku rozrodczym*, począwszy od wystąpienia pierwszej miesiączki, stosowanie jednej wysoce skutecznej metody	- nefropatia IgA wtórna do innego schorzenia, np. układowego tocznia rumieniowatego lub marskości wątroby, lub płamica Henocha-Schönleina; - obecność komórkowych półksiężyców kłębuszkowych w $>25\%$ kłębuszków w biopsji nerki wykonanej w ciągu 6 miesięcy przed badaniem przesiewowym; - przewlekła choroba nerek inna niż nefropatia IgA; - przebyty przeszczep dowolnego narządu, z wyjątkiem przeszczepu rogówki; - konieczność stosowania któregośkolwiek z zabronionych leków stosowanych jednocześnie; - stosowanie jakichkolwiek ogólnoustrojowych leków immunosupresyjnych, w tym kortykosteroidów, przez okres >2 tygodni w ciągu 3 miesięcy przed badaniem przesiewowym; - niewydolność serca w klasie II-IV według New York Heart Association (NYHA) w wywiadzie i/lub wcześniejsza hospitalizacja z powodu niewydolności serca lub niewyjaśniona duszność, duszność w pozycji leżącej, napadowa duszność nocna, wodobrzusze i/lub obrzęki obwodowe; - klinicznie istotna choroba naczyń mózgowych, w tym przemijający napad

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	antykoncepcji, tj. metody, której stosowanie wiąże się z odsetkiem niepowodzeń wynoszącym $<1\%$ rocznie, od 7 dni przed podaniem pierwszej dawki badanego leku do 90 dni po podaniu ostatniej dawki badanego leku, w tym sparsentanu w okresie otwartej próby; - w przypadku kobiet w wieku rozrodczym stosowanie dodatkowej metody barierowej podczas aktywności seksualnej, takiej jak diafragma lub diafragma ze środkiem plemnikobójczym albo prezerwatywa stosowana przez partnera płci męskiej lub prezerwatywa ze środkiem plemnikobójczym, od dnia 1./randomizacji do 90 dni po podaniu ostatniej dawki badanego leku; - ujemny wynik testu ciążowego z surowicy podczas badania przesiewowego oraz ujemny wynik testu ciążowego z moczu podczas każdej wizyty w ramach badania, począwszy od randomizacji, przy czym dodatni wynik testu z moczu musi zostać potwierdzony testem z surowicy.	niedokrwienny lub udar, w ciągu 6 miesięcy przed badaniem przesiewowym; - choroba wieńcowa w ciągu 6 miesięcy przed badaniem przesiewowym, w tym hospitalizacja z powodu zawału mięśnia sercowego lub niestabilnej dławicy piersiowej, nowo występująca dławica piersiowa z dodatnimi wynikami testów czynnościowych, zwężenie stwierdzone w koronarografii lub przebyta procedura rewaskularyzacji wieńcowej; - żółtaczka, zapalenie wątroby lub znana choroba wątroby i dróg żółciowych, z wyjątkiem bezobjawowej kamicy żółciowej, lub aktywność aminotransferazy alaninowej (ALT) i/lub aminotransferazy asparaginianowej (AST) >2 razy powyżej górnej granicy normy podczas badania przesiewowego; - choroba nowotworowa w ciągu ostatnich 2 lat, z wyjątkiem odpowiednio leczonego raka podstawnokomórkowego lub płaskonabłonkowego skóry albo raka szyjki macicy; - wartość hematokrytu podczas badania przesiewowego $<27\%$ (0,27 obj./obj.) lub stężenie hemoglobiny <9 g/dl (90 g/l); - stężenie potasu podczas badania przesiewowego $>5,5$ mEq/l (5,5 mmol/l); - zaburzenia związane ze spożywaniem alkoholu lub używaniem substancji niedozwolonych w wywiadzie, zgodnie z definicją zawartą w „<i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders</i>”, wydanie piąte; - ciężkie działanie niepożądane lub reakcja alergiczna na dowolnego antagonistę angiotensyny II lub antagonistę receptora endoteliny, w tym sparsentan lub irbesartan, w wywiadzie lub nadwrażliwość na którąkolwiek substancję pomocniczą zawartą w badanych lekach; - ciąża, planowanie zajścia w ciążę w trakcie badania lub karmienie piersią; - udział w badaniu z zastosowaniem innego badanego produktu leczniczego w ciągu 28 dni przed badaniem przesiewowym lub planowanie udziału w takim badaniu w trakcie niniejszego badania; - niezdolność, w opinii badacza, do przestrzegania wymagań związanych z

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
		udziałem w badaniu, w tym do połykania kapsulek badanego leku w całości; - choroba lub nieprawidłowy, klinicznie istotny wynik badania laboratoryjnego podczas badania przesiewowego, niewymienione powyżej, które mogą wpływać na ocenę skuteczności lub bezpieczeństwa sparsentanu, po konsultacji z monitorem medycznym.
* Kobiety w wieku rozrodczym definiuje się jako kobiety zdolne do zajścia w ciążę, od momentu wystąpienia pierwszej miesiączki do osiągnięcia menopauzy, chyba że zostały poddane trwałej sterylizacji. Do metod trwałej sterylizacji należą: histerektomia, obustronna salpingektomia oraz obustronna owariektomia. Stan pomenopauzalny definiuje się jako brak miesiączki przez ponad 24 kolejne miesiące, bez występowania alternatywnej przyczyny medycznej. U kobiet stosujących hormonalną terapię zastępczą wymagane jest udokumentowane stężenie folikulotropiny (FSH) w osoczu >40 mIU/mL.		

Uwaga 3.

„W analizach klinicznej, ekonomicznej oraz wpływu na budżet nie przedstawiono porównania z wszystkimi refundowanymi technologiami opcjonalnymi (§ 4, § 5 i § 6 Rozporządzenia). W analizie problemu decyzyjnego (APD) za właściwy komparator dla ocenianej interwencji wskazano losartan potasowy. Jednocześnie populację docelową zdefiniowano jako pacjentów z utrzymującym się białkomoczem pomimo stosowania maksymalnie tolerowanej terapii ACEi lub ARB przez co najmniej 3 miesiące, co uzasadnia uwzględnienie rzeczywistych opcji terapeutycznych stosowanych po niepowodzeniu standardowego leczenia nefroprotekcynowego.

W tym kontekście zasadne wydaje się odniesienie nie tylko do losartanu, ale również do leczenia standardowego opartego na ACEi lub ARB, stanowiącego podstawę postępowania u chorych z nefropatią IgA, a także do budezonidu. Budezonid i sparsentan są refundowane w ramach tego samego programu lekowego jako odrębne opcje terapeutyczne, a populacje pacjentów kwalifikujących się do obu terapii częściowo się pokrywają. Ponadto w literaturze opublikowano pośrednie porównania skuteczności budezonidu i sparsentanu, oparte na wynikach badań NefIgArd i PROTECT (np. MAIC Ngai 2025), co wskazuje, że technologie te są rozpatrywane jako potencjalnie alternatywne opcje terapeutyczne u części pacjentów z nefropatią IgA. W związku z powyższym budezonid należy rozważyć jako istotny komparator co najmniej dla części populacji docelowej sparsentanu, natomiast zasadność ograniczenia porównania wyłącznie do losartanu wymaga dodatkowego uzasadnienia. Uprzejmie proszę o uzupełnienie wszystkich analiz o porównanie z wyżej wspomnianymi technologiami.”

Odpowiedź:

Brak uwzględnienia budezonidu jako komparatora jest uzasadniony zarówno z klinicznego, jak i metodologicznego punktu widzenia. Aktualne wytyczne KDIGO 2025 wskazują, że leczenie pacjentów z pierwotną nefropatią IgA powinno opierać się na dwóch równoległych ścieżkach terapeutycznych obejmujących: (1) zapobieganie lub ograniczenie powstawania kompleksów immunologicznych zawierających IgA oraz ich uszkadzającego wpływu na kłębuszki nerkowe oraz (2) leczenie następstw utraty nefronów i przewlekłej choroby nerek. Dwutorowość postępowania wynika z faktu, że u większości chorych w momencie rozpoznania współistnieje już utrwalone uszkodzenie nerek, wymagające niezależnego postępowania nefroprotekcynowego. W konsekwencji wytyczne nie przedstawiają budezonidu oraz sparsentanu jako wzajemnie wykluczających się alternatyw terapeutycznych, lecz jako interwencje ukierunkowane na odmienne elementy patogenezy choroby, które mogą wzajemnie się uzupełniać.

Budezonid wywiera działanie immunomodulujące poprzez ograniczenie produkcji patogennych form IgA w obrębie błony śluzowej jelita, zmniejszając powstawanie kompleksów immunologicznych zawierających IgA. Sparsentan, jako podwójny antagonist receptoru endoteliny typu A oraz receptora angiotensyny II typu 1 (DEARA), oddziałuje przede wszystkim na następstwa postępującego uszkodzenia nerek poprzez działanie nefroprotekcynowe, ograniczenie białkomoczu oraz spowolnienie progresji przewlekłej choroby nerek. Odmienne mechanizmy działania obu technologii odzwierciedla zatem odmienne cele terapeutyczne, a nie konkurencyjne miejsce w ścieżce leczenia.

Na komplementarny charakter obu technologii wskazuje również sposób ich stosowania. Budezonid stanowi ograniczoną czasowo terapię immunomodulującą (9-miesięczny cykl leczenia), z kolei sparsentan jest leczeniem przewlekłym, ukierunkowanym na długotrwałe spowalnianie progresji przewlekłej choroby nerek. Tym samym technologie te realizują odmienne strategie terapeutyczne i nie są wzajemnymi substytutami.

Odnosząc się do przywołanej przez Agencję publikacji Ngai 2025, należy podkreślić, że analiza ta nie stanowi dowodu na zasadność traktowania budezonidu jako właściwego komparatora dla sparsentanu. Autorzy wykonali analizę MAIC (ang. *matching-adjusted indirect comparison*) właśnie dlatego, że przeprowadzenie klasycznego porównania pośredniego nie było możliwe z uwagi na brak spójnej sieci dowodów oraz istotne różnice pomiędzy badaniami NeflgArd i PROTECT, obejmujące m.in. kryteria kwalifikacji chorych, wyjściowe wartości eGFR, nasilenie białkomoczu oraz charakterystykę populacji. Uzyskane wyniki należy interpretować z uwzględnieniem ograniczeń właściwych dla analiz MAIC, których wiarygodność zależy od możliwości skorygowania wyłącznie znanych i raportowanych czynników prognostycznych oraz modyfikatorów efektu leczenia. Co istotne, sami autorzy publikacji Ngai 2025 podkreślają, że budezonid i sparsentan nie powinny być postrzegane jako wzajemnie wykluczające się opcje terapeutyczne. W interpretacji uzyskanych wyników autorzy odwołują się do wytycznych KDIGO 2025, wskazując, że leczenie nefropatii IgA powinno opierać się na dwutorowym podejściu terapeutycznym, obejmującym jednocześnie ograniczanie tworzenia patogennych kompleksów immunologicznych zawierających IgA oraz leczenie następstw utraty nefronów. W tym modelu budezonid odpowiada za modyfikację procesu immunopatogenetycznego choroby, natomiast sparsentan za leczenie następstw przewlekłego uszkodzenia nerek. Tym samym również autorzy analizy MAIC nie interpretują uzyskanych wyników jako podstawy do wyboru jednej technologii zamiast drugiej, lecz jako porównanie efektów klinicznych dwóch terapii pełniących odmienne, komplementarne role w leczeniu nefropatii IgA.

Należy również podkreślić, że analiza MAIC odpowiada na pytanie dotyczące porównania efektów klinicznych dwóch terapii w możliwie podobnych populacjach pacjentów, natomiast nie rozstrzyga, która z technologii powinna być stosowana zamiast drugiej. Nie stanowi zatem podstawy do uznania budezonidu i sparsentanu za wzajemnie zastępowalne opcje terapeutyczne ani do zmiany ich miejsca w ścieżce leczenia określonej przez aktualne wytyczne kliniczne. Co więcej, wyniki analizy Ngai 2025 wskazują, że budezonid zapewnia korzystniejszą ochronę czynności nerek w okresie aktywnego leczenia, natomiast po zakończeniu terapii różnica ta stopniowo ulega zmniejszeniu, co autorzy wiążą z utrzymującym się efektem przewlekłego leczenia sparsentanem. Obserwacje te odzwierciedlają przede wszystkim odmienny charakter działania obu technologii oraz różnice w strategii ich stosowania, a nie przewagę jednej technologii nad drugą w całym przebiegu choroby.

Dodatkowo należy zwrócić uwagę, że populacje objęte wskazaniem refundacyjnym oraz badaniami klinicznymi obu technologii nie są tożsame i jedynie częściowo się pokrywają. Kryteria kwalifikacji do leczenia budezonidem obejmują chorych z wyższym poziomem białkomoczu oraz odmiennymi kryteriami czynności nerek niż populacja kwalifikowana do leczenia sparsentanem, co dodatkowo ogranicza możliwość bezpośredniego porównywania obu interwencji.

Uwzględniając aktualne wytyczne KDIGO 2025, odmienny cel terapeutyczny oraz komplementarne miejsce obu technologii w leczeniu nefropatii IgA, a także fakt, że również

autorzy przywołanej przez Agencję analizy MAIC jednoznacznie wskazują, iż budezonid i sparsentan nie powinny być postrzegane jako wzajemnie wykluczające się opcje terapeutyczne, lecz jako elementy dwóch uzupełniających się filarów leczenia nefropatii IgA. W konsekwencji nie zachodzi zasadność rozszerzania analiz HTA o porównanie sparsentanu z budezonidem, ponieważ nie jest on technologią zastępującą sparsentan w praktyce klinicznej, lecz interwencją ukierunkowaną na odmienny etap patogenezы choroby, która - zgodnie z aktualnymi wytycznymi klinicznymi - może stanowić element komplementarnej strategii terapeutycznej.

Nie wydaje się również zasadna potrzeba rozszerzania analiz o pozostałe leki należące do grupy antagonistów receptora angiotensyny II (ARB), ponieważ grupa ta została uwzględniona w analizach poprzez przedstawiciela klasy terapeutycznej tj. losartan. Losartan stanowi jedyną substancję z grupy ARB refundowaną w Polsce w leczeniu chorób nerek. Pozostałe refundowane sartany (kandesartan, telmisartan i walsartan) nie posiadają refundowanego wskazania w leczeniu chorób nerek, natomiast irbesartan - zastosowany jako komparator w badaniu rejestracyjnym PROTECT - nie jest obecnie refundowany w Polsce i nie posiada wskazania rejestracyjnego w leczeniu nefropatii IgA. Jednocześnie losartan oraz irbesartan należą do tej samej klasy farmakologicznej antagonistów receptora angiotensyny II i wykorzystywane są w ramach tej samej strategii terapeutycznej polegającej na blokadzie układu renina-angiotensyna.

Przyjęte podejście pozostaje również spójne z wcześniejszą oceną Agencji przedstawioną w opracowaniu dotyczącym technologii lekowej o wysokim poziomie innowacyjności (TLI) dla sparsentanu. W analizie tej analitycy Agencji również wskazali losartan jako właściwy komparator, uzasadniając jego wybór przynależnością do tej samej grupy terapeutycznej co irbesartan zastosowany w badaniu PROTECT, podobnym celem terapeutycznym obu substancji oraz faktem, że jest on jedynym antagonistą receptora angiotensyny II refundowanym w Polsce w leczeniu chorób nerek (TLI 2025).

Uwzględniając powyższe, że wybór losartanu jako komparatora zapewnia reprezentatywność dla całej grupy antagonistów receptora angiotensyny II stosowanych w leczeniu pierwotnej nefropatii IgA. W konsekwencji nie zachodzi zasadność rozszerzania analiz HTA o pozostałe substancje należące do grupy ARB, które nie stanowią odrębnych technologii terapeutycznych względem przyjętego komparatora, lecz przedstawicieli tej samej klasy farmakologicznej o analogicznym miejscu w terapii.

W odniesieniu do uwagi dotyczącej uwzględnienia w analizach porównania z inhibitorami konwertazy angiotensyny (ACEi), wskazuje się, że nie zachodzi zasadność rozszerzania analiz HTA o odrębne porównanie z tą grupą leków.

Inhibitory ACE stanowią element standardowego postępowania nefroprotekcyjnego u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek, w tym u części pacjentów z pierwotną nefropatią IgA. Ich zastosowanie w tej populacji wynika jednak przede wszystkim z ogólnych właściwości nefroprotekcyjnych związanych z hamowaniem układu renina-angiotensyna (RAS), obejmujących m.in. redukcję białkomoczu oraz spowolnienie progresji przewlekłej choroby nerek, a nie ze swoistego działania ukierunkowanego na mechanizmy patogenetyczne pierwotnej nefropatii IgA.

Należy również podkreślić, że zastosowanie inhibitorów ACE, nie zapewnia u wszystkich pacjentów z pierwotną nefropatią IgA wystarczającej kontroli ryzyka progresji choroby. Populacja docelowa dla sparsentanu obejmuje chorych, u których pomimo zastosowania

maksymalnie tolerowanej terapii inhibitorem ACE lub ARB przez co najmniej 3 miesiące utrzymuje się istotny białkomocz, będący jednym z najważniejszych czynników prognostycznych progresji przewlekłej choroby nerek. W badaniu PROTECT, stanowiącym podstawę oceny skuteczności sparsentanu w pierwotnej nefropatii IgA, uwzględniono pacjentów z utrzymującym się białkomoczem pomimo zoptymalizowanego leczenia inhibitorem układu renina-angiotensyna, obejmującego terapię ACEi lub ARB. Oznacza to, że leczenie RASi, w tym inhibitory ACE, stanowiło element wcześniejszego standardowego postępowania, którego zastosowanie nie było wystarczające do pełnej kontroli ryzyka progresji choroby. Tym samym inhibitory ACE nie reprezentują technologii alternatywnej wobec sparsentanu w analizowanej populacji, lecz stanowią element wcześniejszego postępowania terapeutycznego. Utrzymywanie się białkomoczu pomimo optymalnej terapii inhibitorem układu RAA odzwierciedla niezaspokojoną potrzebę medyczną u części pacjentów z pierwotną nefropatią IgA, którzy pozostają narażeni na dalszą progresję przewlekłej choroby nerek i wymagają zastosowania terapii o dodatkowym, ukierunkowanym mechanizmie działania, takiej jak sparsentan.

Warto również wskazać, że współczesne podejście do leczenia pierwotnej nefropatii IgA ewoluuje od strategii opartej wyłącznie na nieswoistej nefroprotekcji w kierunku postępowania wielokierunkowego, uwzględniającego różne mechanizmy odpowiedzialne za progresję choroby. Inhibitory układu renina-angiotensyna, w tym inhibitory ACE, pozostają istotnym elementem postępowania nefroprotektoryjnego, którego celem jest ograniczenie następstw przewlekłego uszkodzenia nerek, w szczególności redukcja białkomoczu i spowolnienie utraty funkcji nerek. Nie oddziałują one jednak bezpośrednio na wszystkie mechanizmy zaangażowane w progresję pierwotnej nefropatii IgA.

Zgodnie z aktualnym podejściem przedstawionym w wytycznych KDIGO 2025 leczenie IgAN powinno uwzględniać zarówno ograniczenie mechanizmów prowadzących do progresji choroby, jak i leczenie konsekwencji istniejącego uszkodzenia nerek. W tym modelu inhibitory ACE oraz antagoniści receptora angiotensyny II reprezentują podstawową strategię nefroprotekcijną, natomiast sparsentan, poprzez jednoczesną blokadę receptora angiotensyny II typu 1 (AT_1) oraz receptora endoteliny typu A (ETA), stanowi terapię ukierunkowaną na dodatkowe mechanizmy zaangażowane w progresję choroby. Takie miejsce sparsentanu w aktualnym modelu leczenia IgAN wskazuje, że nie powinien on być traktowany jako kolejna alternatywa dla poszczególnych leków stosowanych w ramach wcześniejszej nefroprotekcji, lecz jako terapia przeznaczona dla pacjentów, u których pomimo zastosowania standardowego leczenia pozostaje wysokie ryzyko dalszej progresji choroby.

Dodatkowo należy wskazać, że mechanizm działania sparsentanu jest bliższy antagonistom receptora angiotensyny II niż inhibitorom konwertazy angiotensyny. Sparsentan, jako podwójny antagonist receptoru endoteliny typu A (ETA) oraz receptora angiotensyny II typu 1 (AT_1), bezpośrednio blokuje receptor AT_1 dla angiotensyny II, podobnie jak leki z grupy ARB, a dodatkowo moduluje szlak endoteliny-1 zaangażowany w procesy włóknienia, zapalenia i progresji uszkodzenia nerek. Inhibitory ACE działają natomiast na wcześniejszym etapie układu renina-angiotensyna poprzez hamowanie konwersji angiotensyny I do angiotensyny II, bez bezpośredniej blokady receptora AT_1 . Z tego względu, spośród terapii blokujących układ RAA, grupa ARB stanowi bardziej adekwatny punkt odniesienia dla sparsentanu niż inhibitory ACE, co dodatkowo przemawia za wyborem losartanu jako reprezentatywnego komparatora w warunkach polskich.

Przyjęte podejście pozostaje ponadto zgodne z konstrukcją badania rejestracyjnego PROTECT, w którym komparatorem dla sparsentanu był irbesartan należący do grupy antagonistów receptora angiotensyny II, oraz z wcześniejszą oceną Agencji przedstawioną w opracowaniu TLI dla sparsentanu, w którym jako właściwy komparator wskazano losartan. W opracowaniu TLI analitycy Agencji wskazali, że spośród refundowanych w Polsce opcji terapeutycznych obejmujących m.in. inhibitory konwertazy angiotensyny oraz antagonistę receptora angiotensyny II (losartan potasowy), za najbardziej odpowiedni komparator dla sparsentanu uznano losartan. Uzasadniono to podobnym celem terapeutycznym obu technologii, przynależnością losartanu i irbesartanu do tej samej grupy farmakologicznej oraz faktem, że losartan jest refundowany w Polsce w leczeniu chorób nerek. Dodatkowo wskazano, że dostępne refundowane technologie charakteryzują się relatywnie niskimi kosztami, dlatego zdecydowano się na dobór losartanu jako komparatora dla sparsentanu, który w warunkach polskich wydaje się być najbardziej odpowiedni.

Podejście to potwierdza, że w przypadku sparsentanu właściwym sposobem identyfikacji komparatora nie jest uwzględnienie wszystkich leków wykorzystywanych w szeroko rozumianej nefroprotekcji, lecz wybór technologii najbardziej odpowiadającej mechanizmowi działania ocenianej interwencji oraz komparatorowi zastosowanemu w badaniu rejestracyjnym.

Uwzględniając miejsce inhibitorów ACE w ścieżce terapeutycznej pacjentów z pierwotną nefropatią IgA, fakt, że stanowią one wcześniejszy etap standardowego postępowania nefroprotektynego, alternatywny charakter względem innych metod blokady układu RAA, a także większe podobieństwo mechanizmu działania sparsentanu do antagonistów receptora angiotensyny II, podtrzymuje się, że brak odrębnego porównania sparsentanu z inhibitorami konwertazy angiotensyny jest uzasadniony klinicznie i metodologicznie.

Uwaga 4.

„W ramach analizy ekonomicznej wnioskodawca zadeklarował przedstawienie porównania sparsentanu z losartanem, jednak w modelu wykorzystano dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa irbesartanu (na podstawie RCT PROTECT), wstawiając jedynie koszty refundowanego losartanu. Wnioskodawca zaznaczył, że losartan i irbesartan należą do tej samej grupy terapeutycznej, co jednak nie stanowi dowodu na porównywalną skuteczność i profil bezpieczeństwa. Wobec powyższego należy uznać, że wnioskodawca nie przedstawił prawidłowej analizy ekonomicznej, opisaney w wymaganiach minimalnych dla analiz farmakoekonomicznych - przedstawione wyniki nie odnoszą się do wskazanego w analizach komparatora (§ 5 Rozporządzenia).”

Odpowiedź:

W polskich warunkach refundacyjnych irbesartan nie jest finansowany ze środków publicznych, w związku z czym nie został uznany za komparator w analizie ekonomicznej. Jedynym lekiem z grupy antagonistów receptora angiotensyny II (ARB) finansowanym ze środków publicznych jest losartan (losartan potasowy) (Obwieszczenie MZ).

Do grupy ARB należy również irbesartan, który stanowił komparator zastosowany w badaniu rejestracyjnym sparsentanu - PROTECT. Irbesartan nie jest obecnie refundowany w Polsce, a jego wskazania rejestracyjne obejmują leczenie nadciśnienia tętniczego pierwotnego u dorosłych oraz choroby nerek u dorosłych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą typu 2 jako część przeciwnadciśnieniowego postępowania terapeutycznego (ChPL Irbesartan Zentiva®).

Zarówno losartan, jak i irbesartan należą do tej samej klasy farmakologicznej - antagonistów receptora angiotensyny II, których mechanizm działania polega na blokowaniu receptora AT1 dla angiotensyny II.

Należy podkreślić, że wykorzystanie w analizie danych klinicznych dotyczących irbesartanu wynikało z faktu, iż jest on aktywnym komparatorem zastosowanym w badaniu rejestracyjnym PROTECT, stanowiącym podstawowe źródło danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa sparsentanu. W związku z brakiem badań klinicznych porównujących sparsentan z losartanem, wyniki badania PROTECT stanowią najlepsze dostępne dowody kliniczne dla oceny skuteczności sparsentanu względem terapii z grupy ARB. Jednocześnie, w celu odzwierciedlenia rzeczywistych warunków refundacyjnych w Polsce, w analizie ekonomicznej uwzględniono koszty refundowanego komparatora, tj. losartanu.

Należy również podkreślić, że aktualne wytyczne KDIGO 2025 nie różnicują skuteczności poszczególnych przedstawicieli klasy ARB w leczeniu nefropatii IgA. Wytyczne rekomendują, aby wszyscy pacjenci z IgAN byli leczeni zoptymalizowaną, maksymalnie tolerowaną dawką inhibitora konwertazy angiotensyny (ACEi) lub antagonisty receptora angiotensyny II (siła rekomendacji 1B). W części dotyczącej praktyki klinicznej wskazano, że wszyscy pacjenci z IgAN powinni otrzymywać inhibitor ACE lub ARB w maksymalnie tolerowanej dawce, z wyjątkiem pacjentów z przeciwwskazaniami, takimi jak niskie ciśnienie tętnicze, obustronne zwężenie tętnic nerkowych lub hiperkaliemia, szczególnie związana z zaawansowaną przewlekłą chorobą nerek. Ponieważ inhibitory ACE i ARB nie wpływają na swoiste dla IgAN mechanizmy prowadzące do utraty nefronów, ich stosowanie nie powinno wykluczać jednoczesnego włączenia terapii ukierunkowanych na mechanizmy patogenetyczne IgAN lub

zapalenie kłębuszków nerkowych u pacjentów, którzy prawdopodobnie odniosą z nich korzyść (KDIGO 2025). Wytyczne nie wskazują preferowanego przedstawiciela klasy ARB ani nie różnicują skuteczności lub bezpieczeństwa poszczególnych substancji czynnych należących do tej grupy.

Co więcej, dostępne opracowania wtórne również odnoszą się do antagonistów receptora angiotensyny II jako klasy terapeutycznej. W metaanalizie sieciowej Huo 2021, przeprowadzonej w populacji pacjentów z nefropatią IgA, oceniano skuteczność inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II oraz terapii skojarzonej. Analiza nie wykazała potrzeby różnicowania poszczególnych cząsteczek w obrębie klasy ARB, lecz porównywała efekty terapeutyczne całych klas leków. Analogicznie, dostępna literatura dotycząca nefroprotekcyjnego działania antagonistów receptora angiotensyny II odnosi wyniki badań RENAAL (losartan) oraz IDNT (irbesartan) do efektów terapeutycznych całej klasy ARB. Badania te nie miały na celu wykazania różnic pomiędzy poszczególnymi antagonistami receptora angiotensyny II, lecz potwierdziły nefroprotekcyjne działanie tej grupy leków w przewlekłych chorobach nerek.

Jednocześnie należy zauważyć, że obecnie nie są dostępne badania bezpośrednio porównujące skuteczność i bezpieczeństwo poszczególnych antagonistów receptora angiotensyny II u pacjentów z nefropatią IgA ani dowody wskazujące na przewagę którejkolwiek z cząsteczek w zakresie redukcji białkomoczu lub spowolnienia progresji choroby. W konsekwencji zarówno wytyczne kliniczne, jak i dostępne opracowania naukowe odnoszą się do klasy ARB jako całości, nie wskazując na klinicznie istotne różnice pomiędzy poszczególnymi przedstawicielami tej grupy.

W związku z powyższym przyjęte w analizie podejście polegające na wykorzystaniu danych klinicznych z badania PROTECT nie prowadzi do przypisania losartanowi skuteczności wyższej niż wykazana dla aktywnego komparatora w badaniu klinicznym. Zastosowane podejście ma charakter konserwatywny i polega na wykorzystaniu najlepszych dostępnych danych klinicznych dla terapii z grupy ARB przy jednoczesnym uwzględnieniu rzeczywistych kosztów komparatora refundowanego w Polsce.

Uwaga 5.

„Wnioskodawca nie przedstawił RCTs dowodzących wyższości wnioskowanej terapii nad refundowanymi komparatorami, zatem zachodzą okoliczności opisane w art. 13 ust. 3 UoR. Jedyne odnalezione RCT dotyczy porównania wnioskowanej technologii z nierefundowanym irbesartanem. Wnioskodawca nie przedstawił jednak oszacowań wynikających z art. 13 ust. 3 UoR (§ 5 ust. 6 pkt. 1-3 Rozporządzenia).”

Odpowiedź:

W odpowiedzi na powyższą uwagę przygotowano analizę minimalizacji kosztów. Zgodnie z minimalnymi wymaganiami Ministra Zdrowia dotyczącymi analiz dołączanych do wniosków o objęcie refundacją, analizę przeprowadzono z dwóch perspektyw: płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oraz wspólnej, tj. NFZ i pacjenta (Rozporządzenie MZ). Zmiana wyników z perspektywy wspólnej w porównaniu do wyników uzyskanych z perspektywy NFZ wynosi -0,01% w związku z czym założono, że wyniki z perspektywy wspólnej są tożsame z wynikami z perspektywy NFZ.

Z perspektywy NFZ z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (RSS), koszty sparsentanu (Filspari®) wyniosły [REDACTED]. Podsumowanie wyników zestawiono w Tab. 17. W Tab. 18 oszacowano cenę progową dla opakowania Filspari®, natomiast w Tab. 19 przedstawiono wyniki parametrów CUR.

Tab. 17 Analiza minimalizacji kosztów - sparsentan (Filspari®) vs losartan potasowy.

Koszt sparsentanu (Filspari®) za rok leczenia	Koszt losartanu potasowego za rok leczenia	Analiza inkrementalna
wariant z RSS		
[REDACTED]	169,65 zł	[REDACTED]
wariant bez RSS		
[REDACTED]	169,65 zł	[REDACTED]

Tab. 18 Oszacowanie ceny progowej preparatu Filspari®.

Porównanie	Progowa cena zbytu netto [zł]*	Cena zbytu netto z RSS [zł]
Sparsentan (Filspari®) vs losartan potasowy	[REDACTED]	[REDACTED]

*Progowa cena zbytu netto dotyczy zarówno opakowania 200 mg 30 sztuk, jak i 400 mg 30 sztuk.

Tab. 19 Oszacowanie CUR.

Interwencja	Koszt [zł]	QALY	CUR [zł/QALY]
Scenariusz z RSS			
Koszty leczenia sparsentanem (Filspari®)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty leczenia losartanem potasowym	169,65	[REDACTED]	[REDACTED]

Interwencja	Koszt [zł]	QALY	CUR [zł/QALY]
<i>Scenariusz bez RSS</i>			
Koszty leczenia sparsentanem (Filspari®)	██████████	████	██████████
Koszty leczenia losartanem potasowym	169,65	████	████

Uwaga 6.

„Ponadto, w ramach aktualizacji analiz, zwracam się z uprzejmą prośbą o uzupełnienie wytycznych refundacyjnych dla produktu leczniczego Filspari o szkockie SMC 2026 (data wydania: 08.05.2026 r.) oraz hiszpańskie CIPM 2025 i CIPM 2026 (data wydania: 17.12.2025 r., 25.02.2026 r.).”

Odpowiedź:

Uzupełniono przegląd wytycznych refundacyjnych o wskazane rekomendacje: szkocką SMC z 2026 r. oraz hiszpańskie CIPM z 2025 r. i 2026 r.

Agencja SMC wydała pozytywną rekomendację refundacyjną dla sparsentanu w leczeniu dorosłych pacjentów z pierwotną nefropatią IgA. Rekomendacja wskazuje na zasadność finansowania wyłącznie u pacjentów z utrzymującym się białkomoczem (UPE $\geq 1,0$ g/dobę lub UPCR $\geq 0,75$ g/g), u których pomimo stosowania maksymalnie tolerowanych dawek inhibitorów ACE lub antagonistów receptora angiotensyny II (ARB) oraz inhibitora SGLT2 nie uzyskano odpowiedniej odpowiedzi na leczenie standardowe.

W Hiszpanii stanowisko *Comisión Interministerial de Precios de los Medicamentos* (CIPM) dotyczące refundacji sparsentanu uległo zmianie. W pierwszym postępowaniu z 2025 r. CIPM wydała negatywną decyzję refundacyjną, wskazując na kryteria racjonalizacji wydatków publicznych, wpływ na budżet płatnika oraz dostępność alternatywnych terapii o niższym koszcie. W kolejnym postępowaniu w 2026 r. CIPM wydała pozytywną decyzję o objęciu sparsentanu finansowaniem publicznym z ograniczeniem populacji do dorosłych pacjentów z potwierdzoną biopsją nefropatią IgA, wysokim ryzykiem progresji choroby, wydalaniem białka $\geq 1,0$ g/dobę (lub stosunkiem białko/kreatynina w moczu $\geq 0,75$ g/g), leczonych stabilnymi dawkami inhibitorów ACE i/lub antagonistów receptora angiotensyny II maksymalnej dawce określonej w ChPL lub w maksymalnej dawce tolerowanej oraz z wartością eGFR ≥ 30 ml/min/1,73 m².

Szczegółowe informacje dotyczące obu decyzji refundacyjnych przedstawiono w Tab. 20.

Tab. 20. Rekomendacje refundacyjne dla sparsentanu w leczeniu pierwotnej nefropatii IgA (aktualizacja o nowe rekomendacje).

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
SMC 2025	Leczenie dorosłych z pierwotną nefropatią IgA (IgAN) i dobowym wydalaniem białka z moczem (UPE) $\geq 1,0$ g/dobę (lub stosunkiem białko/kreatynina w moczu [UP/C] $\geq 0,75$ g/g)	SMC zarekomendowało refundację sparsentanu w leczeniu dorosłych pacjentów z pierwotną nefropatią IgA z ograniczeniem do pacjentów z utrzymującym się białkomoczem (UPE $\geq 1,0$ g/dobę lub UPCR $\geq 0,75$ g/g), u których nie uzyskano odpowiedniej odpowiedzi na standardowe leczenie obejmujące maksymalnie tolerowane dawki inhibitorów ACE lub antagonistów receptora angiotensyny II (ARB) oraz inhibitorów SGLT2.
CIPM 2025	Dorośli pacjenci z pierwotną nefropatią IgA (IgAN)	CIPM nie zarekomendowała finansowania sparsentanu w hiszpańskim systemie ochrony zdrowia. Decyzja wynikała głównie z kryteriów racjonalizacji wydatków publicznych, wpływu na budżet oraz dostępności alternatywnych terapii o niższym koszcie. Nie wskazano

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
		braku skuteczności klinicznej jako przyczyny odmowy finansowania.
CIPM 2026	Dorośli pacjenci z pierwotną nefropatią IgA (IgAN)	Pozytywna rekomendacja refundacyjna z ograniczeniem populacji. Nastąpiło włączenie leku do świadczeń farmaceutycznych finansowanych w ramach Narodowego Systemu Zdrowia (SNS) w leczeniu dorosłych pacjentów z pierwotną nefropatią immunoglobuliny A (IgAN) z białkomoczem $\geq 1,0$ g/dobę (lub stosunkiem białko/kreatynina w moczu $\geq 0,75$ g/g), z ograniczeniem zarejestrowanego wskazania. Ograniczenie wskazania obejmuje pacjentów: • dorosłych z potwierdzoną biopsją nefropatią IgA, • z wysokim ryzykiem progresji choroby, • z wydalaniem białka $\geq 1,0$ g/dobę (lub stosunkiem białko/kreatynina w moczu $\geq 0,75$ g/g), • leczonych stabilnymi dawkami inhibitorów ACE (IECA) i/lub antagonistów receptora angiotensyny II (ARA-II, ARB), stosowanych w maksymalnej dawce określonej w Charakterystyce Produktu Leczniczego lub w maksymalnej dawce tolerowanej, • z wartością eGFR (TFGe) ≥ 30 ml/min/1,73 m².

Uwaga 7.

„Podkreślam też, że warto rozważyć zasadność przedstawiania wyników dla terapii skojarzonej sparsentan + inhibitory SGLT2 w ramach analiz podstawowych, tj. analizy ekonomicznej i wpływu na budżet. Przedmiotem oceny jest sparsentan stosowany zgodnie z proponowanym programem lekowym, który nie przewiduje kwalifikacji pacjentów do leczenia skojarzonego ze stosowaniem SGLT2i. Ponadto ChPL Filspari nie definiuje terapii jako leczenia dodawanego do SGLT2i. W związku z tym zasadnym wydaje się przedstawienie analiz podstawowych dla sparsentanu jako ocenianej technologii, natomiast ewentualne analizy uwzględniające jednoczesne stosowanie SGLT2i mogłyby mieć charakter uzupełniający (w ramach analizy wrażliwości).”

Odpowiedź:

Zgodnie z powyższą prośbą, w ramach analiz podstawowych, tj. analizy ekonomicznej oraz analizy wpływu na budżet założono, że pacjenci przyjmują wyłącznie sparsentan a nie terapię skojarzoną sparsentanem + inhibitorami SGLT2. W ramach analizy wrażliwości testowano scenariusz zakładający leczenie skojarzone sparsentanem + inhibitorami SGLT2 (scenariusz AW14 w ramach AE i scenariusz C AW w ramach BIA).

Analiza ekonomiczna

Scenariusz podstawowy

Wyniki wskazują, że zastosowanie sparsentanu (Filspari®) w leczeniu pierwotnej nefropatii IgA (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), wiąże się z [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] (Tab. 21).

W wariantcie bez RSS, terapia sparsentanem (Filspari®) wiąże się z [REDACTED] (Tab. 22).

Wartość ICUR wyniosła 1 320 525,81 zł/QALY.

Analizę przeprowadzono z dwóch perspektyw: płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oraz wspólnej, tj. NFZ i pacjenta. Zmiana wyników z perspektywy wspólnej w porównaniu do wyników uzyskanych z perspektywy NFZ wynosi 0,06% w związku z czym założono, że wyniki z perspektywy wspólnej są tożsame z wynikami z perspektywy NFZ.

Wyniki analizy progowej przedstawione w Tab. 23 wskazują, że proponowana cena zbytu netto leku w wariantcie z RSS jest [REDACTED] od obliczonej progowej ceny zbytu netto.

Scenariuszowa analiza wrażliwości

Wyniki analizy wrażliwości (Tab. 24, Tab. 25) wskazują, że największy wpływ na końcowe rezultaty ICUR mają: [REDACTED]

[REDACTED]. Pozostałe scenariusze miały znacznie mniejszy wpływ na wartość współczynnika ICUR.

Wnioski z analizy dla wyników z uwzględnieniem wariantu RSS, jak i bez uwzględnienia RSS są spójne.

Wyniki analizy progowej dla scenariuszy analizy wrażliwości przedstawiono w Tab. 26.

Probabilistyczna analiza wrażliwości

Wyniki analizy probabilistycznej (Tab. 27) są zbliżone do wyników analizy podstawowej. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Wyniki analizy probabilistycznej przedstawiono odpowiednio na Ryc. 17 oraz Ryc. 18.

Analiza wpływu na budżet

W odpowiedzi na uwagę Agencji dotyczącą zasadności prezentowania wyników dla terapii skojarzonej sparsentan + inhibitory SGLT2 w analizach podstawowych, dokonano aktualizacji analizy wpływu na budżet.

Zgodnie z sugestią Agencji, w analizie podstawowej przedstawiono wyniki dla sparsentanu stosowanego zgodnie z proponowanym programem lekowym, tj. bez uwzględnienia jednoczesnego stosowania inhibitorów SGLT2. Zaktualizowane wyniki analizy podstawowej przedstawiono w tabelach poniżej (Tab. 28 - Tab. 33).

Jednocześnie scenariusz analizy wrażliwości uwzględniający jednoczesne stosowanie inhibitorów SGLT2 (scenariusz C) pozostawiono jako analizę uzupełniającą. Należy jednak podkreślić, że uwzględnienie terapii skojarzonej nie wpływa na wyniki inkrementalne BIA. Dodanie inhibitorów SGLT2 wpływa wyłącznie na całkowite koszty leczenia w scenariuszu istniejącym oraz nowym, natomiast nie zmienia różnicy kosztów pomiędzy porównywanymi scenariuszami, w związku z czym wyniki inkrementalne pozostają niezmienione względem analizy podstawowej. Zaktualizowane wyniki analiz wrażliwości BIA przedstawiono w Tab. 34 i Tab. 35.

Tab. 21 Wyniki analizy dla scenariusza podstawowego w wariancie z RSS.

	Sparsentan	Losartan potasowy	Różnica
Koszty nabycia leków [zł]			
Koszt losartanu w populacji przerywającej leczenie sparsentanem			
Koszty nabycia SGLT2i [zł]			
Koszty diagnostyki i monitorowania [zł]			
Koszty stanów zdrowia [zł]			
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych [zł]			
Koszty opieki paliatywnej [zł]			
Koszt całkowity [zł]			
QALY			
ICUR [zł/QALY]			

Tab. 22 Wyniki analizy dla scenariusza podstawowego w wariancie bez RSS.

	Sparsentan	Losartan potasowy	Różnica
Koszty nabycia leków [zł]			
Koszt losartanu w populacji przerywającej leczenie sparsentanem			
Koszty nabycia SGLT2i [zł]			
Koszty diagnostyki i monitorowania [zł]			
Koszty stanów zdrowia [zł]			
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych [zł]			
Koszty opieki paliatywnej [zł]			

Sparsentan (Filspari®) w leczeniu 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) – Odpowiedź na pismo AOTMiT

Koszt całkowity [zł]			
QALY			
ICUR [zł/QALY]			1 320 525,81

Tab. 23 Wyniki analizy progowej: scenariusz podstawowy.

Zawartość opakowania	Cena zbytu netto [zł]	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Poziom odpłatności	Liczba tabletek w opakowaniu	Koszt NFZ za tabletkę [zł]
Filspari 200 mg tabletki powlekane, 30 sztuk							
Filspari 400 mg tabletki powlekane, 30 sztuk							

Tab. 24 Wyniki scenariuszy analizy wrażliwości - wariant z RSS.

Scenariusz	Koszt całkowity [zł]			QALY			ICUR [zł/QALY]	Zmiana
	Sparsentan	Losartan potasowy	Różnica	Sparsentan	Losartan potasowy	Różnica		
Sc. podstawowy								
Stopa dyskontowa 0%								
Horyzont analizy - 50 lat								
Horyzont analizy - 40 lat								
Horyzont analizy - 30 lat								
Przejścia pomiędzy stanami CKD wyłącznie na podstawie danych z rejestru RaDaR								
Przejścia pomiędzy stanami CKD wyłącznie na podstawie danych z badania PROTECT (tydzień 0-108)								

Przejścia pomiędzy stanami UPCR w populacji przyjmującej sparsentan + SGLT2i na podstawie danych z badania Schanz 2024								
Wartości użyteczności niezależne od wieku								
Wastage								
Analiza w podgrupach - wszyscy pacjenci								
Użyteczności na podstawie badania Cooper 2020								
Stopping rule wg rekomendacji NICE								
Założenie, że wszyscy pacjenci leczenie losartanem potasowym otrzymują dawkę 100mg								
pacjentów otrzymuje leczenie wraz z SGLT2i								

Tab. 25 Wyniki scenariuszy analizy wrażliwości - wariant bez RSS.

Scenariusz	Koszt całkowity [zł]			QALY			ICUR [zł/QALY]	Zmiana
	Sparsentan	Losartan potasowy	Różnica	Sparsentan	Losartan potasowy	Różnica		
Sc. podstawowy								
Stopa dyskontowa 0%								
Horyzont analizy - 50 lat								
Horyzont analizy - 40 lat								
Horyzont analizy - 30 lat								
Przejścia pomiędzy stanami CKD wyłącznie na podstawie danych z rejestru RaDaR								

Przejścia pomiędzy stanami CKD wyłącznie na podstawie danych z badania PROTECT (tydzień 0-108)								
Przejścia pomiędzy stanami UPCR w populacji przyjmującej sparsentan + SGLT2i na podstawie danych z badania Schanz 2024								
Wartości użyteczności niezależne od wieku								
Wastage								
Analiza w podgrupach - wszyscy pacjenci								
Użyteczności na podstawie badania Cooper 2020								
Stopping rule wg rekomendacji NICE								
Założenie, że wszyscy pacjenci leczenie losartanem potasowym otrzymują dawkę 100mg								
pacjentów otrzymuje leczenie wraz z SGLT2i								

Tab. 26 Wyniki cen progowych dla sc. analizy wrażliwości - sparsentan tabl. powł. 200 mg, 30 sztuk / sparsentan tabl. powł. 400 mg, 30 sztuk.

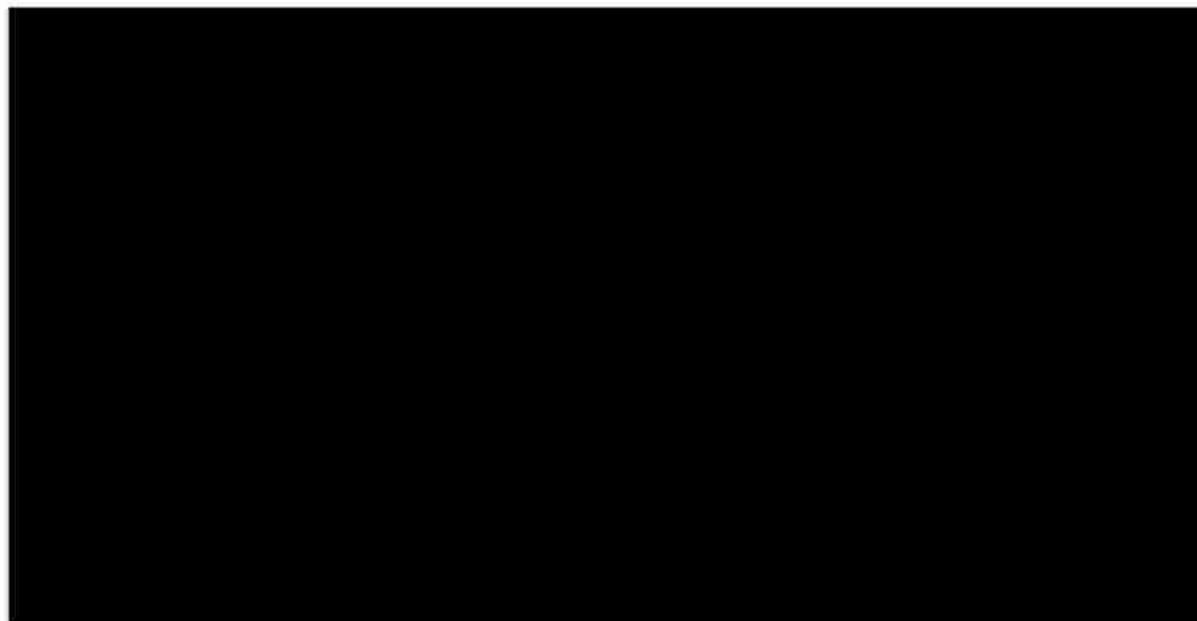
Scenariusz	Cena zbytu netto [zł]	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Poziom odpłatności	Liczba tabletek w opakowaniu	Koszt NFZ za tabletkę [zł]
Stopa dyskontowa 0%							
Horyzont analizy - 50 lat							
Horyzont analizy - 40 lat							
Horyzont analizy - 30 lat							

Przejścia pomiędzy stanami CKD wyłącznie na podstawie danych z rejestru RaDaR							
Przejścia pomiędzy stanami CKD wyłącznie na podstawie danych z badania PROTECT (tydzień 0-108)							
Przejścia pomiędzy stanami UPCR w populacji przyjmującej sparsentan + SGLT2i na podstawie danych z badania Schanz 2024							
Wartości użyteczności niezależne od wieku							
Wastage							
Analiza w podgrupach - wszyscy pacjenci							
Użyteczności na podstawie badania Cooper 2020							
Stopping rule wg rekomendacji NICE							
Założenie, że wszyscy pacjenci leczenie losartanem potasowym otrzymują dawkę 100mg							
pacjentów otrzymuje leczenie wraz z SGLT2i							

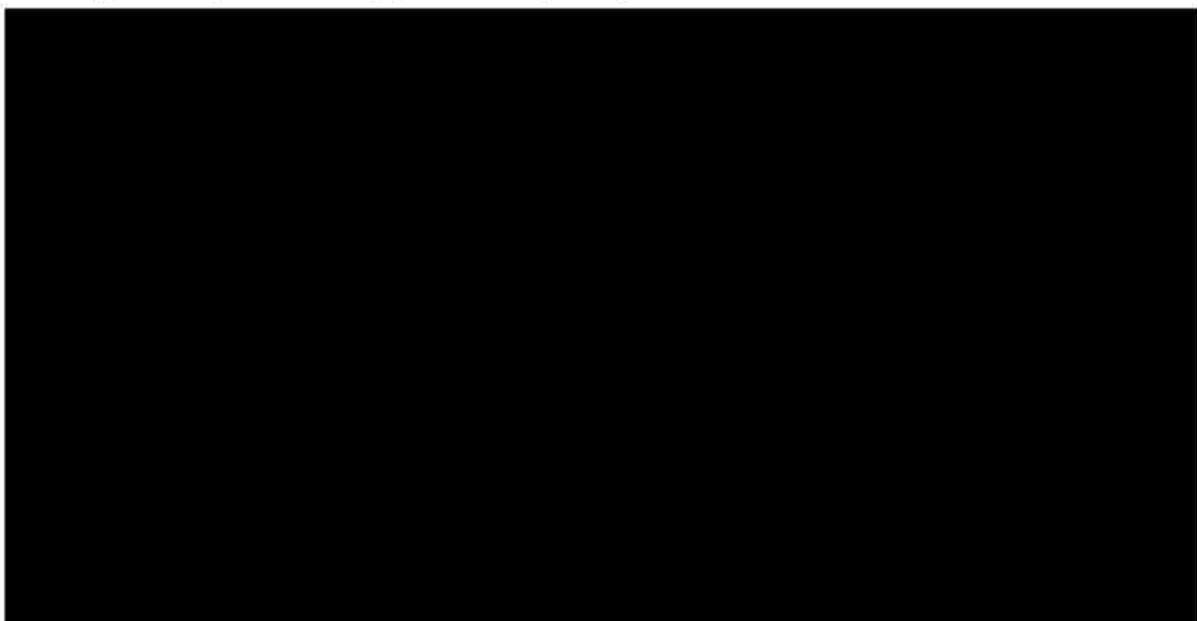
Tab. 27 Wyniki inkrementalne analizy probabilistycznej.

QALY	Koszt całkowity [zł]	ICUR [zł/QALY]
Z RSS		
Bez RSS		

Ryc. 17 Wyniki analizy probabilistycznej w wariancie z RSS.



Ryc. 18 Wyniki analizy probabilistycznej w wariancie bez RSS.



Tab. 28. Zestawienie wyników analizy dla wariantu najbardziej prawdopodobnego (perspektywa NFZ) - aktualizacja.

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Koszt leków [zł]				
Sparsentan	■	■	■	■
Losartan potasowy	■	■	■	■
Koszt diagnostyki i monitorowania w programie lekowym [zł]				
Sparsentan	■	■	■	■
Losartan potasowy	■	■	■	■
Koszt monitorowania poza PL [zł]				
Sparsentan	■	■	■	■
Losartan potasowy	■	■	■	■
Koszt hospitalizacji związanej z CKD [zł]				
Sparsentan	■	■	■	■
Losartan potasowy	■	■	■	■
Koszt zdarzeń niepożądanych [zł]				
Sparsentan	■	■	■	■
Losartan potasowy	■	■	■	■
Koszty sumaryczne [zł]	■	■	■	■
Scenariusz nowy				
Koszt leków [zł]				
Sparsentan	■	■	■	■
Losartan potasowy	■	■	■	■
Koszt diagnostyki i monitorowania w programie lekowym [zł]				
Sparsentan	■	■	■	■
Losartan potasowy	■	■	■	■
Koszt monitorowania poza PL [zł]				
Sparsentan	■	■	■	■
Losartan potasowy	■	■	■	■
Koszt hospitalizacji związanej z CKD [zł]				
Sparsentan	■	■	■	■
Losartan potasowy	■	■	■	■
Koszt zdarzeń niepożądanych [zł]				
Sparsentan	■	■	■	■
Losartan potasowy	■	■	■	■
Koszty sumaryczne [zł]	■	■	■	■
Koszty inkrementalne				
Koszt leków [zł]				

Sparsentan				
Losartan potasowy				
Koszt diagnostyki i monitorowania w programie lekowym [zł]				
Sparsentan				
Losartan potasowy				
Koszt monitorowania poza PL [zł]				
Sparsentan				
Losartan potasowy				
Koszt hospitalizacji związanej z CKD [zł]				
Sparsentan				
Losartan potasowy				
Koszt zdarzeń niepożądanych [zł]				
Sparsentan				
Losartan potasowy				
Koszty sumaryczne [zł]	11 546 215,50	47 896 387,55		

Tab. 29. Zestawienie wyników analizy dla wariantu najbardziej prawdopodobnego (perspektywa wspólna) - aktualizacja.

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Koszt leków [zł]				
Sparsentan				
Losartan potasowy				
Koszt diagnostyki i monitorowania w programie lekowym [zł]				
Sparsentan				
Losartan potasowy				
Koszt monitorowania poza PL [zł]				
Sparsentan				
Losartan potasowy				
Koszt hospitalizacji związanej z CKD [zł]				
Sparsentan				
Losartan potasowy				
Koszt zdarzeń niepożądanych [zł]				
Sparsentan				
Losartan potasowy				
Koszty sumaryczne [zł]				
Scenariusz nowy				
Koszt leków [zł]				
Sparsentan				

Losartan potasowy				
Koszt diagnostyki i monitorowania w programie lekowym [zł]				
Sparsentan				
Losartan potasowy				
Koszt monitorowania poza PL [zł]				
Sparsentan				
Losartan potasowy				
Koszt hospitalizacji związanej z CKD [zł]				
Sparsentan				
Losartan potasowy				
Koszt zdarzeń niepożądanych [zł]				
Sparsentan				
Losartan potasowy				
Koszty sumaryczne [zł]				
Koszty inkrementalne				
Koszt leków [zł]				
Sparsentan				
Losartan potasowy				
SGLT2i*				
Koszt diagnostyki i monitorowania w programie lekowym [zł]				
Sparsentan				
Losartan potasowy				
Koszt monitorowania poza PL [zł]				
Sparsentan				
Losartan potasowy				
Koszt hospitalizacji związanej z CKD [zł]				
Sparsentan				
Losartan potasowy				
Koszt zdarzeń niepożądanych [zł]				
Sparsentan				
Losartan potasowy				
Koszty sumaryczne [zł]	11 544 929,78	47 891 018,07		

Tab. 30. Zestawienie wyników analizy dla wariantu minimalnego (perspektywa NFZ) - aktualizacja.

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Koszt leków [zł]				
Sparsentan				

Losartan potasowy				
Koszt diagnostyki i monitorowania w programie lekowym [zł]				
Sparsentan				
Losartan potasowy				
Koszt monitorowania poza PL [zł]				
Sparsentan				
Losartan potasowy				
Koszt hospitalizacji związanej z CKD [zł]				
Sparsentan				
Losartan potasowy				
Koszt zdarzeń niepożądanych [zł]				
Sparsentan				
Losartan potasowy				
Koszty sumaryczne [zł]				
Scenariusz nowy				
Koszt leków [zł]				
Sparsentan				
Losartan potasowy				
Koszt diagnostyki i monitorowania w programie lekowym [zł]				
Sparsentan				
Losartan potasowy				
Koszt monitorowania poza PL [zł]				
Sparsentan				
Losartan potasowy				
Koszt hospitalizacji związanej z CKD [zł]				
Sparsentan				
Losartan potasowy				
Koszt zdarzeń niepożądanych [zł]				
Sparsentan				
Losartan potasowy				
Koszty sumaryczne [zł]				
Koszty inkrementalne				
Koszt leków [zł]				
Sparsentan				
Losartan potasowy				
Koszt diagnostyki i monitorowania w programie lekowym [zł]				
Sparsentan				
Losartan potasowy				
Koszt monitorowania poza PL [zł]				

Sparsentan				
Losartan potasowy				
Koszt hospitalizacji związanej z CKD [zł]				
Sparsentan				
Losartan potasowy				
Koszt zdarzeń niepożądanych [zł]				
Sparsentan				
Losartan potasowy				
Koszty sumaryczne [zł]	8 716 708,15	36 264 938,43		

Tab. 31. Zestawienie wyników analizy dla wariantu minimalnego (perspektywa wspólna) - aktualizacja.

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Koszt leków [zł]				
Sparsentan				
Losartan potasowy				
Koszt diagnostyki i monitorowania w programie lekowym [zł]				
Sparsentan				
Losartan potasowy				
Koszt monitorowania poza PL [zł]				
Sparsentan				
Losartan potasowy				
Koszt hospitalizacji związanej z CKD [zł]				
Sparsentan				
Losartan potasowy				
Koszt zdarzeń niepożądanych [zł]				
Sparsentan				
Losartan potasowy				
Koszty sumaryczne [zł]				
Scenariusz nowy				
Koszt leków [zł]				
Sparsentan				
Losartan potasowy				
Koszt diagnostyki i monitorowania w programie lekowym [zł]				
Sparsentan				
Losartan potasowy				
Koszt monitorowania poza PL [zł]				
Sparsentan				

Losartan potasowy	■	■	■	■
Koszt hospitalizacji związanej z CKD [zł]				
Sparsentan	■	■	■	■
Losartan potasowy	■	■	■	■
Koszt zdarzeń niepożądanych [zł]				
Sparsentan	■	■	■	■
Losartan potasowy	■	■	■	■
Koszty sumaryczne [zł]	■	■	■	■
Koszty inkrementalne				
Koszt leków [zł]				
Sparsentan	■	■	■	■
Losartan potasowy	■	■	■	■
Koszt diagnostyki i monitorowania w programie lekowym [zł]				
Sparsentan	■	■	■	■
Losartan potasowy	■	■	■	■
Koszt monitorowania poza PL [zł]				
Sparsentan	■	■	■	■
Losartan potasowy	■	■	■	■
Koszt hospitalizacji związanej z CKD [zł]				
Sparsentan	■	■	■	■
Losartan potasowy	■	■	■	■
Koszt zdarzeń niepożądanych [zł]				
Sparsentan	■	■	■	■
Losartan potasowy	■	■	■	■
Koszty sumaryczne [zł]	8 715 737,50	36 260 872,96	■	■

Tab. 32. Zestawienie wyników analizy dla wariantu maksymalnego (perspektywa NFZ) - aktualizacja.

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Koszt leków [zł]				
Sparsentan	■	■	■	■
Losartan potasowy	■	■	■	■
Koszt diagnostyki i monitorowania w programie lekowym [zł]				
Sparsentan	■	■	■	■
Losartan potasowy	■	■	■	■
Koszt monitorowania poza PL [zł]				
Sparsentan	■	■	■	■
Losartan potasowy	■	■	■	■

Koszt hospitalizacji związanej z CKD [zł]				
Sparsentan	■	■	■	■
Losartan potasowy	■	■	■	■
Koszt zdarzeń niepożądanych [zł]				
Sparsentan	■	■	■	■
Losartan potasowy	■	■	■	■
Koszty sumaryczne [zł]	■	■	■	■
Scenariusz nowy				
Koszt leków [zł]				
Sparsentan	■	■	■	■
Losartan potasowy	■	■	■	■
Koszt diagnostyki i monitorowania w programie lekowym [zł]				
Sparsentan	■	■	■	■
Losartan potasowy	■	■	■	■
Koszt monitorowania poza PL [zł]				
Sparsentan	■	■	■	■
Losartan potasowy	■	■	■	■
Koszt hospitalizacji związanej z CKD [zł]				
Sparsentan	■	■	■	■
Losartan potasowy	■	■	■	■
Koszt zdarzeń niepożądanych [zł]				
Sparsentan	■	■	■	■
Losartan potasowy	■	■	■	■
Koszty sumaryczne [zł]	■	■	■	■
Koszty inkrementalne				
Koszt leków [zł]				
Sparsentan	■	■	■	■
Losartan potasowy	■	■	■	■
Koszt diagnostyki i monitorowania w programie lekowym [zł]				
Sparsentan	■	■	■	■
Losartan potasowy	■	■	■	■
Koszt monitorowania poza PL [zł]				
Sparsentan	■	■	■	■
Losartan potasowy	■	■	■	■
Koszt hospitalizacji związanej z CKD [zł]				
Sparsentan	■	■	■	■
Losartan potasowy	■	■	■	■
Koszt zdarzeń niepożądanych [zł]				
Sparsentan	■	■	■	■

Losartan potasowy				
Koszty sumaryczne [zł]	16 201 211,48	66 824 954,85		

Tab. 33. Zestawienie wyników analizy dla wariantu maksymalnego (perspektywa wspólna) - aktualizacja.

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Koszt leków [zł]				
Sparsentan				
Losartan potasowy				
Koszt diagnostyki i monitorowania w programie lekowym [zł]				
Sparsentan				
Losartan potasowy				
Koszt monitorowania poza PL [zł]				
Sparsentan				
Losartan potasowy				
Koszt hospitalizacji związanej z CKD [zł]				
Sparsentan				
Losartan potasowy				
Koszt zdarzeń niepożądanych [zł]				
Sparsentan				
Losartan potasowy				
Koszty sumaryczne [zł]				
Scenariusz nowy				
Koszt leków [zł]				
Sparsentan				
Losartan potasowy				
Koszt diagnostyki i monitorowania w programie lekowym [zł]				
Sparsentan				
Losartan potasowy				
Koszt monitorowania poza PL [zł]				
Sparsentan				
Losartan potasowy				
Koszt hospitalizacji związanej z CKD [zł]				
Sparsentan				
Losartan potasowy				
Koszt zdarzeń niepożądanych [zł]				
Sparsentan				
Losartan potasowy				

Koszty sumaryczne [zł]				
Koszty inkrementalne				
Koszt leków [zł]				
Sparsentan				
Losartan potasowy				
Koszt diagnostyki i monitorowania w programie lekowym [zł]				
Sparsentan				
Losartan potasowy				
Koszt monitorowania poza PL [zł]				
Sparsentan				
Losartan potasowy				
Koszt hospitalizacji związanej z CKD [zł]				
Sparsentan				
Losartan potasowy				
Koszt zdarzeń niepożądanych [zł]				
Sparsentan				
Losartan potasowy				
Koszty sumaryczne [zł]	16 199 407,40	66 817 463,17		

Tab. 34. Wyniki analizy wrażliwości - prognozowane dodatkowe obciążenia budżetowe w horyzoncie 2 lat z perspektywy NFZ - aktualizacja.

Scenariusz analizy	I rok (zł)	Zmiana vs. scenariusz podstawowy	II rok (zł)	Zmiana vs. scenariusz podstawowy
Scenariusz podstawowy				
A		Spadek wydatków o 0,08%		Spadek wydatków o 0,08%
B		Spadek wydatków o 1,17%		Spadek wydatków o 1,17%
C		Brak wpływu na wydatki inkrementalne		Brak wpływu na wydatki inkrementalne

* Scenariusz A obejmował założenie dawkowania losartanu potasowego w dawce 100 mg raz na dobę, scenariusz B - przyjęcie intensywności dawkowania sparsentanu i losartanu na poziomie , natomiast scenariusz C - uwzględnienie jednoczesnego stosowania inhibitorów SGLT2.

Tab. 35. Wyniki analizy wrażliwości - prognozowane dodatkowe obciążenia budżetowe w horyzoncie 2 lat z perspektywy wspólnej - aktualizacja.

Scenariusz analizy*	I rok (zł)	Zmiana vs. scenariusz podstawowy	II rok (zł)	Zmiana vs. scenariusz podstawowy
Scenariusz podstawowy	██████████		██████████	
A	██████████	Spadek wydatków o 0,09%	██████████	Spadek wydatków o 0,09%
B	██████████	Spadek wydatków o 1,17%	██████████	Spadek wydatków o 1,17%
C	██████████	Brak wpływu na wydatki inkrementalne	██████████	Brak wpływu na wydatki inkrementalne

* Scenariusz A obejmował założenie dawkowania losartanu potasowego w dawce 100 mg raz na dobę, scenariusz B - przyjęcie intensywności dawkowania sparsentanu i losartanu na poziomie ██████████, natomiast scenariusz C - uwzględnienie jednoczesnego stosowania inhibitorów SGLT2.

Uwaga 8.

„Proszę też rozważyć aktualizację oceny ryzyka błędu systematycznego badań randomizowanych z wykorzystaniem aktualnego narzędzia Cochrane RoB 2 (wraz z adekwatnymi załącznikami ww. oceny), gdyż zastosowane w przedłożonej analizie klinicznej kryteria odpowiadają wcześniejszej wersji narzędzia (RoB 1).”

Odpowiedź:

W odpowiedzi na powyższą uwagę zdecydowano się przedstawić ocenę randomizowanych badań włączonych do analizy klinicznej z wykorzystaniem narzędzia Cochrane RoB 2. Formularz oceny ryzyka błędu systematycznego wg skali RoB 2 został przedstawiony w aneksie 1.4.

Przy użyciu narzędzia RoB 2 ocena jakości badań dokonywana jest w zakresie poszczególnych punktów końcowych. RoB 2 składa się z zestawu 5 domen oceny ryzyka błędu systematycznego, a każda z nich koncentruje się na różnych aspektach projektowania i prowadzenia badań oraz sposobu raportowania wyników. W narzędziu RoB 2 uwzględniono następujące domeny:

- domena 1 – proces randomizacji,
- domena 2 – odchylenia od zaplanowanych interwencji,
- domena 3 – brakujące dane wynikowe,
- domena 4 – pomiar efektu,
- domena 5 – selekcja raportowania wyników.

W celu oceny ryzyka błędu systematycznego zidentyfikowanych i włączonych do niniejszej analizy badań, w pierwszej kolejności wybrano punkty końcowe, które będą podlegać ocenie. Zgodnie z dostępnymi danymi oraz zaleceniami przedstawionymi w podręczniku *Cochrane*, aby za pomocą RoB 2 oceniać główne punkty końcowe, w ramach niniejszej oceny jakości zidentyfikowanych RCT uwzględniono najistotniejsze z punktu widzenia jednostki chorobowej punkty końcowe.

Dla badania PROTECT (NCT03762850) wybrano:

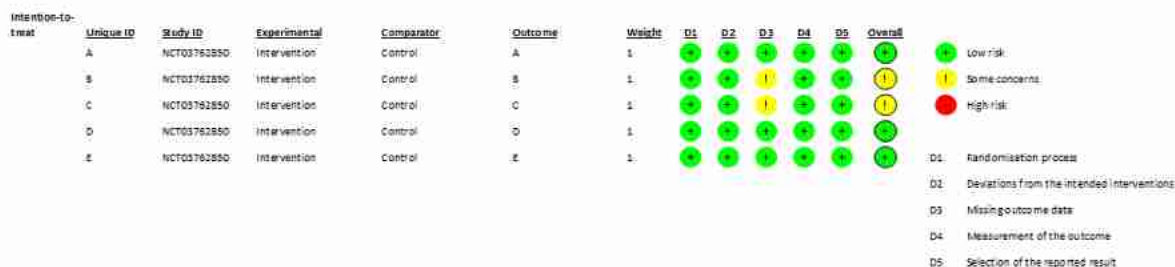
- A. zmiana w stosunku białko/kreatynina w moczu (ang. *urine prote-in/creatinine*, UP/C) w stosunku do wartości wyjściowej,
- B. zmiana wskaźnika filtracji kłębuszkowej (eGFR) mierzona nachyleniem krzywej (ang. *slope*),
- C. średnia zmiana w stosunku do wartości wyjściowej eGFR i wybranych zmiennych białkomoczu w czasie,
- D. odsetek pacjentów osiągających potwierdzone 40% zmniejszenie eGFR, ESKD lub zgon,
- E. zdarzenia niepożądane (AE),

z kolei dla badania RENAAL (NCT00308347) wybrano:

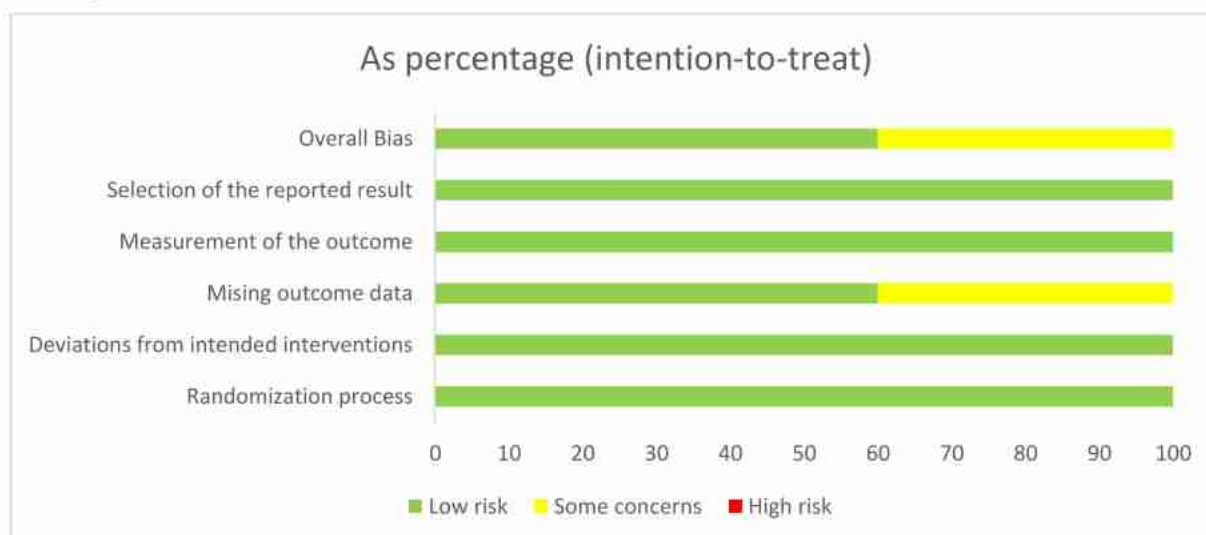
- A. czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia z złożonego punktu końcowego, obejmującego podwojenie stężenia kreatyniny w surowicy, schyłkową niewydolność nerek lub zgon,
- B. złożony punkt końcowy obejmujący zawał mięśnia sercowego, udar mózgu, pierwszą hospitalizację z powodu niewydolności serca lub niestabilnej dławicy piersiowej, rewaskularyzację wieńcową lub obwodową lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych,
- C. zdarzenia niepożądane (AE).

Całkowite ryzyko błędu systematycznego w badaniu PROTECT oceniono jako „*some concerns*”, tj. posiadające pewne zastrzeżenia (Ryc. 19, Ryc. 20). Wynikało to głównie z brakujących danych dla ocenianych w czasie parametrów, w szczególności eGFR *slope* oraz średniej zmiany eGFR i parametrów białkomoczu. Pozostałe domeny oceny ryzyka błędu systematycznego oceniono jako niskiego ryzyka.

Ryc. 19. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg narzędzia RoB2 Cochrane - badanie PROTECT.



Ryc. 20. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg narzędzia RoB 2 Cochrane, procentowo - badanie PROTECT.



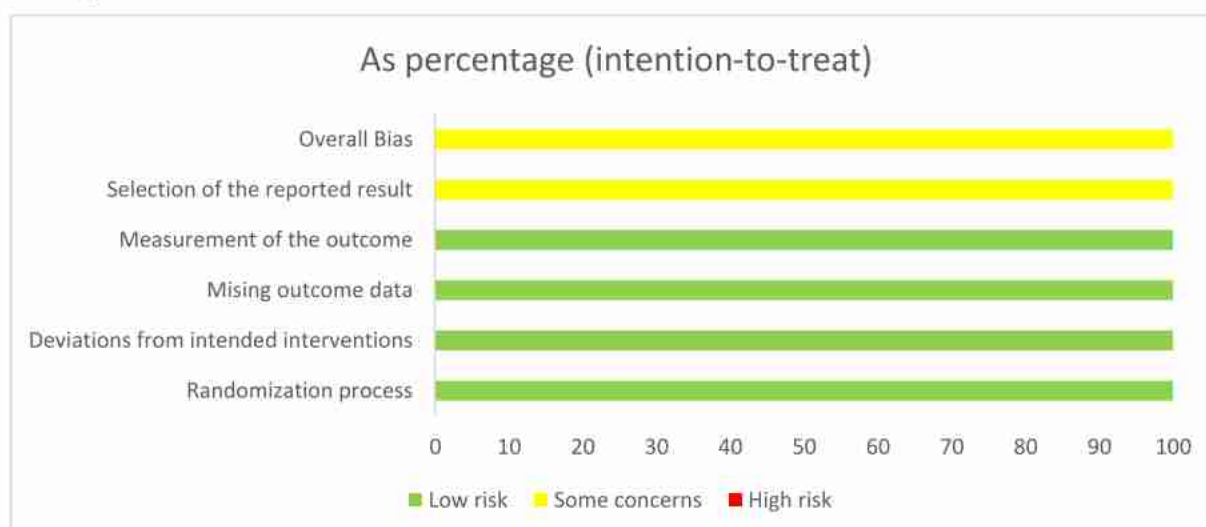
Całkowite ryzyko błędu systematycznego w badaniu RENAAL oceniono jako „*some concerns*”, tj. posiadające pewne zastrzeżenia (Ryc. 21, Ryc. 22). Wynikało to głównie z braku pełnej informacji dotyczącej planu analizy statystycznej, w szczególności braku dostępnego SAP

i protokołu, co ograniczało możliwość jednoznacznej oceny selekcji raportowanych wyników. Pozostałe domeny oceny ryzyka błędu systematycznego oceniono jako niskiego ryzyka.

Ryc. 21. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg narzędzia RoB2 Cochrane - badanie RENAAL.



Ryc. 22. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg narzędzia RoB 2 Cochrane, procentowo - badanie RENAAL.



Uwaga 9.

„Analitycy Agencji zwracają uwagę, że zaproponowanie cen zakładających stały koszt za tabletkę może prowadzić do ustalenia limitu finansowania znacznie poniżej tego kosztu. Wnioskodawca zakłada, że wysokość limitu finansowania będzie równa cenie hurtowej dla obu opakowań, de facto przyjmując jako podstawę limitu opakowanie 200 mg. Podstawą limitu będzie jednak prawdopodobnie opakowanie 400 mg, ze znacznie niższą ceną za DDD wnioskowanego leku.”

Odpowiedź:

Przyjęte w ramach analiz założenie odzwierciedla proponowaną politykę cenową Wnioskodawcy, zgodnie z którą cena obu opakowań pozostaje na tym samym poziomie, niezależnie od mocy tabletek (200 mg i 400 mg).

Założenie to uwzględnia schemat dawkowania, zgodnie z którym 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 leczenia. W celu dostosowania dawki początkowej 200 mg raz na dobę do dawki podtrzymującej 400 mg raz na dobę, dostępne są tabletki powlekane 200 mg i 400 mg umożliwiające osiągnięcie dawki podtrzymującej (ChPL Filspari®).

Dawki 200 mg i 400 mg nie stanowią alternatywnych, konkurujących wobec siebie opcji terapeutycznych, między którymi wybiera lekarz w zależności od profilu pacjenta. Zgodnie z ChPL, każdy pacjent rozpoczynający terapię sparsentanem przechodzi przez dawkę 200 mg, a następnie, co do zasady, przez dawkę 400 mg. Oba opakowania leku są niezbędne każdemu pacjentowi, sekwencyjnie, w ramach jednego, zdefiniowanego w ChPL algorytmu leczenia.

Zgodnie z obowiązującym Obwieszczeniem MZ z dnia 17 czerwca 2026 roku, na liście B odnaleziono 22 substancje czynne, dla których wysokość limitu finansowania jest taka sama, niezależnie od mocy leku. Wśród zidentyfikowanych substancji czynnych znajdują się: abemacyklib (Verzenios®), alirokumab (Praluent®), apalutamid (Erleada®), avaprytynib (Ayvakyt®), barycystynib (Olumiant®), binimetynib (Mektovi®), kabozantynib (Cabometyx®), dupilumab (Dupixent®), erdafitynib (Balversa®), iwakaftor + lumakaftor (Orkambi®), iwakaftor + tezakaftor (Symkevi®), iwakaftor + tezakaftor + eleksakaftor (Kaftrio®), lazertynib (Lazcluze®), lomitapid (Lojuxta®), mawakamten (Camzyos®), momelotynib (Omjjara®), niraparyb + abirateron (Akeega®), olaparyb (Lynparza®), pemigatynib (Pemazyre®), ponatynib (Iclusig®), rukaparyb (Rubraca®), wosorytyd (Voxzogo®) (Obwieszczenie MZ).

Spośród wyżej wymienionych substancji czynnych warto omówić przykład lomitapidu (Lojuxta®) stosowanego w leczeniu homozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej. Lomitapid jest zarejestrowany w Unii Europejskiej w czterech mocach - 2, 5, 10, 20 mg. Zgodnie z ChPL Lojuxta®, leczenie dorosłych pacjentów rozpoczyna się od dawki 5 mg raz na dobę, po czym dawkę zwiększa się stopniowo, w zależności od stężenia cholesterolu pochodzącego z lipoprotein o małej gęstości oraz akceptowalnego poziomu bezpieczeństwa i tolerancji produktu leczniczego przez pacjenta, do 10 mg, a następnie, w odstępach minimum 4 tygodni, do 20 mg, 40 mg i do maksymalnej zalecanej dawki 60 mg (ChPL Lojuxta®). Mechanizm dawkowania jest więc analogiczny do sparsentanu: obowiązkowa,

zależna od tolerancji eskalacja dawki w ramach jednego algorytmu leczenia, obejmująca w praktyce zmianę mocy leku u tego samego pacjenta. W Polsce refundacją objęto trzy spośród zarejestrowanych mocy leku Lojuxta® - 5, 10 i 20 mg, funkcjonujące w monoproduktowej grupie limitowej. Dla wszystkich trzech refundowanych mocy, cena zbytu oraz wysokość limitu finansowania są identyczne, mimo że opakowanie 20 mg zawiera czterokrotnie więcej substancji czynnej niż opakowanie 5 mg.

W związku z powyższym zastosowanie jednakowej ceny obu opakowań leku Filspari® odzwierciedla sposób stosowania leku w praktyce klinicznej i nie uzależnia kosztu terapii od etapu leczenia.

Aneks

1.1 Kryteria Cook’a

Tab. 36. Ocena opracowań wtórnych wg kryteriów Cook’a (Cook 1997).

Kryteria Cook’a	Kim 2025
Sprecyzowane pytanie badawcze:	Tak
Przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania:	Tak
Predefiniowane kryteria włączania i wykluczania dla badań klinicznych:	Nie*
Krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy:	Tak
Ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badań:	Tak
Podsumowanie (ocena systematyczności przeglądu, konieczne spełnienie co najmniej 4 spośród 5 wskazanych powyżej kryteriów)	4/5
*Przedstawiono wyłącznie kryteria włączenia.	

1.2 Skala AMSTAR 2

Tab. 37. Arkusz oceny badania wg skali AMSTAR 2 (AMSTAR 2).

Ocena jakości badań wtórnych	Kim 2025
1. Czy pytania badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierały elementy PICO? Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie. Dla odpowiedzi „Tak” pytania i kryteria powinny zawierać: • populację, • interwencję, • komparator, • efekty zdrowotne, • ramy czasowe - opcjonalnie (jeśli ma to kluczowe znaczenie dla określenia prawdopodobieństwa, że badanie dostarczy odpowiednich wyników klinicznych np. efekt interwencji spodziewany jest dopiero po kilku latach).	Tak
2. Czy raport z przeglądu zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody przeglądu zostały określone przed przeprowadzeniem przeglądu i czy raport uzasadniał jakiegokolwiek znaczące odstępstwa od protokołu? Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie. Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy twierdzą, że mają pisemny protokół lub wytyczne, które zawierają wszystkie następujące punkty: • zapytania, • strategię wyszukiwania, • kryteria włączenia/wyłączenia, • ocena ryzyka błędu. Dla odpowiedzi „Tak” powinno być wszystko co dla odpowiedzi „Częściowo tak” oraz protokół powinien być zarejestrowany i powinien również określić: • plan meta-analizy/syntezy, jeśli dotyczy, oraz	Nie

Ocena jakości badań wtórnych	Kim 2025
- plan badania przyczyn heterogeniczności, - uzasadnienia wszelkich odchyłeń od protokołu.	
3. Czy autorzy przeglądu wyjaśnili kryteria wyboru typów badań klinicznych? Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie. Dla odpowiedzi „Tak” przegląd powinien zawierać jedno z następujących: - wyjaśnienie dla włączania jedynie randomizowanych badań kontrolnych, - wyjaśnienie dla włączania jedynie nierandomizowanych badań, - wyjaśnienie dla włączenia zarówno randomizowanych jak i nierandomizowanych badań.	Tak
4. Czy autorzy przeglądu korzystali z kompleksowej strategii wyszukiwania literatury? Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie. Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy powinni: - przeszukać co najmniej dwie bazy danych (odpowiednich dla pytania badawczego), - przedstawić słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania, - uzasadnić ograniczenia (np. język). Dla odpowiedzi „Tak” autorzy powinni również: - przeszukać listę referencji/bibliografię włączonych badań, - przeszukać rejestry badań, - skonsultować się/zawrzeć opinię ekspertów w danej dziedzinie, - w stosownych przypadkach wyszukać tzw. „szarą literaturę”, - przeprowadzić wyszukiwanie w ciągu poprzedzających 24 miesiące od ukończenia opracowania	Częściowo tak
5. Czy selekcja badań została powtórzona? Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie. Dla odpowiedzi „Tak” jedno z poniższych: - co najmniej dwóch niezależnych badaczy zgodziło się co do wyboru badań włączonych i osiągnięto konsensus, lub - dwóch badaczy wybrało próbę odpowiednich badań i osiągnięto dobre porozumienie (co najmniej 80%), a reszta badań została wybrana przez jednego badacza.	Tak
6. Czy ekstrakcja danych została powtórzona? Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie. Dla odpowiedzi „Tak” jedno z poniższych: - co najmniej dwóch badaczy osiągnęło konsensus co do danych do ekstrahowania z włączonych badań, lub - dwóch badaczy ekstrahowało dane z próby odpowiednich badań i osiągnięto dobre porozumienie (co najmniej 80%), a reszta została ekstrahowana przez jednego badacza.	Tak
7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę wykluczonych badań i uzasadnili wykluczenia? Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie. Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy powinni podać listę wszystkich potencjalnie istotnych badań, które przeczytano w pełnym tekście, ale zostały wykluczone z przeglądu. Dla odpowiedzi „Tak” autorzy powinni również uzasadnić wyłączenie z przeglądu każdego potencjalnie istotnego badania.	Nie
8. Czy autorzy przeglądu opisali włączone badania wystarczająco szczegółowo? Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie. Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy powinni opisać wszystkie następujące punkty: - populacje, - interwencje, - komparatory,	Tak

Ocena jakości badań wtórnych	Kim 2025
• efekty zdrowotne, • projekty badań. Dla odpowiedzi „Tak” autorzy powinni także: • szczegółowo opisać populację, • szczegółowo opisać interwencje oraz komparator (włączając dawki, jeśli dotyczy), • opisać warunki badania, • zawrzeć ramy czasowe dla dalszych działań (follow-up).	
9. Czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka błędu w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu? Badania kliniczne z randomizacją. Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie, Zawiera tylko nierandomizowane badania. Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy ocenili ryzyko błędu wynikające z: • nieukrytej alokacji oraz • braku zaślepienia pacjentów i badaczy przy ocenianiu wyników (niepotrzebne dla obiektywnych efektów takich jak śmierć). Dla odpowiedzi „Tak” autorzy ocenili także ryzyko błędu wynikające z: • sekwencja alokacji, która nie była prawdziwie losowa, oraz • selekcji raportowanego wyniku spośród wielu pomiarów dla danego parametru lub analiz tylko określonego parametru. Nierandomizowane badania. Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie, Zawiera tylko randomizowane badania. Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy ocenili ryzyko błędu wynikające z: • czynników zakłócających oraz • błędów selekcji. Dla odpowiedzi „Tak” autorzy ocenili także ryzyko błędu wynikające z: • metod stosowanych do ustalenia ekspozycji i efektów zdrowotnych, oraz • selekcji raportowanego wyniku spośród wielu pomiarów dla danego parametru lub analiz tylko określonego parametru.	Tak
10. Czy autorzy przeglądu opisali źródła finansowania badań włączonych do przeglądu? Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie. Dla odpowiedzi „Tak” autorzy muszą opisać źródła finansowania poszczególnych badań uwzględnionych w przeglądzie. Uwaga: Opis, że autorzy przeglądu szukali tych informacji w badaniach, ale nie zostały one opisane przez autorów badań również kwalifikuje się jako odpowiedź „Tak”.	Nie
11. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednie metody statystyczne zestawienia wyników? Badania kliniczne z randomizacją. Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono meta-analizy. Dla odpowiedzi „Tak” autorzy uzasadnili połączenie danych w meta-analizie, oraz: • stosowali odpowiednią technikę ważoną do łączenia wyników badań i dostosowywali ją do heterogeniczności, o ile jest obecna, oraz • badali przyczyny heterogeniczności. Nierandomizowane badania. Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono meta-analizy. Dla odpowiedzi „Tak” autorzy uzasadnili połączenie danych w meta-analizie, oraz:	Tak

Ocena jakości badań wtórnych	Kim 2025
• stosowali odpowiednią technikę ważoną do łączenia wyników badań i dostosowywali ją do heterogeniczności, o ile jest obecna, oraz • statystycznie połączyli efekty oszacowane z nierandomizowanych badań, które zostały skorygowane o czynniki zakłócające, zamiast łączenia surowych danych lub w uzasadniony sposób połączyli surowe dane, gdy skorygowane oszacowania efektów nie były dostępne, oraz osobno raportowali podsumowanie wyników dla badań randomizowanych i nierandomizowanych, jeśli oba typy badań zostały uwzględnione w przeglądzie.	
12. Jeżeli przeprowadzono meta-analizę, czy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ ryzyka błędy w poszczególnych badaniach na wyniki metaanalizy lub inne syntezy dowodów? Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono meta-analizy. Dla odpowiedzi „Tak” autorzy: • wzięli pod uwagę tylko badania z randomizacją o niewielkim ryzyku błędu lub • jeśli łączna ocena została oparta na badaniach randomizowanych i/lub nierandomizowanych przy zmiennym ryzyku błędu, autorzy wykonali analizy w celu zbadania możliwego wpływu ryzyka błędu na sumaryczne oszacowanie wyniku.	Nie
13. Czy autorzy przeglądu uwzględniają ryzyko błędu w poszczególnych badaniach podczas interpretowania/omawiania wyników przeglądu? Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie. Dla odpowiedzi „Tak” autorzy: • wzięli pod uwagę tylko badania z randomizacją o niewielkim ryzyku błędu lub • jeśli w przeglądzie uwzględniono badania randomizowane o umiarkowanym lub wysokim ryzyku błędu lub badania nierandomizowane, autorzy omówili prawdopodobny wpływ ryzyka błędu na wyniki.	Nie
14. Czy autorzy przeglądu przedstawili wystarczające wyjaśnienia i dyskusję na temat jakiegokolwiek heterogeniczności zaobserwowanej w wynikach przeglądu? Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie. Dla odpowiedzi „Tak”: • nie było znaczącej heterogeniczności w wynikach lub • jeśli występowała heterogeniczność, autorzy przeprowadzili badanie źródeł wszelkich heterogeniczności w wynikach i omówili jej wpływ na wyniki przeglądu.	Tak
15. Jeżeli przeprowadzono syntezę ilościową, czy autorzy przeglądu przeprowadzili odpowiednie badanie dotyczące błędu publikacji (błąd typu „małe badanie”) i omówili jego prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu? Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono meta-analizy. Dla odpowiedzi „Tak” autorzy przeprowadzili testy graficzne lub statystyczne dotyczące błędu publikacji i omówili prawdopodobieństwo i wielkość wpływu błędu publikacji.	Nie
16. Czy autorzy przeglądu zgłosili potencjalne źródła konfliktu interesów, w tym wszelkie źródła finansowania, z których otrzymali środki na przeprowadzenie przeglądu? Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie. Dla odpowiedzi „Tak” autorzy: • nie zgłosili żadnego konfliktu interesów lub • autorzy opisali swoje źródła finansowania i sposób zarządzania potencjalnymi konfliktami interesów.	Tak
Interpretacja wyniku: Oceny poszczególnych pozycji nie powinny być łączone w celu uzyskania ogólnego wyniku. Użytkownicy powinni rozważyć potencjalny wpływ nieodpowiedniej oceny dla każdej pozycji. Proponowany schemat interpretacji zakłada identyfikację słabych punktów w krytycznych oraz niekrytycznych domenach. Schemat ma charakter jedynie doradczy i użytkownicy powinni decydować które elementy są najważniejsze dla rozpatrywanego przeglądu. Krytyczne domeny AMSTAR 2: • Protokół zarejestrowany przed rozpoczęciem przeglądu (pozycja 2)	Krytycznie niska

Ocena jakości badań wtórnych	Kim 2025
- Adekwatność wyszukiwania literatury (pozycja 4) - Uzasadnienie wykluczenia poszczególnych badań (pozycja 7) - Ryzyko błędu poszczególnych badań włączonych do przeglądu (pozycja 9) - Adekwatność metod meta-analitycznych (pozycja 11) - Uwzględnienie ryzyka błędu podczas interpretacji wyników przeglądu (punkt 13) - Ocena obecności i prawdopodobnego wpływu błędu publikacji (pozycja 15) Ocena ogólna przeglądu: - Wysoka - brak lub jeden słaby punkt w niekrytycznej domenie: systematyczny przegląd zapewnia dokładność i obszerne podsumowanie wyników dostępnych badań. - Umiarkowana - więcej niż jeden słaby punkt w niekrytycznej domenie*: przegląd systematyczny ma więcej niż jedną słabość, ale brak krytycznych wad. Może dostarczyć dokładnego podsumowania wyników dostępnych badań, które zostały uwzględnione w przeglądzie. - Niska - jedna wada krytyczna z niekrytycznymi słabościami lub bez nich: przegląd ma krytyczną wadę i może nie dostarczać dokładnego i wyczerpującego podsumowania dostępnych badań dotyczących danego problemu. - Krytycznie niska - więcej niż jedna wada krytyczna z niekrytycznymi słabościami lub bez nich: przegląd zawiera więcej niż jedną wadę krytyczną i niezapewnia dokładnego i wyczerpującego podsumowania dostępnych badań. * Wiele niekrytycznych słabych punktów może zmniejszyć ocenę przeglądu z umiarkowanej na niską.	

1.3 Skala NICE dla badań jednoramiennych

Tab. 38. Ocena jakości badań jednoramiennych wg skali NICE (skala NICE).

Pytanie	Schanz 2026
1. Czy badanie było prowadzone w więcej niż jednym ośrodku?	Tak
2. Czy hipoteza badawcza/cel badania jest jasno opisany?	Tak
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów są sprecyzowane?	Tak
4. Czy zostały jasno zdefiniowane punkty końcowe?	Tak
5. Czy dane były gromadzone w sposób prospektywny?	Nie
6. Czy w opisie badania znajduje się stwierdzenie, że pacjenci byli włączani kolejno?	Nie
7. Czy opisano jasno wyniki badania?	Tak
8. Czy wyniki przedstawiono w podziale na podgrupy pacjentów (np. wg stopnia zaawansowania choroby, charakterystyk pacjentów, innych czynników)?	Tak
Podsumowanie wyników (za każdą odpowiedź twierdzącą przyznaje się 1 punkt, maksymalna liczba punktów wynosi 8)	6/8

1.4 Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB 2)

Poniżej zamieszczono formularz oceny ryzyka błędu systematycznego wg skali *Risk of Bias 2* (RoB 2) zalecanej przez *Cochrane Collaboration* (Cochrane Handbook 2024).

Tab. 39. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg skali RoB 2.

Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu (RoB 2)
Referencja

Projekt badania	- Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych - Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych - Badanie typu <i>cross-over</i> (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją	
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje zdefiniowane są następująco:		
Interwencja		
Komparator		
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu:		
Odpowiedź		
Określ oceniany wynik liczbowy: W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy np. RR i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.		
Odpowiedź		
Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?	- do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia) - do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dotyczących interwencji (efekt zgodny z protokołem)	
Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie: (przynajmniej jedno musi być sprawdzone)	- stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem - niepowodzenie przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy - nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania	
Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)	- artykuł(y) w czasopiśmie zawierający(e) wyniki badań - protokół badania - plan analizy statystycznej (SAP) - zapis rejestru badań niekomercyjnych (np. zapis Clinicaltrials.gov) - rekord z rejestru badań firmy (np. zapis w rejestrze badań klinicznych GSK, GSK Clinical Study Register) - „szara literatura” (np. nieopublikowane prace) - abstrakty konferencyjne dotyczące badania - dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku) - wniosek do komisji etyki badań - podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePORTER lub Research Councils UK Gateway to Research) - osobista komunikacja z badaczem - osobista komunikacja ze sponsorem	
Pytania sygnalizujące dla poszczególnych domen narzędzie RoB 2		
Pytanie sygnalizujące	Komentarz	Możliwe odpowiedzi (T/PT/PN/N/BI)
Domena 1: Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?		T/PT/PN/N/BI
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajniona do czasu, aż		T/PT/PN/N/BI

uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?		
1.3. Czy różnice w parametrach wyjściowych pacjentów pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?		T/PT/PN/N/BI
Ocena ryzyka błędu		Niskie/Wysokie/Pewne zastrzeżenia
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z procesu randomizacji		ND/Faworyzuje eksperyment/Faworyzuje komparator/W kierunku zera/Z dala od zera/Nieprzewidywalny
Domena 2: Ryzyko błędu systematycznego wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?		T/PT/PN/N/BI
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, którą z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?		T/PT/PN/N/BI
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy występowały odstępstwa wynikające z stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?		ND/T/PT/PN/N/BI
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?		ND/T/PT/PN/N/BI
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?		ND/T/PT/PN/N/BI
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?		T/PT/PN/N/BI
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wynik) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?		ND/T/PT/PN/N/BI
Ocena ryzyka błędu		Niskie/Wysokie/Pewne zastrzeżenia
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z odstępstw od przypisanych interwencji?		ND/Faworyzuje eksperyment/Faworyzuje komparator/W kierunku zera/Z dala od zera/Nieprzewidywalny
Domena 3: Brakujące dane o wynikach		

3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?		T/PT/PN/N/BI
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?		ND/T/PT/PN/N/BI
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?		ND/T/PT/PN/N/BI
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI: Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?		ND/T/PT/PN/N/BI
Ocena ryzyka błędu		Niskie/Wysokie/Pewne zastrzeżenia
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z braku danych o wynikach?		ND/Faworyzuje eksperyment/Faworyzuje komparator/W kierunku zera/Z dala od zera/Nieprzewidywalny
Domena 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była niewłaściwa?		T/PT/PN/N/BI
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego mogła się różnić między grupami?		T/PT/PN/N/BI
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI: Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?		ND/T/PT/PN/N/BI
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI: Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymał uczestnik badania?		ND/T/PT/PN/N/BI
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/BI: Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?		ND/T/PT/PN/N/BI
Ocena ryzyka błędu		Niskie/Wysokie/Pewne zastrzeżenia
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z pomiaru punktu końcowego?		ND/Faworyzuje eksperyment/Faworyzuje komparator/W kierunku zera/Z dala od zera/Nieprzewidywalny
Domena 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z		T/PT/PN/N/BI

określonym pierwotnym planem analizy zanim dostępne były niezaślepiione dane?		
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...		
5.2. ... wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?		T/PT/PN/N/BI
5.3. ... wielu możliwych analiz danych?		T/PT/PN/N/BI
Ocena ryzyka błędu		Niskie/Wysokie/Pewne zastrzeżenia
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego ze względu na selekcję raportowanego wyniku?		ND/Faworyzuje eksperyment/Faworyzuje komparator/W kierunku zera/Z dala od zera/Nieprzewidywalny
Ogólne ryzyko błędu systematycznego		
Ocena ryzyka błędu		Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia
Opcjonalnie: Jak jest przewidywane ogólne ryzyko błędu systematycznego?		ND/Faworyzuje eksperyment/Faworyzuje komparator/W kierunku zera/Z dala od zera/Nieprzewidywalny

Oznaczenia: T - tak; PT - prawdopodobnie tak; N - nie; PN - prawdopodobnie nie; BI - brak informacji; ND - nie dotyczy. Ocena ryzyka błędu systematycznego: Odpowiedzi podkreślone na zielono są potencjalnymi znacznikami niskiego ryzyka stronniczości, a odpowiedzi na czerwono są potencjalnymi znacznikami ryzyka stronniczości. W przypadku, gdy pytania odnoszą się jedynie do drogowskazów do innych pytań, nie stosuje się formatowania.

Oceny ryzyka błędu systematycznego dla badania PROTECT (NCT03762850) dokonano z wykorzystaniem narzędzia RoB 2 opracowanego przez Cochrane Collaboration i dostępnego na stronie internetowej Cochrane (formularz oceny przedstawiono powyżej). Ocenę przeprowadzono odrębnie dla następujących punktów końcowych:

- A. zmiana w stosunku białko/kreatynina w moczu (ang. *urine prote-in/creatinine*, UP/C) w stosunku do wartości wyjściowej,
- B. zmiana wskaźnika filtracji kłębuszkowej (eGFR) mierzona nachyleniem krzywej (ang. *slope*),
- C. średnia zmiana w stosunku do wartości wyjściowej eGFR i wybranych zmiennych białkomoczu w czasie,
- D. odsetek pacjentów osiągających potwierdzone 40% zmniejszenie eGFR, ESKD lub zgon,
- E. zdarzenia niepożądane (AE),

Dla każdego z punktów końcowych oceniono wszystkie domeny przewidziane w narzędziu RoB 2, wraz z odpowiednimi pytaniami pomocniczymi. Wyniki oceny badania PROTECT wygenerowane z wykorzystaniem arkusza kalkulacyjnego RoB 2 przedstawiono poniżej (Ryc. 23-Ryc. 27).

Ryc. 23. Szczegółowe wyniki z zakresu oceny ryzyka błędu systematycznego dla badań dot. interwencji wnioskowanej - zmiana w stosunku białko/kreatynina w moczu (ang. *urine prote-in/creatinine*, UP/C) w stosunku do wartości wyjściowej.

Unique ID	A	Study ID	NCT03782850	Assessor	
Ref or Label	Rovin 2023, Heerspink 2023	Aim	assignment to intervention (the 'intention-to-treat' effect)		
Experimental	Sparsentan	Comparator	irbesartan	Source	Journal article(s), Trial protocol, Statistical analysis plan (SAP)
Outcome	Zmiana w stosunku białko/kreatynina w moczu w stosunku do wartości wyjściowej	Results	GMR=0,59 (95%CI: 0,51; 0,68), p<0,001	Weight	1
Domain	Signalling question		Response		Comments
Bias arising from the randomization process	1.1 Was the allocation sequence random?		Y		Pacjenci byli randomizowani w stosunku 1:1 z wykorzystaniem centralnego systemu randomizacji (RT, ze stratyfikacją m.in. według eGFR i białkomoczu.
	1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?		Y		Badanie było podwójnie zaślepienie, a przydział był dokonywany przez system randomizacji.
	1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?		N		Charakterystyki wyjściowe grup były porównywalne.
	Risk of bias judgement		Low		
Bias due to deviations from intended interventions	2.1 Were participants aware of their assigned intervention during the trial?		N		Badanie było podwójnie zaślepienie (obejmowało uczestników i badaczy).
	2.2 Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?		N		
	2.3 If Y/YP/N to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the experimental context?		NA		
	2.4 If Y/YP to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome?		NA		
	2.5 If Y/YP/N to 2.4: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?		NA		
	2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?		Y		Analiza była prowadzona zgodnie z randomizacją.
	2.7 If N/YP/N to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomized?		NA		
Bias due to missing outcome data	Risk of bias judgement		Low		
	3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?		PY		Dla głównego punktu końcowego ocenianego w 38. tygodniu dostępność danych była wysoka, nie ma informacji wskazujących na znaczny brak danych dla tego punktu czasowego. Dla sparsentanu brakuje danych dla 1,5% (3/202) pacjentów, a dla irbesantanu 5,4% (11/202). Łączny ubytek z obserwacji jest znikomy i nie przekracza standardowych progów ostrożnościowych (zwykle <10-20%).
	3.2 If N/YP/N to 3.1: Is there evidence that result was not biased by missing outcome data?		NA		
	3.3 If N/YP to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?		NA		
Bias in measurement of the outcome	3.4 If Y/YP/N to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?		NA		
	Risk of bias judgement		Low		
	4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?		N		UP/C oceniano na podstawie pomiarów białka i kreatyniny w moczu.
	4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?		N		Zastosowano ten sam sposób oceny w obu grupach.
Bias in selection of the reported result	4.3 Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?		N		Badanie zaślepienie.
	4.4 If Y/YP/N to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?		NA		
	4.5 If Y/YP/N to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?		NA		
Bias in selection of the reported result	Risk of bias judgement		Low		
	5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis?		Y		UP/C (stosunek białka do kreatyniny w moczu) w 38. tygodniu był z góry zdefiniowanym pierwotnym punktem końcowym.
	5.2 ... multiple eligible outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?		N		Nie ma przesłanek, że wybrano konkretny pomiar UP/C na podstawie wyników. Główny punkt czasowy był określony w planie badania.
	5.3 ... multiple eligible analyses of the data?		N		Nie ma dowodów na wybór raportowanej analizy UP/C na podstawie uzyskanych wyników.
Overall bias	Risk of bias judgement		Low		

Ryc. 24. Szczegółowe wyniki z zakresu oceny ryzyka błędu systematycznego dla badań dot. interwencji wnioskowanej - zmiana wskaźnika filtracji kłębuszkowej (eGFR) mierzona nachyleniem krzywej (ang. *slope*).

Unique ID	B	Study ID	NCT03762850	Assessor	
Ref or Label	Rev'n 2023	Aim	assignment to intervention (the 'intention-to-treat' effect)		
Experimental	Sparsentan	Comparator	Irbesartan	Source	Journal article(s); Trial protocol; Statistical analysis plan (SAP)
Outcome	Zmiana eGFR mierzona nachyleniem krzywej	Results	Różnica = 1,1 (95%CI: 0,1; 2,1); p=0,037	Weight	1
Domain	Signalling question		Response	Comments	
Bias arising from the randomization process	1.1 Was the allocation sequence random?		Y	Pacjenci byli randomizowani w stosunku 1:1 z wykorzystaniem centralnego systemu randomizacji/IRT, ze stratyfikacją m.in. według eGFR i białkomoczu.	
	1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?		Y	Badanie było podwójnie zaślepię, a przydział był dokonywany przez system randomizacji.	
	1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?		N	Charakterystyki wyjściowe grup były porównywalne.	
	Risk of bias judgement		Low		
Bias due to deviations from intended interventions	2.1 Were participants aware of their assigned intervention during the trial?		N	Badanie było podwójnie zaślepię (obejmowało uczestników i badaczy).	
	2.2 Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?		N		
	2.3 If Y/PP/NH to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the experimental context?		NA		
	2.4 If Y/PP to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome?		NA		
	2.5 If Y/PP/NH to 2.4: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?		NA		
	2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?		Y	Analiza była prowadzona zgodnie z randomizacją.	
	2.7 If N/PP/NH to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the results) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomized?		NA		
	Risk of bias judgement		Low		
Bias due to missing outcome data	3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?		N	W 110. tygodniu dane eGFR były dostępne dla 138/202 (68,3%) pacjentów w grupie irbesartanu i 159/202 (78,7%) w grupie sparsentanu.	
	3.2 If N/PP/NH to 3.1: Is there evidence that result was not biased by missing outcome data?		py	eGFR slope był estymowany na podstawie wielokrotnych pomiarów, a zastosowane metody statystyczne pozwalały wykorzystać dostępne dane. Wykonano również analizy wrażliwości.	
	3.3 If N/PP to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?		NA		
	3.4 If Y/PP/NH to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?		NA		
	Risk of bias judgement		Some concerns		
Bias in measurement of the outcome	4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?		N	Zastosowano prawidłowe metody pomiaru punktu końcowego.	
	4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?		N	Zastosowano ten sam sposób oceny w obu grupach.	
	4.3 Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?		N	Badanie zaślepię.	
	4.4 If Y/PP/NH to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?		NA		
	4.5 If Y/PP/NH to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?		NA		
	Risk of bias judgement		Low		
Bias in selection of the reported result	5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis?		Y	eGFR slope w okresie 110 tygodni po rozpoczęciu randomizowanej terapii był z góry zdefiniowanym kluczowym drugorzędowym punktem końcowym.	
	5.2 ... multiple eligible outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?		N	Mimo wielu pomiarów eGFR, analizowany okres był z góry określony: chronic slope 0-110 tyg; oraz total slope day 1-110 tyg. Nie ma dowodów, że 110. tydzień wybrano na podstawie wyników.	
	5.3 ... multiple eligible analyses of the data?		N	W badaniu wykonywano pomiary eGFR w wielu punktach czasowych, jednak okres obserwacji dla analizowanego eGFR slope był określony a priori. Nie ma dowodów, że wybór 110. tygodnia spośród dostępnych punktów czasowych został dokonany na podstawie uzyskanych wyników.	
	Risk of bias judgement		Low		
Overall bias	Risk of bias judgement		Some concerns		

Ryc. 25. Szczegółowe wyniki z zakresu oceny ryzyka błędu systematycznego dla badań dot. interwencji wnioskowanej - średnia zmiana w stosunku do wartości wyjściowej eGFR i wybranych zmiennych białkomoczu w czasie.

Unique ID	C	Study ID	NCT03762650	Assessor	
Ref or Label	Roivn 2023	Aim	assignment to intervention (the 'intention-to-treat' effect)		
Experimental	Sparsentan	Comparator	irbesartan	Source	Journal article(s), Trial protocol, Statistical analysis plan (SAP)
Outcome	Średnia zmiana w stosunku do wartości wyjściowej eGFR i wybranych zmiennych białkomoczu w czasie	Results	do 6 tyg. różnica = 0,4 (95%CI: -1,0; 1,7); do 110 tyg. różnica = 3,7 (95%CI: 1,5; 6,0); do 114 tyg. różnica = 2,9 (95%CI: 0,5; 5,3)	Weight	1
Domain	Signalling question		Response		Comments
Bias arising from the randomization process	1.1 Was the allocation sequence random?		Y		Pacjenci byli randomizowani w stosunku 1:1 z wykorzystaniem centralnego systemu randomizacji/IRT, ze stratyfikacją m.in. według eGFR i białkomoczu.
	1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?		Y		Badanie było podwójnie zaślepienie, a przydział był dokonywany przez system randomizacji.
	1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?		N		Charakterystyki wyjściowe grup były porównywalne.
	Risk of bias judgement		Low		
Bias due to deviations from intended interventions	2.1 Were participants aware of their assigned intervention during the trial?		N		Badanie było podwójnie zaślepienie (obejmowało uczestników i badaczy)
	2.2 Were centers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?		N		
	2.3 If Y/PP/N to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the experimental context?		NA		
	2.4 If Y/PP to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome?		NA		
	2.5 If Y/PP/N to 2.4: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?		NA		
	2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?		Y		Analiza była prowadzona zgodnie z randomizacją.
	2.7 If N/PP/N to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomized?		NA		
Bias due to missing outcome data	3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?		N		W 110. tygodniu dane eGFR były dostępne dla 138/202 (68,3%) pacjentów w grupie irbesartanu i 159/202 (78,7%) w grupie sparsentanu.
	3.2 If N/PP/N to 3.1, is there evidence that result was not biased by missing outcome data?		Py		W planie analizy przewidziano odpowiednie metody statystyczne i analizy wrażliwości.
	3.3 If N/PP to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?		NA		
	3.4 If Y/PP/N to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?		NA		
	Risk of bias judgement		Some concerns		
Bias in measurement of the outcome	4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?		N		Zastosowano prawidłowe metody pomiaru punktu końcowego.
	4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?		N		Zastosowano ten sam sposób oceny w obu grupach.
	4.3 Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?		N		Badanie zaślepienie.
	4.4 If Y/PP/N to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?		NA		
	4.5 If Y/PP/N to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?		NA		
Bias in selection of the reported result	5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unfinalized outcome data were available for analysis?		Y		Średnia zmiana w stosunku do wartości wyjściowej eGFR i wybranych parametrów białkomoczu w czasie był z góry zdefiniowanymi drugorzędowymi punktami końcowymi.
	5.2 ... multiple eligible outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?		N		Wielokrotne punkty czasowe były wcześniej zaplanowane. Nie ma dowodów, że punkty czasowe wybrano na podstawie wyników.
	5.3 ... multiple eligible analyses of the data?		N		SAP przewidywał analizę w czasie i analizy wrażliwości. Nie ma dowodów, że konkretną analizę wybrano post hoc ze względu na korzystny wynik.
	Risk of bias judgement		Low		
Overall bias	Risk of bias judgement		Some concerns		

Ryc. 26. Szczegółowe wyniki z zakresu oceny ryzyka błędu systematycznego dla badań dot. interwencji wnioskowanej - odsetek pacjentów osiągających potwierdzone 40% zmniejszenie eGFR, ESKD lub zgon.

Unique ID	D	Study ID	NCT03762850	Assessor	
Ref or Label	Roviv 2023	Aim	assignment to intervention (the 'intention-to-treat' effect)		
Experimental	Sparsentan	Comparator	irbesartan	Source	Journal article(s); Trial protocol; Statistical analysis plan (SAP)
Outcome	Odsetek pacjentów osiągających potwierdzone 40% zmniejszenie eGFR, ESKD lub zgon	Results	RR = 0,7 (95%CI: 0,4; 1,2)	Weight	1
Domain	Signalling question		Response		Comments
Bias arising from the randomization process	1.1 Was the allocation sequence random?		Y		Pacjenci byli randomizowani w stosunku 1:1 z wykorzystaniem centralnego systemu randomizacji (RT, ze stratyfikacją m.in. według eGFR i białkomoczu).
	1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?		Y		Badanie było podwójnie zaślepienie, a przydział był dokonywany przez system randomizacji.
	1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?		N		Charakterystyki wyjściowe grup były porównywalne.
	Risk of bias judgement		Low		
Bias due to deviations from intended interventions	2.1 Were participants aware of their assigned intervention during the trial?		N		Badanie było podwójnie zaślepienie (obejmowało uczestników i badaczy).
	2.2 Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?		N		
	2.3 If Y/N/P/N to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the experimental context?		NA		
	2.4 If Y/N/P/N to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome?		NA		
	2.5 If Y/N/P/N to 2.4: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?		NA		
	2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?		Y		Analiza była prowadzona zgodnie z randomizacją.
	2.7 If Y/N/P/N to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomized?		NA		
Bias due to missing outcome data	Risk of bias judgement		Low		
	3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?		Y		Dla punktu końcowego typu czas do wystąpienia zdarzenia pacjenci, u których nie odnotowano zdarzenia, byli prawidłowo uwzględniani jako osoby bez zdarzenia (obserwacje cenzorowane). Nie należy traktować ich jako brakujące dane wynikowe (ang. missing outcome).
	3.2 If Y/N/P/N to 3.1: Is there evidence that result was not biased by missing outcome data?		NA		
	3.3 If Y/N/P/N to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?		NA		
Bias in measurement of the outcome	3.4 If Y/N/P/N to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?		NA		
	Risk of bias judgement		Low		
	4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?		N		Zastosowano prawidłowe metody pomiaru punktu końcowego.
	4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?		N		Zastosowano ten sam sposób oceny w obu grupach.
	4.3 Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?		N		Badanie zaślepienie.
Bias in selection of the reported result	4.4 If Y/N/P/N to 4.3: Could assessors of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?		NA		
	4.5 If Y/N/P/N to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?		NA		
	Risk of bias judgement		Low		
	5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unfunded outcome data were available for analysis?		Y		Złożony punkt końcowy był z góry zdefiniowanym drugorzędowym punktem końcowym.
Overall bias	5.2 ... multiple eligible outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?		N		Złożony punkt końcowy był zdefiniowany. Nie ma dowodów na wybór konkretnej definicji/terminu czasowej na podstawie wyników.
	5.3 ... multiple eligible analyses of the data?		N		Nie ma dowodów na wybór sposobu analizy spośród wielu możliwych analiz na podstawie uzyskanych wyników.
	Risk of bias judgement		Low		
Overall bias		Risk of bias judgement		Low	

Ryc. 27. Szczegółowe wyniki z zakresu oceny ryzyka błędu systematycznego dla badań dot. interwencji wnioskowanej - zdarzenia niepożądane AE.

Unique ID	E	Study ID	NCT03762850	Assessor	
Ref or Label	Ro'vin 2023	Aim	assignment to intervention (the 'intention-to-treat' effect)		
Experimental	Sparsentan	Comparator	irbesartan	Source	Journal article(s); Trial protocol; Statistical analysis plan (SAP)
Outcome	Zdarzenia niepożądane	Results	RR = 1,12 (95%CI: 1,02; 1,22); p=0,013	Weight	1
Domain	Signalling question	Response	Comments		
Bias arising from the randomization process	1.1 Was the allocation sequence random?	Y	Pacjenci byli randomizowani w stosunku 1:1 z wykorzystaniem centralnego systemu randomizacji/RT, ze stratyfikacją m.in. według eGFR i białkomoczu.		
	1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?	Y	Badanie było podwójnie zaślepienie, a przydział był dokonywany przez system randomizacji.		
	1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?	N	Charakterystyki wyjściowe grup były porównywalne.		
	Risk of bias judgement	Low			
Bias due to deviations from intended interventions	2.1 Were participants aware of their assigned intervention during the trial?	N	Badanie było podwójnie zaślepienie (obejmowało uczestników i badaczy).		
	2.2 Were clinicians and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?	N			
	2.3 If Y/PP/N to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the experimental context?	NA			
	2.4 If Y/PP to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome?	NA			
	2.5 If Y/PP/N to 2.4: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?	NA			
	2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?	Y	Analiza była prowadzona zgodnie z randomizacją, a pacjenci po odstawieniu leczenia mogli pozostać w obserwacji.		
	2.7 If N/PP/N to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomized?	NA			
	Risk of bias judgement	Low			
Bias due to missing outcome data	3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?	Y	Dane dotyczące bezpieczeństwa były zbierane u pacjentów w populacji safety. Brak informacji o znaczącej niekompletności danych AE.		
	3.2 If N/PP/N to 3.1: Is there evidence that result was not biased by missing outcome data?	NA			
	3.3 If N/PP to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?	NA			
	3.4 If Y/PP/N to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?	NA			
	Risk of bias judgement	Low			
Bias in measurement of the outcome	4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	N	AE były systematycznie zbierane i klasyfikowane według standardowego systemu MedDRA.		
	4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?	N	Zastosowano ten sam sposób oceny w obu grupach.		
	4.3 Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	N	Badanie zaślepienie.		
	4.4 If Y/PP/N to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?	NA			
	4.5 If Y/PP/N to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?	NA			
	Risk of bias judgement	Low			
Bias in selection of the reported result	5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unfinalized outcome data were available for analysis?	Y	Zdarzenia niepożądane zostały wcześniej zdefiniowane i stanowiły element oceny bezpieczeństwa.		
	5.2 ... multiple eligible outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?	N	Nie ma przesłanek, że wybrano konkretny punkt czasowy lub kategorię AE na podstawie korzystności wyniku.		
	5.3 ... multiple eligible analyses of the data?	N	Nie ma dowodów, że spośród wielu możliwych analiz AE wybrano raportowaną analizę na podstawie wyników.		
	Risk of bias judgement	Low			
Overall bias	Risk of bias judgement	Low			

Oceny ryzyka błędu systematycznego dla badania RENAAL (NCT00308347) dokonano z wykorzystaniem narzędzia RoB 2 opracowanego przez Cochrane Collaboration i dostępnego na stronie internetowej Cochrane (formularz oceny przedstawiono powyżej). Ocenę przeprowadzono odrębnie dla następujących punktów końcowych:

- czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia z złożonego punktu końcowego, obejmującego podwojenie stężenia kreatyniny w surowicy, schyłkową niewydolność nerek lub zgon,
- złożony punkt końcowy obejmujący zawał mięśnia sercowego, udar mózgu, pierwszą hospitalizację z powodu niewydolności serca lub niestabilnej dławicy piersiowej, rewaskularyzację wieńcową lub obwodową lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych,
- zdarzenia niepożądane (AE).

Dla każdego z punktów końcowych oceniono wszystkie domeny przewidziane w narzędziu RoB 2, wraz z odpowiednimi pytaniami pomocniczymi. Wyniki oceny badania RENAAL wygenerowane z wykorzystaniem arkusza kalkulacyjnego RoB 2 przedstawiono poniżej (Ryc. 28-Ryc. 30).

Ryc. 28. Szczegółowe wyniki z zakresu oceny ryzyka błędu systematycznego dla badań dot. komparatora - czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia z złożonego punktu końcowego, obejmującego podwojenie stężenia kreatyniny w surowicy, schyłkową niewydolność nerek lub zgon.

Unique ID	A	Study ID	NCT00308347	Assessor	
Ref or Label	Brenner 2000, Brenner 2001	Aim	assignment to intervention (the intention-to-treat effect)		
Experimental	Losartan potasu	Comparator	Placebo	Source	Journal article(s)
Outcome	Czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia złożonego punktu końcowego, obejmującego podwojenie stężenia kreatyniny w surowicy, schyłkową niewydolność nerek lub zgon	Results	RR=16 (95%CI: 2, 28; p=0.02)	Weight	1
Domain	Signalling question		Response		
Bias arising from the randomization process	1.1 Was the allocation sequence random?		Y	Pacjentów randomizowano przy użyciu komputerowo wygenerowanego hamonogramu, w stosunku 1:1, ze stratyfikacją według wyjściowego poziomu albuminurii.	
	1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?		PY	Wiadomo, że zastosowano komputerowo wygenerowany hamonogram randomizacji. Brakowało jednak informacji czy hamonogram był kontrolowany przez niezależny system lub jakie metody zostały zastosowane w celu ukrycia kodu randomizacji.	
	1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?		N	Charakterystyki wyjściowe obu grup były podobne.	
	Risk of bias judgement		Low		
Bias due to deviations from intended interventions	2.1 Were participants aware of their assigned intervention during the trial?		N	Bateria było podwójnie zaslepiena.	
	2.2 Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?		N		
	2.3 If Y/PY/N to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the experimental context?		NA		
	2.4 If Y/PY to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome?		NA		
	2.5 If Y/PY/N to 2.4: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?		NA		
	2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?		Y	Analiza była prowadzona zgodnie z randomizacją.	
	2.7 If N/PY/N to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomized?		NA		
Bias due to missing outcome data	3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?		Y	Status dotyczący kluczowych składowych punktu końcowego był znany u prawie wszystkich pacjentów - 3 pacjentów z grupy losartanu nie udało się skontaktować w zakresie dializy, transplantacji i zgonu.	
	3.2 If N/PY/N to 3.1: Is there evidence that result was not biased by missing outcome data?		NA		
	3.3 If N/PY to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?		NA		
	3.4 If Y/PY/N to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?		NA		
	Risk of bias judgement		Low		
Bias in measurement of the outcome	4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?		N	Zastosowano prawidłowe metody pomiaru punktu końcowego.	
	4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?		N	Wszystkie potencjalne punkty końcowe oceniał niezależny komitet według ustalonych kryteriów. Zastosowano ten sam sposób oceny w obu grupach.	
	4.3 Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?		N	Niezależny komitet był zaslepiiony na przydział leczenia.	
	4.4 If Y/PY/N to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?		NA		
	4.5 If Y/PY/N to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?		NA		
	Risk of bias judgement		Low		
Bias in selection of the reported result	5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis?		N	Pierwszorządowy punkt końcowy i główne założenia analizy zostały określone a priori, ale nie określono SAP-u ani innego dokumentu pozwalającego na potwierdzenie momentu finalizacji pełnego planu analizy względem odświeżenia danych.	
	5.2 ... multiple eligible outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?		N	Nie ma przesłanek, że spośród różnych definicji lub punktów czasowych wybrano raportowany wynik na podstawie rezultatów.	
	5.3 ... multiple eligible analyses of the data?		N	Nie ma dowodów, że spośród wielu możliwych analiz wybrano konkretną analizę pierwszorządowego punktu końcowego na podstawie uzyskanych wyników.	
	Risk of bias judgement		Some concerns		
Overall bias	Risk of bias judgement		Some concerns		

Ryc. 29. Szczegółowe wyniki z zakresu oceny ryzyka błędu systematycznego dla badań dot. komparatora - złożony punkt końcowy obejmujący zawał mięśnia sercowego, udar mózgu, pierwszą hospitalizację z powodu niewydolności serca lub niestabilnej dławicy piersiowej, rewaskularyzację wieńcową lub obwodową lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych.

Unique ID	B	Study ID	NCT00308347	Assessor	
Ref or Label	Brenner 2000, Brenner 2001	Aim	assignment to intervention (the intention-to-treat effect)		
Experimental	Losartan placebo	Comparator	Placebo	Source	Journal article(s)
Outcome	Złożony punkt końcowy obejmujący zawał mięśnia sercowego, udar mózgu, pierwszą hospitalizację z powodu niewydolności serca lub niestabilnej dławicy piersiowej, rewaskularyzację wieńcową lub obwodową lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych	Results	RR=10 (95%CI: 0.01, 0.26)	Weight	1
Domain	Signalling question		Response		Comments
Bias arising from the randomization process	1.1 Was the allocation sequence random?		Y		Pacjentów randomizowano przy użyciu komputerowo wygenerowanego hamonogramu, w stosunku 1:1, ze stratyfikacją według wyjściowego poziomu albuminurii.
	1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?		NY		Wiedomo, że zastosowano komputerowo wygenerowany hamonogram randomizacji. Brakuje jednak informacji czy hamonogram był kontrolowany przez niezależny system lub jakie metody zostały zastosowane w celu użycia kodu randomizacji.
	1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?		N		Czynniki ryzyka wyjściowe obu grup były podobne.
	Risk of bias judgement		Low		
Bias due to deviations from intended interventions	2.1 Were participants aware of their assigned intervention during the trial?		N		Badanie było podwójnie zaslepięte.
	2.2 Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?		N		
	2.3. If Y/PY/N to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the experimental context?		NA		
	2.4. If Y/PY to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome?		NA		
	2.5. If Y/PY/N to 2.4: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?		NA		
	2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?		Y		Analiza była prowadzona zgodnie z randomizacją.
	2.7. If N/PY/N to 2.6: Was there potential for a substantial impact on the result of the failure to analyse participants in the group to which they were randomized?		NA		
Bias due to missing outcome data	3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?		NY		Dane dotyczące zdarzeń sercowo-naczyniowych były zbierane przez cały okres badania, ale publikacja nie przedstawia pełnego zestawienia kompletności danych dla każdej składowej złożonego punktu końcowego.
	3.2 If N/PY/N to 3.1: Is there evidence that result was not biased by missing outcome data?		NA		
	3.3 If N/PY/N to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?		NA		
	3.4 If Y/PY/N to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?		NA		
Bias in measurement of the outcome	4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?		N		Zastosowano prawidłowe metody pomiaru punktu końcowego.
	4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?		N		Te same kryteria oceny stosowano w obu grupach.
	4.3 Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?		N		Niezależny komitet był zaslepiiony na przykład leczenia.
	4.4 If Y/PY/N to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?		NA		
	4.5 If Y/PY/N to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?		NA		
	Risk of bias judgement		Low		
Bias in selection of the reported result	5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis?		NI		Punkt ten został wcześniej określony jako drugorzędowy punkt badania RENAAL, ale nie odnieśliśmy SAP-u ani innego dokumentu pozwalającego na potwierdzenie momentu finalizacji pełnego planu analizy względem odłączenia danych.
	5.2 ... multiple eligible outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?		N		Nie ma przesłanek, że spośród różnych definicji lub punktów czasowych wybrano najkorzystniejszy wynik na podstawie rezultatu.
	5.3 ... multiple eligible analyses of the data?		N		Nie ma dowodów na wybór konkretnej analizy na podstawie wyników.
	Risk of bias judgement		Some concerns		
Overall bias	Risk of bias judgement		Some concerns		

Ryc. 30. Szczegółowe wyniki z zakresu oceny ryzyka błędu systematycznego dla badań dot. komparatora - zdarzenia niepożądane (AE).

Unique ID	C	Study ID	NCT00308347	Assessor	
Ref or Label	Shahinfar 2002	Arm	assignment to intervention (the intention-to-treat effect)		
Experimental	Losartan potasu	Comparator	Placebo	Source	Journal article(s)
Outcome	Zdarzenia niepożądane	Results	losartan potasu 95,3%; placebo 95,7%	Weight	1
Domain	Signalling question		Response		Comments
Bias arising from the randomization process	1.1 Was the allocation sequence random?		Y		Pacjentów randomizowano przy użyciu komputerowo wygenerowanego hamonogramu, w stosunku 1:1, ze stratyfikacją według wyjściowego poziomu albuminu.
	1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?		Y		Wiedomo, że zastosowano komputerowo wygenerowany hamonogram randomizacji. Brakowało jednak informacji czy hamonogram był kontrolowany przez niezależny system lub jakie metody zostały zastosowane w celu ukrycia kodu randomizacji.
	1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?		N		Charakterystyki wyjściowe obu grup były podobne.
	Risk of bias judgement				
Bias due to deviations from intended interventions	2.1 Were participants aware of their assigned intervention during the trial?		N		
	2.2 Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?		N		Badanie było podwójnie zasłonięte.
	2.3 If Y/P/Y/N to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the experimental context?		NA		
	2.4 If Y/P/Y to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome?		NA		
	2.5 If Y/P/Y/N to 2.4: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?		NA		
	2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?		Y		Analiza była prowadzona zgodnie z randomizacją.
	2.7 If N/P/N to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomized?		NA		
	Risk of bias judgement		Low		
Bias due to missing outcome data	3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?		P/Y		AE były monitorowane w trakcie badania, ale nie mamy pełnego zestawienia kompletności danych bezpieczeństwa dla wszystkich randomizowanych pacjentów.
	3.2 If N/P/N to 3.1: Is there evidence that result was not biased by missing outcome data?		NA		
	3.3 If N/P/N to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?		NA		
	3.4 If Y/P/Y/N to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?		NA		
	Risk of bias judgement		Low		
Bias in measurement of the outcome	4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?		N		AE były systematycznie monitorowane i raportowane.
	4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?		N		Zastosowano ten sam sposób oceny w obu grupach.
	4.3 Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?		N		Niezależny komitet był zasłonięty na przydział leczenia.
	4.4 If Y/P/Y/N to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?		NA		
	4.5 If Y/P/Y/N to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?		NA		
	Risk of bias judgement		Low		
Bias in selection of the reported result	5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis?		N		Nie odróżniono SAP, więc nie można potwierdzić pełnego planu analiz bezpieczeństwa ani momentu jego finalizacji.
	5.2 ... multiple eligible outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?		N		Brak dowodów, że wybrano określone AE lub kategorię AE na podstawie uzyskanych wyników.
	5.3 ... multiple eligible analyses of the data?		N		Brak dowodów, że wybrano konkretną analizę bezpieczeństwa spośród wielu możliwych analiz na podstawie wyników.
	Risk of bias judgement		Some concerns		
Overall bias	Risk of bias judgement		Some concerns		

Bibliografia

- AMSTAR 2** http://amstar.ca/Amstar_Checklist.php [dostęp 24.07.2026 r.]
- Barratt 2026** Barratt J, Komers R, Moody S, Mercer A, Tesar V, Wadhwani S. WCN26-2146 PROTECT POST HOC ANALYSIS: EFFICACY OF SPARSENTAN VS IRBESARTAN IN PATIENTS WITH IgA NEPHROPATHY ≤ 12 MO VS >12 MO FROM KIDNEY BIOPSY. *Kidney international reports*. 2026;11(4).
- Brenner 2000** Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al. The losartan renal protection study--rationale, study design and baseline characteristics of RENAAL (Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan). *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2000;1(4):328-35.
- 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. *New England journal of medicine*. 2001;345(12):861-9.
- ChPL Filspari®** https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/filspari-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 29.07.2026].
- ChPL Irbesartan Zentiva®** https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/irbesartan-zentiva-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 04.08.2026].
- ChPL Lojuxta®** https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/lojuxta-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 03.08.2026].
- CIPM 2025** https://www.sanidad.gob.es/areas/farmacia/precios/comisionInteministeria/acuerdosNotasInformativas/docs/Acuerdos_CIPM_265.pdf [dostęp : 29.07.2026]
- CIPM 2026** https://www.sanidad.gob.es/areas/farmacia/precios/comisionInteministeria/acuerdosNotasInformativas/docs/Nota_informativa_CIPM_Febrero_2026.pdf
https://www.sanidad.gob.es/areas/farmacia/precios/comisionInteministeria/acuerdosNotasInformativas/docs/Acuerdos_CIPM_267.pdf
- Cochrane Handbook 2024** Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, et al. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.5: <https://www.cochrane.org/authors/handbooks-and-manuals/handbook/current> [dostęp: 31.07.2026]
- Cook 1997** Cook DJ, Greengold NL, Ellrodt AG, Weingarten SR. The Relation between Systematic Reviews and Practice Guidelines. *Ann Intern Med* 1997;127:210-6.
- Floege 2025** Floege J, Rizk D, Preciado P, Rovin B, Moody S, Geletka R, et al. Effects of sparsentan after maximized angiotensin receptor blocker (ARB) treatment in patients with IgA nephropathy (IgAN) in the PROTECT trial. *Nephrology dialysis transplantation*. 2025;40:i402-i3.
- Geng 2014** Geng DF, Sun WF, Yang L, En G, Wang JF. Antiproteinuric effect of angiotensin receptor blockers in normotensive patients with proteinuria: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2014;15(1):44-51.
- Heerspink 2023** Heerspink HJL, Radhakrishnan J, Alpers CE, et al; PROTECT Investigators. Sparsentan in patients with IgA nephropathy: a prespecified interim analysis from a randomised, double-blind, active-controlled clinical trial. *Lancet*. 2023 May 13;401(10388):1584-1594.
- Heerspink 2026** Heerspink HJ, Rovin BH, Komers R, Hendry B, Mercer A, Preciado P, et al. Association between Complete Proteinuria Remission and Kidney Function in the Phase 3 PROTECT Trial of Sparsentan in IgA Nephropathy. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2025; Publish Ahead of Print.
- Huo 2021** Huo Z, Ye H, Ye P, Xiao G, Zhang Z, Kong Y. Comparative efficacy of different renin angiotensin system blockade therapies in patients with IgA nephropathy: a Bayesian network meta-analysis of 17 RCTs. *PeerJ*. 2021;9:e11661. Published 2021 Jul 6.

KDIGO 2025	https://kdigo.org/wp-content/uploads/2024/08/KDIGO-2025-IgAN-IgAV-Guideline.pdf [dostęp: 04.08.2026].
Kim 2025	Kim D, Neuen BL, Perkovic V, Wong MG. Effects of Therapies on Proteinuria and eGFR in IgA Nephropathy. <i>Clinical Journal of the American Society of Nephrology</i> . 2025;20(12):1753-66.
Lv 2026	Lv T, Bao W, Chen S. Assessing the real-world safety of sparsentan for immunoglobulin A nephropathy: insights from a comprehensive analysis of FAERS database. <i>International Urology and Nephrology</i> . 2026.
Ngai 2025	Ngai C, Patel M, Kopiec A, Fu S, Hummel N. Matching-adjusted indirect comparison of kidney function in patients with immunoglobulin A nephropathy treated with nefecon or sparsentan. <i>J Comp Eff Res</i> . 2025 Dec;14(12):e250045
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 17 czerwca 2026 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2026 r. https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-17-czerwca-2026-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywnieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-lipca-2026-r [dostęp: 31.07.2026].
Roll 2025	Roll M, Hardt T, Gladbach A, Floege J. HTA306 Surrogate Endpoints in German Health Technology Assessment: post Hoc Analyses of the Phase III PROTECT Study Highlight the Efficacy of Sparsentan in Slowing Down the Loss of Kidney Function in IgAN Patients. <i>Value in health</i> . 2025;28(12):S466.
Rovin 2023	Rovin BH, Barratt J, Heerspink HJL, et al; DUPRO steering committee and PROTECT Investigators. Efficacy and safety of sparsentan versus irbesartan in patients with IgA nephropathy (PROTECT): 2-year results from a randomised, active-controlled, phase 3 trial. <i>Lancet</i> . 2023 Dec 2;402(10417):2077-2090.
Rozporządzenie MZ	Rozporządzenie z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20230002345 [dostęp: 04.08.2026].
Schanz 2026	Schanz M, Seikrit C, Hohenstein B, Zimmermann A, Kraft L, Schrickler S, et al. Long-term real-world evidence of sparsentan efficacy in patients with IgA nephropathy treated with SGLT2 inhibitors. <i>Clinical Kidney Journal</i> . 2026;19(7).
Shahinfar 2002	Shahinfar S, Dickson TZ, Ahmed T, et al. Losartan in patients with type 2 diabetes and proteinuria: observations from the RENAAL Study. <i>Kidney international Supplement</i> . 2002(82):S64-7.
SMC 2026	https://scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/sparsentan-filspari-full-smc2847/ [dostęp : 29.07.2026]
TLI 2025	Załącznik do Raportu oceny technologii o wysokiej innowacyjności w ramach Funduszu Medycznego na rok 2025. 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. Data ukończenia: 12.02.2025 r.