



Wniosek o objęcie refundacją leku
Filspari (sparsentan)
we wskazaniu
leczenie pierwotnej nefropatii immunoglobulinowej A
w ramach programu lekowego B.171 „Leczenie
pacjentów z pierwotną nefropatią IgA (ICD-10 N02.8)”

Analiza weryfikacyjna

OTAP.4131.6.2026

Data ukończenia: 19.08.2026 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Vifor France / CSL Behring sp. z o.o.)

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Vifor France / CSL Behring sp. z o.o. zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233 z późn. zm.), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907 z późn. zm.) i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Vifor France / CSL Behring sp. z o.o.

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy Astra Zeneca Pharma Poland sp. z o.o., Boehringer Ingelheim sp. z o.o., STADA Arzneimittel AG

Zakres wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233 z późn. zm.), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907 z późn. zm.) i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Astra Zeneca Pharma Poland sp. z o.o., Boehringer Ingelheim sp. z o.o., STADA Arzneimittel AG

Dane zakreślone **kolorem szarym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233 z późn. zm.), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907 z późn. zm.) i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Wykaz wybranych skrótów

ACEi	inhibitory konwertazy angiotensyny
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (adverse events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AKL	analiza kliniczna
APD	analiza problemu decyzyjnego
ARB	antagoniści receptora angiotensyny II
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
CCA	analiza konsekwencji kosztów (cost-consequence analysis)
CD	cena detaliczna
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (confidence interval)
CIMP	Comisión Interministerial de Precios de los Medicamentos y Productos Sanitarios
CUA	analiza użyteczności kosztów (cost-utility analysis)
CZN	cena zbytu netto
DDD	określona dawka dobową / dzienna dawka leku (defined daily dose)
EBM	medycyna oparta na dowodach (evidence-based medicine)
EFTA	Europejskie Stowarzyszenie Wolnego Handlu (European Free Trade Association)
eGFR	szacunkowa wartość przesączania kłębuszkowego
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
ESRD	schyłkowa niewydolność nerek
FAERS	bazie spontanicznych zgłoszeń działań niepożądanych wg FDA
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
G-Ba	Der Gemeinsamer Bundesausschuss
GKS	glikokortykosteroidy systemowe
GMR	wskaźnik geometryczna średnia najmniejszych kwadratów (geometric least square mean ratio)
HAS	Haute Autorité de Santé
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
ICER	inkrementalny współczynnik efektywności kosztów
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost-utility ratio)
IgA	immunoglobuliny A
IgAN	nefropatia immunoglobulinowa A
KDIGO	Kidney Disease: Improving Renal Outcome
KK	Konsultant Krajowy/a
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
KW	Konsultant Wojewódzki/a
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2025, poz. 750)
MCID	minimalna klinicznie istotna różnica
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health Excellence
PChN	przewlekła choroba nerek
PLN	polski złoty
PO	poziom odpłatności
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)

PTN	Polskie Towarzystwo Nefrologiczne
RAASi	inhibitory systemu renina-angiotensyna-aldosteron
RASi	inhibitory systemu renina-angiotensyna
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 11 kwietnia 2022 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz.U. 2022 poz. 836)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. 2023 poz. 2345)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
RWE	skuteczność praktyczna (real-world evidence)
SAEs	ciężkie zdarzenia niepożądane (serious adverse effects)
SGLT2i	inhibitory kotransportera sodowo-glukozowego typu 2
SMC	Scottish Medicines Consortium
SoC	leczenie standardowe
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
UCZ	urzędowa cena zbytu
UPCR	stosunek stężenia białka do stężenia kreatyniny w moczu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2025 poz. 907 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2024 poz. 146, z późn. zm.)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	5
1. Informacje o wniosku	7
2. Kluczowe informacje i wnioski	8
3. Problem decyzyjny	13
3.1. Technologia wnioskowana	13
3.2. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	14
3.3. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	17
4. Ocena analizy klinicznej	18
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	18
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	18
4.1.1.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	20
4.1.1.2. Ocena badań	23
4.1.1.3. Ocena syntezy wyników	24
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	26
4.2.1. Wyniki analizy skuteczności klinicznej sparsentanu	26
4.2.1.1. Sparsentan vs losartan potasowy	26
4.2.1.2. Sparsentan vs irbesartan	26
4.2.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa sparsentanu	29
4.2.2.1. Sparsentan vs losartan potasowy	29
4.2.2.2. Sparsentan vs irbesartan	30
4.2.3. Wyniki analizy skuteczności praktycznej i bezpieczeństwa sparsentanu	31
4.2.4. Wyniki skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa sparsentanu: opracowania wtórne	32
5. Ocena analizy ekonomicznej	35
5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	35
5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy	35
5.1.2. Dane wejściowe do modelu	36
5.1.3. Wyniki analizy podstawowej	37
5.1.4. Wyniki analizy progowej	37
5.1.5. Wyniki analiz wrażliwości	37
5.2. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	38
5.2.1. Ocena analizy ekonomicznej	39
5.2.2. Obliczenia własne Agencji	40
6. Ocena analizy wpływu na budżet	42
6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet	42
6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy	42
6.1.2. Dane wejściowe do modelu	42
6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet	43

6.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	43
6.2.2.	Wyniki analiz wrażliwości	44
6.2.3.	Ocena analizy wpływu na budżet	44
6.2.4.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	45
6.2.5.	Obliczenia własne Agencji.....	46
7.	Uwagi do zapisów programu lekowego.....	47
8.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych	48
9.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach.....	54
10.	Źródła	55
11.	Załączniki.....	58

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pism z Ministerstwa Zdrowia przekazujących kopie wniosków wraz z analizami	15.05.2026 PLR.4500.112.2026.14.ZLE PLR.4500.113.2026.11.ZLE proponowana data rozpoczęcia: 12.06.2026
---	--

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Filspari (sparsentan), tabletki powlekane, 200 mg, 30 szt., GTIN 04150188291991,
 - Filspari (sparsentan), tabletki powlekane, 400 mg, 30 szt., GTIN 04150188292073;
- Wnioskowane wskazanie:
 - leczenie dorosłych z pierwotną nefropatią IgA 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) w ramach programu lekowego B.171 „Leczenie pacjentów z pierwotną nefropatią IgA (ICD-10 N02.8)”

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- lek stosowany w ramach programu lekowego

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatnie

Grupa limitowa:

- nowa

Proponowana cena zbytu netto:

- Filspari (sparsentan) tabletki powlekane, 200 mg, 30 szt.:
- Filspari (sparsentan) tabletki powlekane, 400 mg, 30 szt.:

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

☒ TAK ☐ NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
- analiza ekonomiczna
- analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
- analiza problemu decyzyjnego

Wnioskodawca/podmiot odpowiedzialny:

Vifor France
100-101 Terrasse Boieldieu
Tour Franklin La Défense 8
92042 Paris La Défense Cedex
Francja

2. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Przedmiotowy wniosek dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego Filspari (sparsentan) we wskazaniu leczenie dorosłych pacjentów z pierwotną nefropatią IgA (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), w ramach programu lekowego B.171 „Leczenie pacjentów z pierwotną nefropatią IgA (ICD-10 N02.8)”.

Wnioskowane wskazanie refundacyjne dla leku Filspari (sparsentan) jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym. Zaproponowano instrument podziału ryzyka (RSS, ang. risk sharing scheme), jakim jest [REDACTED]

Ustalona kategoria refundacyjna, poziom odpłatności oraz grupa limitowa prawidłowe.

Tabela 1. Koszty produktu leczniczego Filspari (sparsentan)

Wariant	Opakowanie	CZN [PLN]	UCZ [PLN]	CHB [PLN]	WLF [PLN]	PO [PLN]	WDŚ [PLN]
bez RSS	tabletki powlekane, 200 mg, 30 szt.	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	bezpłatny	0
z RSS		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
bez RSS	tabletki powlekane, 400 mg, 30 szt.	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	bezpłatny	0
z RSS		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		

CZN, cena zbytu netto; CHB, cena hurtowa brutto; UCZ, urzędowa cena zbytu; PLN, polski złoty; PO, poziom odpłatności; WDŚ, wysokość dopłaty świadczeniobiorcy; WLF, wysokość limitu finansowania

Wnioskowana technologia medyczna nie jest obecnie refundowana w Polsce.

Problem zdrowotny

Pierwotna nefropatia IgA (IgAN, choroba Bergera) jest przewlekłą, immunologicznie uwarunkowaną chorobą nerek, w której dochodzi do odkładania kompleksów immunologicznych zawierających immunoglobulinę A (IgA) w kłębuszkach nerkowych. Prowadzi to do rozwoju stanu zapalnego, uszkodzenia nerek oraz stopniowego pogarszania ich funkcji.

Rozpoznanie opiera się na wyniku biopsji nerki, a celem leczenia jest ograniczenie białkomoczu, spowolnienie utraty funkcji nerek oraz zmniejszenie ryzyka progresji do schyłkowej niewydolności nerek.

Choroba ta częściej występuje u mężczyzn niż u kobiet. W Polsce brak jest kompleksowych danych epidemiologicznych dotyczących IgAN. Dostępne szacunki opierają się głównie na wynikach biopsji nerek, które wykorzystuje się jako pośrednią miarę częstości występowania choroby. Według dostępnych danych IgAN stanowi od 20% do 29,8% wszystkich rozpoznań uzyskanych w biopsjach nerek wykonywanych w Polsce, natomiast roczny współczynnik zachorowalności szacowany jest na około 0,62 przypadku na 100 000 osób.

Alternatywne technologie medyczne

Za wybrany komparator dla wnioskowanej technologii uznano losartan potasowy (reprezentant klasy ARB, tj. sartanów – antagonistów receptora angiotensyny II). Wybór losartanu jako komparatora dla sparsentanu jest akceptowalny, jednak analiza nie pozwala na kompleksową ocenę miejsca sparsentanu względem innych stosowanych w praktyce strategii terapeutycznych (np. budezonid, systemowe glikokortykosteroidy [GKS] czy terapie standardowe obejmujące ACEi/ARB i inhibitory SGLT2 [SGLT2i]), które zgodnie z opiniami ekspertów mogą pełnić funkcje komplementarne i być wykorzystywane sekwencyjnie lub w skojarzeniu.

Opinie ekspertów i stowarzyszeń pacjentów

W procesie przygotowywania raportu wykorzystano pięć opinii eksperckich: Konsultant Krajowej w dziedzinie nefrologii – prof. dr hab. n. med. Magdaleny Krajewskiej, trzech konsultantów wojewódzkich (KW) w dziedzinie nefrologii, tj. dr n. med. Pawła Wróbla, prof. dr hab. n. med. Marii Dębskiej-Ślizień oraz prof. dr hab. n. med. Magdaleny Durlik, jak również Prezesa Ogólnopolskiego Stowarzyszenia Moje Nerki – prof. Rajmunda Michalskiego. Opinie zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Opinie ekspertów wskazują spójnie, że pierwotna nefropatia IgA jest chorobą postępującą, w której kluczowym celem leczenia jest trwała redukcja białkomoczu oraz spowolnienie utraty funkcji nerek, a sparsentan może

stanowiąc wartościową opcję terapeutyczną u pacjentów z utrzymującym się białkomoczem i wysokim ryzykiem progresji pomimo zoptymalizowanego leczenia nefroprotekcijnego.

Konsultanci wskazują, że ACEi/ARB i SGLT2i pozostają podstawą leczenia nefroprotekcijnego, budezonid jest postrzegany jako terapia oddziałująca na immunologiczne podłoże choroby, natomiast sparsentan jako wartościowa opcja nefroprotekcjna dla pacjentów z utrzymującym się białkomoczem. Coraz częściej podkreślana jest potrzeba stosowania terapii sekwencyjnych lub skojarzonych, a nie traktowania tych technologii jako konkurencyjnych alternatyw.

Konsultanci przewidują, że sparsentan nie będzie terapią stosowaną u wszystkich kwalifikujących się pacjentów. Dr Wróbel ocenia, że sparsentan mógłby być stosowany u około 40-50% pacjentów spełniających kryteria programu lekowego oraz u ok. 20% całej populacji chorych na IgAN. Z kolei, prof. Dębska-Ślizień i prof. Durlik oceniają potencjalny udział bardziej konserwatywnie, na ok. 30% nowo kwalifikowanych pacjentów, wskazując dodatkowo, że odsetek ten może być mniejszy ze względu na dostępność innych opcji terapeutycznych.

Za klinicznie istotny efekt terapii konsultanci wskazują redukcję białkomoczu poniżej 0,5 g/dobę (optymalnie poniżej 0,3 g/dobę; dr Wróbel doprecyzowuje, że klinicznie istotna jest redukcja białkomoczu o 30-40%). Prof. Dębska-Ślizień podkreśla też, że celem leczenia IgAN powinno być nie tylko obniżenie białkomoczu, ale i zahamowanie spadku eGFR oraz opóźnienie konieczności leczenia nerkozastępczego. Podobnie prof. Durlik wskazuje, że za ryzyko progresji choroby należy uznać już białkomocz $\geq 0,5$ g/dobę, a docelowym efektem leczenia powinno być osiągnięcie wartości $\leq 0,5$ g/dobę, optymalnie $\leq 0,3$ g/dobę, przy jednoczesnym ograniczeniu tempa utraty funkcji nerek do wartości zbliżonych do fizjologicznego spadku eGFR.

W opinii konsultantów największą wartość kliniczną mogłoby przynieść leczenie sekwencyjne lub skojarzone, umożliwiające jednoczesne oddziaływanie na immunologiczne i nefroprotekcjne mechanizmy choroby. Jednocześnie konsultanci są zgodni, że obecny projekt programu lekowego nie w pełni odzwierciedla taką strategię terapeutyczną i zawiera kilka kryteriów kwalifikacyjnych, które mogą niepotrzebnie ograniczać dostęp pacjentów do optymalnego leczenia.

Dodatkowo prof. Krajewska wskazuje na utrzymujące się różnice w dostępności programu lekowego pomiędzy oddziałami wojewódzkimi NFZ i postuluje zapewnienie jego pełnej dostępności w całym kraju.

W opinii Prezesa Ogólnopolskiego Stowarzyszenia Moje Nerki, istnieje potrzeba dostępu do sparsentanu jako terapii mogącej ograniczyć białkomocz, spowolnić progresję pierwotnej nefropatii IgA oraz odroczyć konieczność leczenia nerkozastępczego, co z perspektywy pacjentów przekłada się na utrzymanie jakości życia, aktywności zawodowej i niezależności. Według Prezesa Stowarzyszenia aktualne leczenie opiera się przede wszystkim na terapii nefroprotekcynnej (inhibitory RAA, inhibitory SGLT2, kontrola ciśnienia tętniczego), która ma charakter nieswoisty i nie zawsze skutecznie zapobiega progresji choroby. Mimo dostępności budezonidu o przedłużonym uwalnianiu oraz GKS, nadal istnieje potrzeba nowych terapii ukierunkowanych na mechanizmy choroby, skuteczniej redukujących białkomocz i spowalniających utratę funkcji nerek. Pacjenci oczekują zahamowania postępu choroby, zmniejszenia białkomoczu, utrzymania funkcji nerek przez możliwie długi czas, ograniczenia ryzyka dializoterapii i przeszczepienia nerki, poprawy jakości życia, zachowania aktywności zawodowej i rodzinnej oraz zmniejszenia konieczności stosowania steroidów i związanych z nimi działań niepożądanych. Za najważniejsze potrzeby organizacyjne uznano przyspieszenie diagnostyki i kierowania pacjentów do nefrologa, poprawę dostępu do biopsji nerki i badań diagnostycznych, zwiększenie dostępności nowoczesnych terapii zgodnych z aktualnymi wytycznymi, rozwój edukacji pacjentów oraz zapewnienie regularnej opieki nefrologicznej bez długiego czasu oczekiwania.

Skuteczność kliniczna

Nie zidentyfikowano badań bezpośrednio porównujących sparsentan z refundowanym komparatorem, losartanem potasowym, u pacjentów z pierwotną nefropatią IgA. Dane dotyczące sparsentanu pochodziły głównie z RCT PROTECT, w którym porównywano go z irbesartanem, natomiast dane dla losartanu z RCT RENAAL, przeprowadzonego u pacjentów z cukrzycą typu 2 i nefropatią cukrzycową. Ze względu na różnice dotyczące populacji, wskazania, interwencji, komparatorów, punktów końcowych i czasu obserwacji nie przeprowadzono formalnego porównania pośredniego. Opisowe zestawienie wyników wskazywało na większą redukcję białkomoczu i mniejszą wartość rocznego spadku eGFR dla sparsentanu, jednak nie pozwala ono na wiarygodne określenie jego względnej skuteczności względem losartanu.

W bezpośrednim porównaniu z irbesartanem w RCT PROTECT, sparsentan prowadził do istotnie statystycznie większego zmniejszenia wskaźnika białko/kreatynina w moczu (UPCR) w 36. tygodniu (GMR=0,59 [95%CI: 0,51; 0,69], $p<0,0001$), a efekt antyproteinuryczny utrzymywał się do 110. tygodnia. W zakresie funkcji nerek wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść sparsentanu dla tempa zmian eGFR po wykluczeniu pierwszych tygodni leczenia (ang. chronic eGFR slope), ocenianego od 6. do 110. tygodnia (1,1 ml/min/1,73 m²/rok [95%CI: 0,1; 2,1]

$p=0,037$), natomiast różnica dla tempa zmian eGFR liczonego od randomizacji do 110. tygodnia (ang. total eGFR slope) nie osiągnęła istotności statystycznej ($p=0,058$). W 110. tyg. obserwacji średni spadek eGFR wyniósł $-5,8$ ml/min/1,73 m² w grupie sparsentanu i $-9,5$ ml/min/1,73 m² w grupie irbesartanu, co odpowiadało istotnej statystycznie różnicy 3,7 ml/min/1,73 m² (95%CI: 1,5; 6,0).

Dane z otwartej fazy przedłużonej PROTECT OLE (jednoramienne) wskazywały na utrzymanie efektu antyproteinurycznego i brak nowych sygnałów bezpieczeństwa, jednak konstrukcja tej fazy ogranicza możliwość przypisania obserwowanych wyników wyłącznie badanemu leczeniu.

Analiza bezpieczeństwa

Opisowe zestawienie danych dotyczących sparsentanu i losartanu, pochodzących z odrębnych badań PROTECT i RENAAL oraz częściowo z charakterystyk produktów leczniczych, nie pozwala na wiarygodną ocenę względnego bezpieczeństwa tych technologii.

W bezpośrednim porównaniu z irbesartanem w RCT PROTECT ogólna częstość ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz zdarzeń prowadzących do przerwania leczenia była zbliżona w obu grupach. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem występowały jednak istotnie częściej podczas stosowania sparsentanu, odpowiednio u 46% i 35% pacjentów. W grupie sparsentanu istotnie częściej odnotowywano zawroty głowy oraz niedociśnienie, natomiast dla hiperkaliemii, obrzęków obwodowych i ostrego uszkodzenia nerek nie wykazano istotnych statystycznie różnic. Większość zdarzeń miała nasilenie łagodne lub umiarkowane. W okresie obserwacji odnotowano jeden zgon w grupie irbesartanu i żadnego w grupie sparsentanu.

Skuteczność praktyczna i bezpieczeństwo w warunkach rzeczywistej praktyki

Dodatkowe dane dotyczące stosowania sparsentanu pochodziły z badania Schanz 2026 oraz analiz Fu 2025 i Lv 2026. W badaniu Schanz 2026, ocenionym jako badanie o umiarkowanej jakości metodologicznej, obserwowano utrzymanie redukcji białkomoczu podczas stosowania sparsentanu u pacjentów leczonych również inhibitorami SGLT2. Badania Fu 2025 i Lv 2026 oparto na spontanicznych zgłoszeniach działań niepożądanych zgromadzonych w bazie FAERS. Ze względu na ryzyko niepełności danych oraz błędów raportowania i selekcji ich wyniki należy traktować jako sygnały bezpieczeństwa generujące hipotezy, a nie jako podstawę do ilościowej oceny częstości zdarzeń niepożądanych lub względnego bezpieczeństwa sparsentanu.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo w opracowaniach wtórnych

Wyniki opracowań wtórnych uwzględnionych przez wnioskodawcę (Elnaga 2024, Tian 2025, Chen 2025, Jeyabalan 2025 oraz Kim 2025) wskazują, że sparsentan stanowi skuteczną opcję terapeutyczną w IgAN, szczególnie w zakresie redukcji białkomoczu i spowalniania progresji choroby nerek. Chociaż najwyższe wartości skuteczności dla niektórych punktów końcowych obserwowano dla terapii immunomodulujących, zwłaszcza schematów GKS+RASi, sparsentan należał do najlepiej ocenianych terapii nieimmunologicznych, oferując jednocześnie korzystniejszy profil bezpieczeństwa niż leczenie oparte na GKS.

W związku z tym, że w ramach proponowanego aktualnie programu lekowego B.171, pacjentowi udostępnia się jedną z dwóch terapii: budezonid lub sparsentan, analitycy Agencji przedstawili dodatkowo wyniki ogólnodostępnego porównania pośredniego tych dwóch technologii lekowych – Ngai 2025. W zakotwiczonej analizie MAIC Ngai 2025, budezonid wykazał istotną statystycznie przewagę nad sparsentanem w zakresie zachowania eGFR, natomiast nie stwierdzono istotnych różnic w redukcji UPCR ani w zakresie złożonego punktu końcowego obejmującego 40-procentowy spadek eGFR, ESKD lub zgon. Jednak ze względu na pośredni charakter porównania, różnice między badaniami, zmniejszenie efektywnej liczebności próby oraz brak analizy bezpieczeństwa nie można jednoznacznie określić ogólnej przewagi którejkolwiek z terapii.

Ograniczenia analizy

Najważniejszym ograniczeniem analizy jest brak bezpośredniego lub wiarygodnego pośredniego porównania sparsentanu z losartanem w populacji docelowej. Główne dowody dotyczące sparsentanu odnoszą się do porównania z irbesartanem, a kluczowe punkty końcowe RCT PROTECT, obejmujące UPCR i nachylenie eGFR, miały charakter surogatowy. Brak istotności statystycznej dla tempa zmian eGFR liczonego od randomizacji do 110. tygodnia ograniczył możliwość formalnego testowania kolejnych punktów końcowych w hierarchicznym planie analizy. Okres obserwacji nie pozwala na jednoznaczną ocenę wpływu terapii na długoterminową progresję choroby, leczenie nerkozastępcze, przeżycie ani wieloletnie bezpieczeństwo, a pełne wyniki dotyczące jakości życia nie zostały przedstawione. Wartość uzupełniających badań obserwacyjnych i opracowań wtórnych ograniczają ich konstrukcja oraz niska lub krytycznie niska jakość metodologiczna.

Analiza ekonomiczna

Wnioskodawca w przedstawionych analizach wykorzystał technikę analizy użyteczności kosztów (CUA), porównując stosowanie sparsentanu i losartanu. Dodatkowo przedstawił oszacowania przeprowadzone metodą minimalizacji kosztów (CMA).

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie sparsentanu w miejsce losartanu jest

Wartość ICUR w wariancie bez zastosowanego RSS wyniosła 1,32 mln PLN/QALY, a w wariancie uwzględniającym RSS – ok.

Wnioskodawca przedstawił deterministyczną i probabilistyczną analizę wrażliwości. Analiza wrażliwości prawidłowa, wyniki stabilne.

Wnioskodawca nie przedstawił RCTs dowodzących wyższości wnioskowanej technologii nad refundowanym komparatorem, zatem zachodzą okoliczności opisane w art. 13 ust. 3 UoR. Zgodnie z obliczeniami wnioskodawcy cena pogowa obu prezentacji leku Filspari wynosi

Z uwagi na ograniczenia przedłożonego modelu kalkulacyjnego analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania obliczeń własnych związanych z modyfikacją arkusza. Porównali natomiast – za pomocą analizy konsekwencji kosztów (CCA) – koszt stosowania budezonidu i sparsentanu w 9-miesięcznym horyzoncie czasowym.

Ograniczenia analizy

Wśród kluczowych ograniczeń analizy należy wskazać: wykorzystanie modelu zaprojektowanego dla porównania sparsentan vs irbesartan, w którym zachowano dane o skuteczności i bezpieczeństwie z RCT PROTECT, a zmieniono jedynie wartości kosztowe na właściwe dla losartanu oraz brak pełnego dostosowania modelu do proponowanych zapisów programu lekowego i charakterystyki populacji polskiej. Ograniczenie oszacowania własnego CCA stanowi przyjęcie ściśle określonego, dostosowanego od długości cyklu leczenia budezonidem horyzontu czasowego.

Analiza wpływu na budżet płatnika publicznego

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy oraz dwie perspektywy (płatnika publicznego oraz wspólną). W ramach analizy podstawowej przyjęto, że stosowanie wnioskowanej technologii będzie obejmowało:

- PLN w I roku (
- PLN w II roku (

w wariancie z RSS.

Zgodnie z wynikami obliczeń własnych Agencji, objęcie refundacją sparsentanu w ramach programu lekowego B.171, przy założeniu kwalifikacji do leczenia alternatywnych odsetek pacjentów szacowanych na podstawie opinii eksperckich, wydatki publicznego płatnika w II roku refundacji, w zależności od rozpatrywanego scenariusza.

Ograniczenia analizy

Wśród kluczowych ograniczeń analizy należy wskazać: brak rozróżnienia pełnej populacji docelowej pacjentów od populacji rzeczywiście leczonej oraz brak szczegółowej walidacji dla przyjętych wartości przejęcia rynku, mimo że parametry te determinują liczbę pacjentów objętych leczeniem oraz skalę wydatków, jak również brak szerokiej analizy wrażliwości dla parametrów populacyjnych, brak uwzględnienia w modelu wnioskodawcy migracji pacjentów z i do innych opcjonalnych terapii.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 6 dokumentów wytycznych, tj. częściowo pozytywne – francuskie HAS 2024 i szkockie SMC 2026, warunkowo pozytywne – angielskie NICE 2025 oraz hiszpańskie CIMP 2026, negatywne – irlandzkie NCPE 2025 oraz dodatkowo – dokument G-Ba 2025 dot. prawdopodobnej niewielkiej dodatkowej

korzyści klinicznej sparsentanu. Warunkowo lub częściowo pozytywne rekomendacje uzasadniono wykazaną przewagą sparsentanu nad irbesartanem pod względem skuteczności klinicznej i zbliżonym profilem bezpieczeństwa. Wszystkie z opisanych wyżej rekomendacji – poza francuską HAS 2024 – uzależniały finansowanie sparsentanu od zawężenia populacji docelowej, doprecyzowania kryteriów włączenia i wyłączenia z leczenia oraz zastosowania mechanizmów dzielenia ryzyka. Negatywne rekomendacje wydano z uwagi na brak przekonujących dowodów na skuteczność kliniczną, wysoką cenę produktu oraz dostępność technologii alternatywnych.

Uwagi do proponowanego programu lekowego

Ankietowani przez Agencję konsultanci w dziedzinie nefrologii zgodnie wskazują na możliwość równoczesnego stosowania sparsentanu i budezonidu w ramach programu lekowego B.171 oraz na potrzebę ujednolicenia kryteriów kwalifikacji i monitorowania leczenia obydwoma lekami: przyjęcie okresu 120 miesięcy ważności wyniku biopsji nerki, doprecyzowanie metod oceny białkomoczu, częstotliwości wykonywania badań, uwzględnienie pomiaru stężenia kreatyniny i wartości eGFR oraz zakresu badania okulistycznego i okresu ważności jego wyników. Eksperti postulują także dookreślenie kryteriów wyłączenia z programu, szczególnie w odniesieniu do progresji PChN, granicznych wartości białkomoczu czy eGFR lub wdrożenia leczenia nerkozastępczego czy przeszczepienia nerki.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

Tabela 2. Charakterystyka i status rejestracyjny ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa (substancja czynna), postać i dawka – opakowanie – kod GTIN	- Filspari (sparsentan), tabletki powlekane, 200 mg, 30 szt., GTIN 04150188291991 - Filspari (sparsentan), tabletki powlekane, 400 mg, 30 szt., GTIN 04150188292073
Kod ATC	C09XX01 (grupa farmakoterapeutyczna: leki działające na układ renina-angiotensyna)
Droga podania	podanie doustne
Dawkowanie	Zalecana dawka początkowa to jedna tabletka o mocy 200 mg przyjmowana raz na dobę. Po 14 dniach lekarz zwiększy dawkę do 400 mg (2 tabletki zawierające 200 mg leku Filspari lub 1 tabletka zawierająca 400 mg leku Filspari) przyjmowanych raz na dobę, biorąc pod uwagę tolerowanie leku Filspari przez pacjenta. Terapia może być kontynuowana tak długo, jak korzyści kliniczne przewyższają ryzyko i pacjent toleruje leczenie.
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Sparsentan jest podwójnym antagonistą receptora angiotensyny i endoteliny. Jest to pojedyncza cząsteczka, która funkcjonuje jako charakteryzujący się wysokim powinowactwem podwójnie działający antagonistą zarówno receptora ETA, jak i AT1. Endotelina 1, poprzez receptor ETA, i angiotensyna II, poprzez receptor AT1, pośredniczą w procesach prowadzących do progresji IgAN poprzez działania hemodynamiczne i proliferację komórek mezangialnych, zwiększoną ekspresję i aktywność mediatorów prozapalnych i profibrotycznych, uszkodzenie podocytów i stres oksydacyjny. Sparsentan hamuje aktywację zarówno receptora ETA, jak receptora i AT1, redukując w ten sposób białkomocz i spowalniając postęp choroby nerek.
Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym/kryteria kwalifikacji do programu lekowego	W ramach istniejącego programu lekowego B.171 „Leczenie pacjentów z pierwotną nefropatią IgA (ICD-10: N02.8)”. <u>Ogólne kryteria kwalifikacji:</u> - pacjenci z rozpoznaną pierwotną nefropatią IgA (IgAN), potwierdzoną biopsją nerki; - wiek ≥ 18 lat; - adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi zgodnie z zapisami aktualnej ChPL; - nieobecność istotnych schorzeń współistniejących stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualną ChPL; - brak przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z aktualną ChPL. <u>Szczegółowe kryteria kwalifikacji do terapii sparsentanem:</u> - utrzymujący się białkomocz z wydalaniem białka z moczem w ilości $\geq 1,0$ g/dobę (lub stężeniem białka do stężenia kreatyniny w moczu [ang. urine protein creatinine ratio - UPCR] wynoszącym $\geq 0,75$ g/g pomimo stosowania maksymalnej tolerowanej, zgodnej z ChPL dawki inhibitora konwertazy angiotensyny (ACEi) lub antagonisty receptora angiotensyny (ARB) przez ≥ 3 miesiące; - eGFR ≥ 30 ml/min/1,73 m²; - stosowanie skutecznej antykoncepcji co najmniej 1 miesiąc przed rozpoczęciem leczenia (dotyczy kobiet w wieku rozrodczym); - wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią; - zgoda pacjenta na prowadzenie skutecznej antykoncepcji - zgodnie z aktualną ChPL.
Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 19 kwietnia 2024 r.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	leczenie osób dorosłych z pierwotną nefropatią 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)
Status leku sierocego	tak; pierwotna decyzja wydana 19.10.2020 r. (EU/3/20/2345), utrzymanie decyzji 23.02.2024 r
Warunki dopuszczenia do obrotu	okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. periodic safety update reports, PSURs)
Aktualny status refundacyjny	Produkt leczniczy Filspari nie jest obecnie refundowany w Polsce.
Wcześniejsze oceny technologii wnioskowanej przez AOTMiT	Produkt leczniczy Filspari (sparsentan) we wskazaniu: osób dorosłych z pierwotną 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) był przedmiotem oceny Agencji w ramach prac nad wykazem technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności (TLI) w 2025 roku, ale nie został uwzględniony w wykazie TLI z dnia 14 marca 2025 roku.

Źródło: BIP AOTMiT; ChPL Filspari

3.2. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Trip DataBase (<https://www.tripdatabase.com/>)
- Polskie Towarzystwo Nefrologiczne (PTN) <https://ptnefro.com.pl/>
- United Kingdom Kidney Association (UKKA) <https://www.ukkidney.org/>
- European Renal Association (ERA) <https://www.era-online.org/>
- American Society of Nephrology (ASN) <https://www.asn-online.org/>
- Kidney Disease: Improving Global Outcome (KDIGO) <https://kdigo.org/>.

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 03.08.2026 r. w zakresie wytycznych leczenia nefropatii IgA u dorosłych.

Odnalezione wytyczne wskazują, że leczenie IgAN opiera się na zastosowaniu inhibitorów konwertazy angiotensyny (angiotensin-converting-enzyme inhibitors, ACEi) lub antagonistów receptora angiotensyny (angiotensin receptor blockers, ARB), a w przypadku ryzyka szybkiej progresji – terapii glikokortykosteroidami (GKS). Wytyczne KDIGO 2025 sugerują wdrożenie sparsentanu u pacjentów z IgAN, u których występuje zagrożenie szybkiej utraty funkcji nerek.

Wytyczne PTN 2020 zostały wydane przed datą wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie sparsentanu do obrotu i wymieniały leki blokujące receptor endoteliny-1 i angiotensyny wyłącznie jako obiecującą terapię celowaną.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 3. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PTN 2020 (Polska)	Nefropatia IgA – zalecenia Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego (PTN) • Nefropatia IgA jest chorobą autoimmunologiczną o niejasnej etiologii. • Rozpoznanie powinno się opierać na obrazie histopatologicznym biopsji nerki z zastosowaniem klasyfikacji MEST-C. • Wszyscy chorzy powinni otrzymać leczenie nefroprotektoryjne. • U pacjentów wysokiego ryzyka progresji należy rozważyć 6-miesięczne leczenie glikokortykosteroidami. • GKS zalecane są przy eGFR >30 ml/min, po dokonaniu bilansu zagrożeń i korzyści. • Przy eGFR <30 ml/min GKS nie są zalecane. • Inne leki immunosupresyjne poza RPGN nie są zalecane – nie udowodniono ich skuteczności. • Przyszłość w celowanych terapiach: blokada receptora angiotensyny i endoteliny-1, budezonid, hamowanie dopełniacza, inhibitory kinazy tyrozynowej. <u>Leczenie wszystkich pacjentów obejmuje optymalizację leczenia zachowawczego:</u> • Ocena ryzyka sercowo-naczyniowego, interwencja, jeśli są wskazania. • Styl życia, ograniczenie sodu w diecie, zaprzestanie palenia, kontrola masy ciała, wysiłek fizyczny. • Poza redukcją Na w diecie, żadne zalecenia dietetyczne nie mają wpływu na przebieg IgAN. • Warianty: IgA z MCD; IgAN z AKI i IgAN z gwałtownie postępującym KZN mogą wymagać specyficznego leczenia. • Wszyscy pacjenci powinni mieć leczone nadciśnienie tętnicze. • Jeśli występuje białkomocz >0,5 g/d lekiem pierwszego wyboru powinien być ACEi lub ARB (ale nie oba razem). • Wszyscy pacjenci z białkomoczem >0,5 g/d powinni otrzymywać ACEi lub ARB bez względu na obecność lub nie nadciśnienia tętniczego. • U normotensyjnych pacjentów włączać blokadę RAS stopniowo zwiększając dawki do maksymalnej tolerowanej. <u>Decyzja o leczeniu immunosupresyjnym opiera się na następujących zasadach:</u> • Wysokie ryzyko progresji IgAN - białkomocz >1g/24h pomimo co najmniej 90 dni optymalnego leczenia zachowawczego. • Leki immunosupresyjne powinny być rozważane tylko u pacjentów z ryzykiem progresji PChN mimo maksymalnej terapii podtrzymującej. • Pacjenci z ryzykiem progresji PChN powinni mieć możliwość udziału w badaniach klinicznych. • Jeśli rozważane jest leczenie immunosupresyjne należy omówić zagrożenia i korzyści każdego leku, częściej działania niepożądane występują przy eGFR poniżej 50 ml/min/1,73 m². • Nie ma dostatecznych danych, aby na podstawie klasyfikacji Oxfordzkiej MEST-C IgAN podejmować decyzję o terapii immunosupresyjnej. • International IgAN Prediction Tool nie może służyć do oceny skuteczności leczenia IS. • Należy oceniać dynamikę zmian czynników ryzyka w czasie, mogą ulec zmianie. • U pacjentów wysokiego ryzyka progresji należy rozważyć 6-miesięczne leczenie glikokortykosteroidami. • Zalecane są GKS przy eGFR > 30 ml/min, po dokonaniu bilansu zagrożeń i korzyści.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	- Przy eGFR<30 ml/min GKS nie są zalecane. - Redukcja białkomoczu poniżej 1 g/d markerem poprawy przebiegu IgAN. <u>Inne leki w nefropatii IgA:</u> - Przeciwpłytkowe – niezalecane - Przeciwrzepliwie – niezalecane - Azatiopryna – niezalecana - Cyklofosfamid – niezalecany poza RPGN - Inhibitory kalcyneuryny – niezalecane - Omega-3 kwasy – niezalecane - MMF – skuteczny w populacji chińskiej - MMF – rasa kaukaska – niezalecany, brak skuteczności. <i>Poziom dowodów i siła rekomendacji: nie podano</i>
KDIGO 2025 (globalne)	Wytyczne praktyki klinicznej KDIGO 2025 dot. postępowania w nefropatii IgA i zapaleniu naczyń związanym z IgA <u>Postępowanie wobec nefropatii IgA</u> - Sugeruje się przeprowadzenie 9-miesięcznego cyklu leczenia Nefeconem (budezonid o celowanym uwalnianiu) u pacjentów z IgAN, u których występuje ryzyko postępującej utraty funkcji nerek (2B). - Jeżeli Nefecon jest niedostępny, sugeruje się, aby pacjenci z IgAN i ryzykiem postępującej utraty funkcji nerek byli leczeni zredukowanymi dawkami glukokortykosteroidów systemowych w połączeniu z profilaktyką przeciwbakteryjną (2B). - Zaleca się, aby wszyscy pacjenci z IgAN otrzymywali leczenie zoptymalizowaną, maksymalną dawką tolerowaną leku będącego inhibitorem enzymu konwertującego angiotensynę (ACEi) lub blokerem receptora angiotensyny II (ARB) (1B). - Sugeruje się, aby pacjenci z IgAN i ryzykiem postępującej utraty funkcji nerek byli leczeni sparsentanem (2B). - Sugeruje się, aby pacjenci z IgAN i ryzykiem postępującej utraty funkcji nerek byli leczeni SGLT2i (2B). Rys. Cele terapeutyczne w leczeniu IgAN i umiejscowienie w strategii leków uwzględnionych w wytycznych KDIGO 2025 <i>IgA, immunoglobulina A; IgA-IC, immunokompleksy IgA; IgAN, nefropatia IgA; DEARA, podwójny agonista receptora endoteliny-1 i angiotensyny; RASi; inhibitor układu renina-angiotensyna; SGLT2i, inhibitor kotransportera sodowo-glukozowego 2</i> <u>Inne terapie farmakologiczne poddawane ocenie w leczeniu IgAN:</u> - Czynniki przeciwpłytkowe: niezalecane – brak dowodów na skuteczność - Przeciwrzepliwie: niezalecane – brak dowodów na skuteczność - Azatiopryna: niezalecana – brak dowodów na skuteczność leku w monoterapii lub w połączeniu z glikokortykoidami - Cyklofosfamid: niezalecany – poza przypadkami szybko postępującej IgAN - Inhibitory kalcyneuryny: niezalecane – brak dowodów na skuteczność - Rytuksumab: niezalecany – brak dowodów na skuteczność - Olej rybi: niezalecany – pacjentów chcących przyjmować olej rybi należy poinformować o formulacjach i dawkach stosowanych w badaniach klinicznych, w których wykazano jego skuteczność - Mykofenolan mofetylu (MMF): - pacjenci z populacji chińskiej: u osób z tej populacji, u których rozważa się zastosowanie GKS, można zastosować MMF jako czynnik redukujący dawkę steroidów – dowody z trzech RCT przeprowadzonych w Chinach - pacjenci z populacji nie-chińskiej: brak wystarczających dowodów wspierających zasadność zastosowania MMF

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	- Hydroksychlorochina: - Pacjenci z populacji chińskiej: możliwe zastosowanie u pacjentów z wysokim ryzykiem progresji, utrzymującym się pomimo zoptymalizowanej terapii wspomagającej – dowody z jednego RCT przeprowadzonego w Chinach - Pacjenci z populacji nie-chińskiej: brak wystarczających dowodów wspierających możliwość zastosowania – skuteczność i bezpieczeństwo hydroksychlorochiny nie były oceniane w tej populacji. <i>Sila rekomendacji</i> 1 – „zaleca się” - Konsekwencje dla poszczególnych grup/obszarów: - pacjenci: większość osób w opisywanej sytuacji będzie chciało skorzystać z zalecanych działań i jedynie niewielki odsetek nie wyrazi takiej chęci - klinicyści: większość pacjentów powinna być leczona w rekomendowany sposób - decyzje i polityka lekowa: rekomendację można ocenić jako wkład w tworzenie polityki lekowej lub narzędzia do oceny wydajności procedury 2 – „sugeruje się” - Konsekwencje dla poszczególnych grup/obszarów: - pacjenci: duża część osób w opisywanej sytuacji będzie chciało skorzystać z sugerowanych działań, ale zauważalny odsetek nie wyrazi takiej chęci - klinicyści: różne wybory terapeutyczne będą odpowiednie dla różnych pacjentów. Każdemu pacjentowi należy udzielić pomocy tak, aby podjęta ws. leczenia decyzja była zgodna z jej/jego wartościami i preferencjami - decyzje i polityka lekowa: niniejsza rekomendacja najprawdopodobniej będzie wymagała znaczącej debaty oraz zaangażowania interesariuszy przed podjęciem decyzji <i>Poziom dowodów</i> A – wysoki – pewność, że rzeczywisty efekt jest zbliżony do efektu estymowanego B – umiarkowany – rzeczywisty efekt prawdopodobnie jest zbliżony do estymowanego, jednak istnieje prawdopodobieństwo, że jest znacząco odmienny C – niski – rzeczywisty efekt może być znacząco odmienny od estymowanego D – bardzo niski – estymacja efektu jest obciążona dużą niepewnością, w wielu przypadkach będzie dalece odbiegać od efektu rzeczywistego

ACEi, inhibitory konwertazy angiotensyny; ARB, antagoniści receptora angiotensyny II; eGFR, szacunkowa wartość przesączania kłębuszkowego; GKS, glikokortykoidy systemowe; IgAN, nefropatia immunoglobulinowa A; KDIGO, Kidney Disease: Improving Renal Outcome; KZN, kłębuszkowe zapalenie nerek; MMF, mykofenolan mofetylu; PChN, przewlekła choroba nerek; PTN, Polskie Towarzystwo Nefrologiczne; RCT, badanie kliniczne z randomizacją; RPGN, gwałtownie postępujące kłębuszkowe zapalenie nerek

3.3. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 4. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Spójność w analizach	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena Agencji
losartan potasowy	TAK	Wnioskodawca uzasadnia wybór losartanu jako komparatora tym, że jest on jedynym refundowanym w Polsce przedstawicielem ARB stosowanym w leczeniu chorób nerek, należy do tej samej klasy terapeutycznej co irbesartan wykorzystany jako aktywny komparator w badaniu PROTECT, a jego mechanizm i cel terapeutyczny są najbardziej zbliżone do sparsentanu spośród dostępnych opcji leczenia nefroprotekcynowego. Ponadto, wnioskodawca argumentuje, że budezonid, GKS, ACEi oraz inne ARB nie powinny być traktowane jako równorzędne komparatory dla sparsentanu: budezonid i GKS mają odmienny mechanizm oraz potencjalnie komplementarne miejsce w leczeniu IgAN, ACEi stanowią element wcześniejszej standardowej terapii nefroprotekcynowej, natomiast grupa ARB została odzwierciedlona poprzez losartan, tj. jedynego refundowanego w Polsce przedstawiciela tej klasy stosowanego w leczeniu chorób nerek.	Wybór komparatora – zgodny z aktualną praktyką kliniczną i statusem refundacyjnym, natomiast brak odniesienia do pozostałych opcji finansowanych lub stosowanych w praktyce, w szczególności budezonidu, GKS oraz leczenia standardowego obejmującego ACEi i SGLT2i, ogranicza możliwość pełnej oceny miejsca sparsentanu w aktualnej ścieżce terapeutycznej pacjentów z IgAN. Szczegóły w komentarzu analitycznym poniżej.

Komentarz analityków Agencji

Wnioskodawca uzasadnił wybór losartanu potasowego jako komparatora, wskazując na jego status jedynego refundowanego w Polsce przedstawiciela ARB stosowanego w leczeniu chorób nerek oraz zbliżony mechanizm działania względem irbesartanu zastosowanego jako aktywny komparator w RCT PROTECT. Argumentacja ta wydaje się zasadna w zakresie wyboru reprezentanta klasy ARB oraz wykorzystania dostępnych danych klinicznych dla sparsentanu, jednak należy podkreślić, że przyjęte podejście zawęża zakres porównania przede wszystkim do leczenia nefroprotekcynowego opartego na blokadzie układu RAA.

Jednocześnie analiza nie obejmuje bezpośredniego ani pośredniego porównania z innymi refundowanymi lub stosowanymi w praktyce opcjami terapeutycznymi w analizowanym wskazaniu, w tym z budezonidem finansowanym w ramach tego samego programu lekowego, systemowymi glikokortykosteroidami (GKS) oraz leczeniem standardowym obejmującym ACEi i inhibitory SGLT2. Znaczenie tych technologii w aktualnej praktyce klinicznej znajduje potwierdzenie w opiniach ekspertów ankietowanych przez Agencję, którzy wskazują, że leczenie IgAN powinno być indywidualizowane i dostosowane do aktywności choroby, ryzyka progresji oraz dominujących mechanizmów patofizjologicznych.

Opinie ekspertów sugerują jednocześnie, że budezonid i sparsentan nie powinny być postrzegane wyłącznie jako wzajemnie zastępowalne alternatywy terapeutyczne. Budezonid oddziałuje przede wszystkim na immunologiczne podłoże choroby, natomiast sparsentan wykazuje działanie nefroprotekcynowe poprzez redukcję białkomoczu i spowolnienie utraty funkcji nerek. W aktualnych wytycznych KDIGO oraz opiniach ekspertów podkreślana jest zasadność wielokierunkowego podejścia terapeutycznego, obejmującego możliwość stosowania terapii sekwencyjnych lub skojarzonych, w zależności od potrzeb klinicznych pacjenta. Niemniej jednak z perspektywy refundacyjnej trzeba mieć na uwadze, że obie technologie funkcjonują w tym samym programie lekowym i mogą dotyczyć częściowo pokrywających się populacji pacjentów.

W konsekwencji wybór losartanu jako komparatora można uznać za akceptowalny z punktu widzenia dostępności dowodów klinicznych, mechanizmu działania sparsentanu oraz poniekąd spójności z komparatorem zastosowanym w RCT PROTECT (ta sama grupa terapeutyczna), jednak nie stanowi on pełnego odzwierciedlenia wszystkich technologii opcjonalnych finansowanych lub stosowanych w Polsce w leczeniu pierwotnej nefropatii IgA. Brak porównań z budezonidem, systemowymi GKS oraz szerzej rozumianą terapią standardową, w tym ACEi i SGLT2i, należy zatem wskazać jako ograniczenie, w szczególności analizy ekonomicznej i wpływu na budżet, w kontekście oceny miejsca sparsentanu w aktualnej ścieżce terapeutycznej oraz potencjalnego nakładania się lub sekwencyjnego stosowania dostępnych opcji leczenia. Natomiast nie podważa on zasadności wyboru losartanu jako komparatora dla oceny skuteczności, bezpieczeństwa i efektywności kosztowej sparsentanu.

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne analizą kliniczną wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Tabela 5. Kryteria selekcji badań pierwotnych i wtórnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	dorośli pacjenci z pierwotną nefropatią immunoglobulinową A (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)	- niespełnienie kryteriów włączenia, - badanie przeprowadzone wyłącznie w populacji azjatyckiej lub rdzennych Amerykanów (ang. American Indian)	-
Interwencja	sparsentan (Filspari) stosowany zgodnie z ChPL	niespełnienie kryteriów włączenia,	-
Komparatory	losartan potasowy	niespełnienie kryteriów włączenia,	Strategia wyszukiwania dowodów została zasadniczo podporządkowana przyjętemu przez wnioskodawcę komparatorowi, tj. losartanowi potasowemu jako reprezentantowi ARB, co jest spójne z uzasadnieniem opartym na RCT PROTECT, jednak ogranicza zakres identyfikacji dowodów dla innych potencjalnie istotnych opcji terapeutycznych stosowanych lub finansowanych w analizowanym wskazaniu, w szczególności budezonidu, GKS oraz szeroko rozumianej terapii standardowej obejmującej ACEi i SGLT2i.
Punkty końcowe	Skuteczność: - zmiana w stosunku białko/kreatynina w moczu (ang. urine protein/creatinine, UP/C) w stosunku do wartości wyjściowej, - zmiana wskaźnika filtracji kłębuszkowej (eGFR) mierzona nachyleniem krzywej (ang. slope), - średnia zmiana w stosunku do wartości wyjściowej eGFR i wybranych zmiennych białkomoczu w czasie, - odsetek pacjentów osiągających potwierdzone 40% zmniejszenie eGFR, ESKD lub zgon; Bezpieczeństwo: - zdarzenia niepożądane (AEs) przedstawione w zakwalifikowanych badaniach klinicznych	doniesienia dot. mechanizmów choroby i leczenia	-

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Typ badań	Opracowania pierwotne: • badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, • badania bez randomizacji z lub bez grupy kontrolnej, • badania obserwacyjne, • analizy post-hoc oraz abstrakty i plakaty doniesień konferencyjnych dostarczające dane na temat skuteczności i/lub bezpieczeństwa z dłuższego czasu obserwacji; Badania efektywności praktycznej: • pełnotekstowe opracowania oceniające skuteczność i/lub bezpieczeństwo wnioskowanego leku w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej; Opracowania wtórne: • przeglądy systematyczne lub metaanalizy spełniające kryteria przeglądu systematycznego, • badania opublikowane w formie pełnotekstowej oraz w przypadku RCT wyniki prezentowane w postaci abstraktów konferencyjnych lub posterów konferencyjnych, dostarczające informacje o skuteczności i/lub bezpieczeństwie leczenia z dłuższego czasu obserwacji	• badania <i>in vitro</i>, • badania na zwierzętach, • opisy przypadków, • opisy serii przypadków, • artykuły przeglądowe i poglądowe, • raporty badań klinicznych, • listy do redakcji	-
Inne kryteria	• publikacje w j. angielskim i polskim	• publikacje w innych językach niż wymienione	-

ChPL, Charakterystyka Produktu Leczniczego

4.1.1.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W ramach przeglądu systematycznego wnioskodawcy dla sparsentanu i technologii alternatywnych w zakresie leczenia dorosłych pacjentów z pierwotną nefropatią IgA, do analizy klinicznej włączono:

- 2 badania randomizowane z grupą kontrolną:
 - **RCT PROTECT** oceniające skuteczność i bezpieczeństwo sparsentanu w porównaniu z irbesartanem w leczeniu pierwotnej nefropatii IgA (przede wszystkim w zakresie redukcji białkomoczu oraz wpływu na funkcję nerek; N=404);
 - **RCT REENAL** oceniające wpływ losartanu vs placebo na progresję nefropatii cukrzycowej, w tym na wystąpienie schyłkowej niewydolności nerek, podwojenie stężenia kreatyniny lub zgon (N=1513);
- badania rzeczywistej praktyki klinicznej (RWE/RWD):
 - **Fu 2025** dotyczące bezpieczeństwa sparsentanu w rzeczywistej praktyce klinicznej;
 - **Schanz 2026** oceniające rzeczywistą skuteczność i bezpieczeństwo sparsentanu u pacjentów z IgAN leczonych wcześniej inhibitorami SGLT2;
 - **Lv 2026** oceniające bezpieczeństwo stosowania sparsentanu w leczeniu pierwotnej IgAN na podstawie danych pochodzących z bazy FDA Adverse Event Reporting System (FAERS);
- opracowania wtórne **Elnaga 2024, Tian 2025, Chen 2025, Jeyabalan 2025 i Kim 2025** dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa terapii stosowanych w IgAN.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazie MEDLINE (via PubMed) z zastosowaniem haseł dotyczących wnioskowanej interwencji (*Filspari, sparsentan*) i wnioskowanego wskazania (*primary immunoglobulin A nephropathy, IgA nephropathy*). Wyszukiwanie zostało przeprowadzone 7 sierpnia 2026 r.

W wyniku wyszukiwania weryfikacyjnego nie odnaleziono badań wpływających na zmianę wnioskowania przedstawionego w przeglądzie wnioskodawcy, w tym randomizowanych badań klinicznych.

Tabela 6. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Porównywane interwencje	Populacja	Punkty końcowe
Badania włączone dla porównania sparsentan vs losartan potasowy				
RCT PROTECT <i>(NCT03762850, Heerspink 2026, Rovin 2023, Heerspink 2023, Barratt 2023, Barratt 2019 oraz abstrakty konf. Roll 2025, Barratt 2026, Floege 2025)</i> <u>Źródło finansowania:</u> Travere Therapeutics	Typ: randomizowane, międzynarodowe, wieloośrodkowe badanie III fazy, z grupą kontrolną (RCT) Liczba ośrodków: 134 (w 18 krajach Ameryki Płn. i Płd., Europy oraz Azji) Randomizacja: tak, 1:1 Zaślepienie: tak, podwójnie Typ hipotezy: <i>superiority</i> (wyższości) Liczba ramion: 2 Okres obserwacji: okres zaślepiony to 110 tyg. leczenia i 4 tyg. obserwacji po zakończeniu terapii; następnie planowano otwartą fazę przedłużoną – PROTECT OLE (Kooienga 2023/2024, Komers 2024)	Grupa interwencji*: - sparsentan (n=202), w dawce 400 mg doustnie (a przez pierwsze 2 tyg. dawka 200 mg) Grupa kontrolna*: - irbesartan (n=202), w dawce 300 mg doustnie (a przez pierwsze 2 tyg. dawka 150 mg) Utraczone obserwacje: brak danych * Ponad połowa włączonych pacjentów w obu analizowanych grupach otrzymywała leki obniżające poziom lipidów, a ok. 45% badanych w obu grupach – leczenie przeciw nadciśnieniu, nieobejmujące ACEi, ARBi, blokerów aldosteronu i aliskirenu.	Kryteria włączenia, m.in.: - wiek ≥ 18 lat; - potwierdzona biopsją pierwotna nefropatia IgA; - białkomocz $> 1,0$ g/dobę; - eGFR ≥ 30 ml/min/1,73 m²; - dobrze kontrolowane ciśnienie tętnicze ($\leq 150/100$ mmHg); - pacjenci otrzymujący stabilne leczenie inhibitorem ACE lub ARB przez ≥ 12 tyg.; - pacjenci gotowi do modyfikacji leczenia hipotensyjnego w razie potrzeby i stosujący skuteczną antykoncepcję; Kryteria wykluczenia, m.in.: - rozpoznanie wtórnej nefropatii IgA lub zapalenia naczyń związanego z IgA; - komórkowe półksiężyce kłębuszkowe w $> 25\%$ kłębuszków nerkowych w biopsji nerki wykonanej w ciągu 6 mies. przed badaniem przesiewowym; - występowanie innych przewlekłych chorób nerek; - stosowanie ogólnoustrojowej immunosupresji (w tym glikokortykosteroidów) przez ≥ 2 tyg. w ciągu 3 mies. przed badaniem przesiewowym; - współistnienie istotnych chorób sercowo-naczyniowych / niewydolności serca (NYHA II-IV); - przebyte przeszczepienie narządu (z wyjątkiem przeszczepu rogówki); - występowanie aktywnej choroby wątroby, wirusowego zapalenia wątroby lub istotnie podwyższonej aktywności ALT/AST; - nowotwór w wywiadzie (z określonymi wyjątkami); - w momencie kwalifikacji stężenie: hemoglobiny < 9 g/dl (lub hematokryt $< 27\%$), potasu $> 5,5$ mmol/L; - ciężkie reakcje nadwrażliwości na którykolwiek lek w badaniu lub konieczność stosowania leków niedopuszczonych przez protokół badania; - w przypadku kobiet: ciąża, planowanie ciąży w trakcie badania lub karmienia piersią;	Pierwszorzędowe: - zmiana stosunku białko/kreatynina (UP/C) w moczu względem wartości wyjściowej, wg 24-godzinnej próbki moczu w 36. tyg. badania (wskaźnik UPCR); Pozostałe (kluczowe): - zmiana wskaźnika filtracji kłębuszkowej (eGFR) mierzona nachyleniem krzywej w okresie 52 tyg. po początkowym ostrym efekcie randomizowanej terapii; - zmiana eGFR w okresie 104 tyg. oraz 110 tyg. po ostrym efekcie randomizowanej terapii w analizie końcowej; - profil bezpieczeństwa do 110 tyg. (zdarzenia niepożądane – AEs)

Badanie	Metodyka	Porównywane interwencje	Populacja	Punkty końcowe
			zaburzenia związane z nadużywaniem alkoholu lub nielegalnych substancji psychoaktywnych	
RCT RENAAL (NCT00308347, Brenner 2000/2001, Shahinfar 2002) <u>Źródło finansowania:</u> Merck Sharp & Dohme LLC	Typ: randomizowane, międzynarodowe, wieloośrodkowe badanie III fazy, z grupą kontrolną (RCT) Liczba ośrodków: 250 (Azja, Europa, Ameryka Płn. i Płd. oraz Środowa) Randomizacja: tak, 1:1 Zaslepienie: tak, podwójnie Typ hipotezy: <i>superiority</i> (wyższości) Liczba ramion: 2 Okres obserwacji: 3-4 lata	Grupa interwencji*: - losartan potasowy (n=751), w dawce 50 mg/dobę lub 100 mg/dobę Grupa kontrolna*: - placebo (n=762), taki sam sposób dawkowania jak interwencja Utracone obserwacje: brak danych * Większość uczestników badania stosowało leki na nadciśnienie (ok. 92-95% badanych).	Kryteria włączenia, m.in.: - wiek 31-70 lat; - rozpoznanie cukrzycy typu 2; - stwierdzenie nefropatii cukrzycowej z albuminurią ≥ 300 mg/g kreatyniny lub białkomoczem >500 mg/dobę; - potwierdzenie stężenia kreatyniny w surowicy 1,3-3,0 mg/dl; - stwierdzenie nadciśnienia tętniczego lub normotensji; - potwierdzenie HbA1c $<12\%$; - stosowanie stabilnego leczenia przeciwcukrzycowego; - uzyskanie ujemnego wyniku testu ciążyowego oraz stosowanie skutecznej antykoncepcji (kobiety w wieku rozrodczym); Kryteria wykluczenia, m.in.: - rozpoznanie cukrzycy typu 1; - stwierdzenie cukrzycowej choroby nerek związanej ze zwężeniem tętnicy nerkowej; - przebyte zawału mięśnia sercowego w ciągu 1 mies. przed badaniem; - przebyte pomostowania tętnic wieńcowych w ciągu 1 mies. przed badaniem; - przebyte udaru mózgu lub przezskórnej angioplastyki wieńcowej w ciągu 6 mies. przed badaniem; - przebyte przemijającego napadu niedokrwienia w ciągu ostatniego roku; - stwierdzenie niewydolności serca; - stwierdzenie zwężenia tętnicy nerkowej; - stwierdzenie pierwotnego hiperaldosteronizmu; - stwierdzenie guza chromochłonnego	Pierwszorzędowe: - złożony punkt końcowy obejmujący czas do wystąpienia pierwszego z następujących zdarzeń: podwojenia stężenia kreatyniny w surowicy, schyłkowej niewydolności nerek lub zgonu* Pozostałe (kluczowe): - 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; - progresja choroby nerek; - zmiana poziomu białkomoczu; - jakość życia wg SF-36 i wg EQ-5D; *Podwojenie stężenia kreatyniny w surowicy definiowano jako pierwszą wartość stężenia kreatyniny w surowicy, która była 2-krotnie wyższa od wartości wyjściowej, potwierdzoną przez 2 wartości stężenia kreatyniny w surowicy uzyskaną ≥ 4 tyg. po początkowym podwojeniu. Schyłkową niewydolność nerek określono jako konieczność przewlekłej dializoterapii lub przeszczepienia nerki.

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w AKL wnioskodawcy, rozdz. 4.2 oraz 8.15.3.

4.1.1.2. Ocena badań

Ocena poprawności przeglądu systematycznego

W ramach przeglądu systematycznego dot. skuteczności klinicznej i praktycznej oraz bezpieczeństwa dla sparsentanu w leczeniu dorosłych pacjentów z IgAN, wnioskodawca dokonał przeszukania dowodów naukowych w bazach głównych Medline (via PubMed), Embase oraz Cochrane Library z datą odcięcia: 23 lipca 2026 r. (strategia wyszukiwania dowodów oraz schemat PRISMA zarówno dla interwencji, jak i dla komparatora zostały przedstawione w ramach Odpowiedzi na wym. minimalne 2026). Przeszukano również strony towarzystw naukowych / doniesienia konferencyjne, rejestry badań klinicznych oraz bibliografię odnalezionych doniesień pierwotnych/wtórnych. W wyniku odpowiedzi na pismo ws. niespełnienia wymagań minimalnych analizy, wnioskodawca uzupełnił przegląd systematyczny o najnowsze publikacje dot. wnioskowanego wskazania i technologii medycznej.

Wyszukiwanie dowodów naukowych zostało przeprowadzone zgodnie z wytycznymi HTA. Przedstawiona przez wnioskodawcę strategia wyszukiwania nie zawiera krytycznych błędów a jej konstrukcja oraz rzetelność przeprowadzenia były wystarczające do właściwej selekcji dowodów naukowych. Wyszukiwanie weryfikacyjne Agencji dodatkowo potwierdziło ww. wnioski.

Ocena jakości badań pierwotnych i wtórnych

Wnioskodawca dokonał oceny wiarygodności oraz jakości włączonych do analizy RCTs za pomocą narzędzia Cochrane Risk of Bias-2 (RoB-2). Zgodnie z oceną wnioskodawcy, zarówno RCT PROTECT, jak i RCT RENAAL oceniono jako obarczone pewnymi zastrzeżeniami¹ (ang. some concerns). Źródłem zastrzeżeń w RCT PROTECT były przede wszystkim brakujące dane dotyczące punktów końcowych ocenianych w czasie, w szczególności: eGFR slope czy białkomoczu/proteinurii. W przypadku RCT RENAAL główny problem stanowił brak szczegółowego planu analizy statystycznej dostępnego przed uzyskaniem wyników badania, co utrudniało pełną ocenę domeny dotyczącej selektywnego raportowania wyników.

Ocenę wiarygodności badania efektywności praktycznej Schanz 2026 przeprowadzono przy wykorzystaniu skali NICE, zgodnie z którą badanie to charakteryzowało się umiarkowaną jakością metodologiczną (wynik 6/8 pkt). W przypadku badań Lv 2026 i Fu 2025 nie dokonano formalnej oceny ich jakości, ze względu na brak zidentyfikowanej właściwej skali oceny jakości metodologicznej dla tego typu analiz farmakoepidemiologicznych opartych na spontanicznych zgłoszeniach działań niepożądanych (FAERS). Ze względu na charakter analiz FAERS wyniki badań Lv 2026 i Fu 2025 należy traktować jako sygnały bezpieczeństwa generujące hipotezy, a nie dowody pozwalające na ilościową ocenę względnego bezpieczeństwa technologii.

Opracowania wtórne zostały ocenione zgodnie z narzędziem AMSTAR-2, głównie jako krytycznie niskiej (Kim 2025, Chen 2025, Elnaga 2024) lub niskiej jakości (Jeybalan 2025, Tian 2025).

Ograniczenia jakości badań pierwotnych według wnioskodawcy

RCT PROTECT

- W badaniu odnotowano niekompletność danych wynikającą z przedwczesnego zakończenia udziału przez część pacjentów oraz nierównomierny odsetek rezygnacji pomiędzy grupami leczenia, co mogło wpływać na precyzję oszacowań efektów.
- Wystąpiły niewielkie odstępstwa od kryteriów kwalifikacji dotyczących wartości eGFR.
- Pierwotny oraz kluczowe wtórne punkty końcowe miały charakter surogatowy (UPCR, eGFR slope), natomiast nie oceniano bezpośrednio twardych punktów końcowych, takich jak ESRD, hospitalizacje czy śmiertelność.
- Nie przedstawiono pełnych danych dotyczących jakości życia w publikacjach pełnotekstowych.
- Możliwość uogólnienia wyników na całą populację chorych z IgAN jest ograniczona ze względu na charakterystykę badanej populacji (m.in. wyższy wiek uczestników niż typowy wiek zachorowania).
- Brakowało części informacji dotyczących stanu funkcjonalnego pacjentów, chorób współistniejących i wcześniejszego leczenia.
- Okres obserwacji (110 tygodni) może być niewystarczający do oceny długoterminowego wpływu terapii na schyłkową niewydolność nerek i przeżycie.
- Nie wykazano istotności statystycznej dla punktu końcowego total eGFR slope, co ograniczyło możliwość formalnego wnioskowania dla kolejnych punktów końcowych w ramach hierarchicznego planu analizy.

¹ Umiarkowane ryzyko błędu systematycznego, badanie nie jest ocenione ani jako niskiego ryzyka błędu, ani jako wysokiego ryzyka błędu.

- Dla bezpieczeństwa dostępne są jedynie dane z ograniczonego okresu obserwacji, a wpływ wieloletniego stosowania sparsentanu pozostaje niepewny.

RCT RENAAL

- Ograniczona dostępność informacji metodologicznych (m.in. dotyczących ukrycia alokacji, części aspektów zaślepienia oraz przyczyn wycofania uczestników) utrudnia pełną ocenę ryzyka błędu systematycznego.
- Brak publicznie dostępnego protokołu badania ogranicza możliwość kompleksowej oceny metodologicznej.
- Dane dotyczące bezpieczeństwa przedstawiono w sposób ogólny, a populacja wykorzystana do analiz bezpieczeństwa nie została jednoznacznie określona.
- Badanie obejmowało wyłącznie pacjentów z cukrzycą typu 2 i nefropatią cukrzycową, co ogranicza możliwość odniesienia wyników do populacji chorych z IgAN.

Badania RWE (Fu 2025, Lv 2026)

- Badania opierały się na bazie FAERS, co wiąże się z ryzykiem błędów raportowania, selekcji i niepełności danych.
- Nie przeprowadzono formalnej oceny ryzyka błędu systematycznego z wykorzystaniem standardowych narzędzi oceny jakości badań.
- Wyniki należy traktować przede wszystkim jako dane uzupełniające dotyczące bezpieczeństwa, a nie jako dowód porównywalny z wynikami randomizowanych badań klinicznych.

4.1.1.3. Ocena syntezy wyników

Ograniczenia syntezy według wnioskodawcy

- Nie zidentyfikowano badań bezpośrednio porównujących sparsentan z losartanem w populacji określonej w PICO.
- Dostępne badania porównawcze dot. różnych populacji pacjentów i różnych wskazań terapeutycznych.
- Badania PROTECT i RENAAL wykazywały istotną heterogeniczność pod względem populacji, interwencji, komparatorów, punktów końcowych i czasu obserwacji.
- Heterogeniczność ta uniemożliwiła przeprowadzenie wiarygodnego porównania pośredniego oraz spełnienie założenia przechodniości.
- W związku z brakiem możliwości wykonania porównania pośredniego wyniki przedstawiono wyłącznie w formie opisowej i tabelarycznej, co nie pozwala na wnioskowanie o względnej przewadze sparsentanu nad losartanem lub odwrotnie.
- Wnioski dotyczące względnej skuteczności i bezpieczeństwa analizowanych technologii cechują się wysokim poziomem niepewności i powinny być interpretowane ostrożnie.

Komentarz analityków Agencji

W ramach analizy klinicznej wnioskodawcy nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących sparsentan z losartanem potasowym w populacji dorosłych pacjentów z pierwotną IgAN. Podstawę oceny skuteczności i bezpieczeństwa sparsentanu stanowiło RCT PROTECT, w którym sparsentan porównywano z irbesartanem, natomiast dane dot. losartanu pochodziły z RCT RENAAL, przeprowadzonego u pacjentów z cukrzycą typu 2 i nefropatią cukrzycową. Badania PROTECT i RENAAL różniły się pod względem populacji, ocenianych interwencji i komparatorów, punktów końcowych oraz okresu obserwacji. Z uwagi na istotną heterogeniczność badań i brak możliwości spełnienia założenia przechodniości wnioskodawca nie przeprowadził formalnego porównania pośredniego, ograniczając syntezę do opisowego i tabelarycznego zestawienia wyników. Takie zestawienie nie umożliwia ilościowego oszacowania względnego efektu sparsentanu w porównaniu z losartanem ani wnioskowania o przewadze jednej z tych technologii w zakresie skuteczności lub bezpieczeństwa.

W związku z brakiem porównania bezpośredniego z analizowanym komparatorem wnioskodawca przedstawia również wyniki badania rejestracyjnego dla sparsentanu – RCT PROTECT, które porównuje wnioskowaną technologię z innym reprezentantem ARB – irbesartanem. Wyniki tego badania wskazują na przewagę sparsentanu nad irbesartanem w zakresie redukcji białkomoczu mierzonego za pomocą UPCR. Jednak pierwszorzędowy punkt końcowy badania, jak i kluczowe punkty dotyczące tempa zmiany eGFR miały charakter surogatowy. W badaniu nie oceniono bezpośrednio wpływu leczenia na występowanie schyłkowej niewydolności nerek, hospitalizacje lub śmiertelność, a okres obserwacji wynoszący 110 tygodni może nie pozwalać na ocenę wieloletniego wpływu terapii na przebieg choroby, chociaż wynik przedłużenia badania PROTECT OLE (o ok. 48

tyg.) wskazuje na utrzymanie się korzystnych efektów stosowania sparsentanu. W publikacjach pełnotekstowych nie przedstawiono również pełnych wyników dotyczących jakości życia.

Dodatkowe dane pochodzące z badań rzeczywistej praktyki klinicznej, tj. Fu 2025 i Lv 2026 oparto na spontanicznych zgłoszeniach działań niepożądanych, dlatego ich wyniki stanowią przede wszystkim sygnały bezpieczeństwa generujące hipotezy i nie pozwalają na ilościową ocenę względnego bezpieczeństwa sparsentanu. Z kolei, badanie Schanz 2026 oceniono jako badanie o umiarkowanej jakości metodologicznej. Większość uwzględnionych opracowań wtórnych oceniono natomiast za pomocą narzędzia AMSTAR-2 jako opracowania niskiej albo krytycznie niskiej jakości, co ogranicza możliwość wykorzystania ich wyników do formułowania rozstrzygających wniosków.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

Wnioskodawca **nie zidentyfikował badań bezpośrednio porównujących sparsentan z refundowanym komparatorem – losartanem potasowym**. Bezpośrednie dane kliniczne dla sparsentanu pochodzą z RCT PROTECT, w którym komparatorem był irbesartan, natomiast dane dla losartanu zaczerpnięto z RCT RENAAL, które oceniało losartan względem placebo u pacjentów z cukrzycą typu 2 i nefropatią cukrzycową, a więc w populacji odmiennej od populacji RCT PROTECT. Ze względu na istotną heterogeniczność RCT PROTECT i RENAAL, obejmującą różnice w populacji, wskazaniu klinicznym, interwencji, komparatorze, punktach końcowych i czasie obserwacji, **wnioskodawca odstąpił od przeprowadzenia klasycznego porównania pośredniego**, wskazując, że brak wspólnego, spójnego komparatora oraz niejednorodność kliniczna i metodologiczna naruszają podstawowe założenia takiego porównania. W konsekwencji wnioskodawca ograniczył się do tabelarycznego zestawienia wyników z ww. badań.

Dlatego też, w analizie klinicznej wnioskodawcy **podstawowym źródłem dowodów dla skuteczności i bezpieczeństwa sparsentanu było RCT PROTECT**, porównujące **sparsentan z irbesartanem** (ta sama klasa terapeutyczna co losartan) u dorosłych pacjentów z potwierdzoną biopsją pierwotną nefropatią IgA, białkomoczem $\geq 1,0$ g/dobę oraz eGFR ≥ 30 ml/min/1,73 m², pomimo wcześniejszej stabilnej terapii ACEi lub ARB.

Szczegółowe informacje – AKL wnioskodawcy, rozdz. 4 oraz Odpowiedź na wym. min. 2026, Uwaga 1 i 2.

4.2.1. Wyniki analizy skuteczności klinicznej sparsentanu

4.2.1.1. Sparsentan vs losartan potasowy

Wnioskodawca nie dysponował badaniami bezpośrednio porównującymi sparsentan z losartanem potasowym, dlatego też przedstawiono opisowe zestawienie wyników badań PROTECT i RENAAL. Ze względu na ograniczoną porównywalność dostępnych danych (brak możliwości wykonania porównania pośredniego), zestawiono wyłącznie roczną zmianę wskaźnika białko/kreatynina w moczu (UPCR) oraz roczne tempo zmian eGFR, stanowiące jedyne wspólne dla obu badań wskaźniki progresji przewlekłej choroby nerek

Na podstawie opisowego zestawienia wyników badań PROTECT i RENAAL odnotowano większą redukcję białkomoczu oraz wolniejsze tempo spadku eGFR u pacjentów leczonych sparsentanem.

Szczegóły w tabeli poniżej.

Tabela 7. Zestawienie wyników wskaźnika UPCR i eGFR na rok wg RCT PROTECT i RENAAL

punkt końcowy	sparsentan	losartan potasowy
roczna zmiana UPCR, % [95%CI]	-49,8 [-55,0; -44,0]	-35 [bd]
zmiana eGFR/rok, ml/min/1,73 m ²	-2,7	-4,4

CI, przedział ufności; bd, brak danych; eGFR, szacunkowa wartość przesączania kłębuszkowego; UPCR, wskaźnik białko/kreatynina w moczu

Ze względu na istotną heterogeniczność badań, obejmującą różnice w populacjach, interwencjach oraz punktach końcowych, **wyniki te nie pozwalają na wiarygodne określenie względnej skuteczności** sparsentanu względem losartanu i powinny być interpretowane z dużą ostrożnością.

4.2.1.2. Sparsentan vs irbesartan

W związku z brakiem porównań bezpośrednich dla sparsentanu i losartanu potasowego, wnioskodawca przedstawił **wyniki rejestracyjnego RCT PROTECT**, którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa sparsentanu vs irbesartan (tożsama klasa terapeutyczna co losartan) u pacjentów z pierwotną IgAN. Do badania kwalifikowano dorosłych pacjentów z rozpoznaniem IgAN potwierdzonym biopsją nerki, utrzymującym się białkomoczem $\geq 1,0$ g/dobę oraz eGFR ≥ 30 ml/min/1,73 m² pomimo ≥ 12 tyg. stabilnego leczenia ACEi i/lub ARB w maksymalnej tolerowanej dawce. Randomizacji poddano 404 pacjentów (grupa leczona sparsentanem, n=202 oraz grupa leczona irbesartanem, n=202). Charakterystyka wyjściowa populacji docelowej była dobrze zrównoważona, bez istotnych różnic między grupą sparsentanu i irbesartan.

Średni wiek uczestników wynosił ok. 46 lat a większość (ok. 70%) stanowili mężczyźni. Średnia wartość eGFR wynosiła ok. 57 ml/min/1,73 m², większość analizowanej populacji miała eGFR ≥ 30 ml/min/1,73 m² (93% w grupie sparsentanu i 98% w grupie irbesartanu). Bardzo zaawansowane upośledzenie funkcji nerek (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) występowało rzadko (7% vs 2%). Nasilenie białkomoczu było porównywalne: mediana wydalania białka z moczem wynosiła 1,8 g/dobę, a stosunku białko/kreatynina ok. 1,2-1,3 g/g. Krwimocz

stwierdzano u ponad połowy uczestników (ok. 55-56%). Ponad 60% pacjentów w obu grupach otrzymywało przed randomizacją ACEi lub ARB w maksymalnej zalecanej dawce. Leki przeciwnadciśnieniowe stosowało ok. 45% uczestników a leczenie hipolipemizujące otrzymywało ok. 56-57% pacjentów. Badana populacja obejmowała pacjentów z utrzymującą się aktywną chorobą pomimo stosowanego leczenia nefroprotektoryjnego

Sparsentan stosowano początkowo w dawce 200 mg raz na dobę przez 2 tyg., a następnie zwiększano do dawki docelowej 400 mg raz na dobę. W grupie kontrolnej stosowano irbesartan, również z 2 tyg. okresem titracji (150 mg raz na dobę), po którym osiągnęto dawkę docelową 300 mg raz na dobę. Należy podkreślić, że komparatorem w badaniu był irbesartan, a nie losartan potasowy.

Ocena skuteczności została przeprowadzona w populacji Full Analysis Set (FAS), natomiast ocena bezpieczeństwa w populacji Safety Analysis Set. Obie populacje były definiowane identycznie i obejmowały wszystkich pacjentów zrandomizowanych, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę badanego leczenia.

Pierwszorzędowym punktem końcowym badania była **zmiana względem wartości wyjściowej wskaźnika białko/kreatynina w moczu (UPCR, ang. urine protein-to-creatinine ratio)** oceniana na podstawie 24-godz. zbiórki moczu po 36 tyg. leczenia. Należy podkreślić, że formalna ocena pierwszorzędowego punktu końcowego została przeprowadzona po ww. 36 tyg. leczenia zgodnie z protokołem badania, natomiast wyniki przedstawione po 110 tyg. miały charakter długoterminowej oceny trwałości uzyskanego efektu w zakresie redukcji białkomoczu.

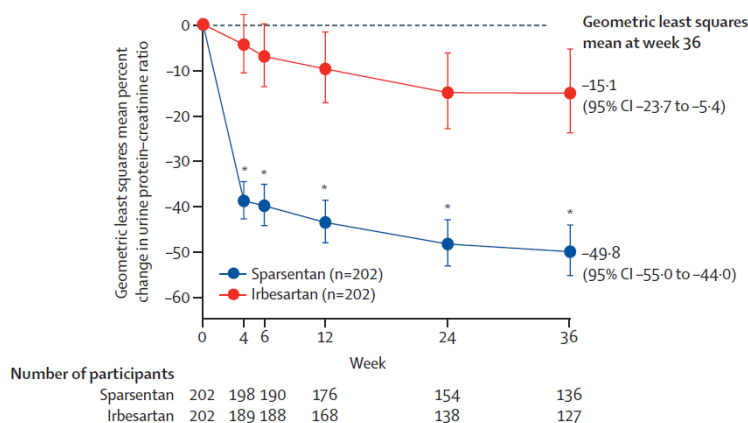
Po osiągnięciu istotności statystycznej dla punktu pierwszorzędowego oceniano dwa kluczowe drugorzędowe punkty końcowe dot. funkcji nerek, tj. **tempo zmian eGFR** po wykluczeniu pierwszych tygodni leczenia (w okresie od 6. do 110. tyg.; ang. chronic eGFR slope²) oraz tempo zmian eGFR liczone od randomizacji aż do końca obserwacji (od 1. dnia do 110. tyg.; ang. total eGFR slope).

Zgodnie z uzyskanymi opiniami od ekspertów klinicznych, oczekiwanym efektem stosowania nowych technologii terapeutycznych w nefropatii IgA jest uzyskanie szybkiej i trwałej redukcji białkomoczu, optymalnie do wartości $<0,5$ g/dobę, a docelowo $<0,3$ g/dobę (klinicznie istotna jest redukcja białkomoczu o 30-40%).

Poniżej przedstawiono wyniki w zakresie kluczowych punktów końcowych dla analizowanego porównania.

Zmiana wskaźnika białko/kreatynina w moczu (UPCR)

Pierwotna analiza po 36 tyg. leczenia (analiza pośrednia, ang. interim analysis) wykazała istotnie większą redukcję białkomoczu wyrażonego jako UPCR w grupie sparsentanu niż w grupie irbesartanu ($-49,8\%$ vs $-15,1\%$), co przełożyło się na **istotną statystycznie i klinicznie, 41% względną redukcję UPCR na korzyść sparsentanu** ($GMR^3=0,59$ [95%CI: 0,51; 0,69], $p<0,0001$). Szczegółowy rozkład na rysunku poniżej.



Rysunek 1. Zmiana UPCR w 36 tyg. obserwacji dla porównania sparsentan vs irbesartan wg RCT PROTECT

Źródło: Heerspink 2023. Słupki błędów przedstawiają 95% przedziały ufności (95% CI). Wskaźnik białko/kreatynina w moczu (UPCR) obliczono na podstawie 24-godzinnych zbiórek moczu. * $p<0,0001$ dla sparsentanu z irbesartanem w każdym punkcie czasowym.

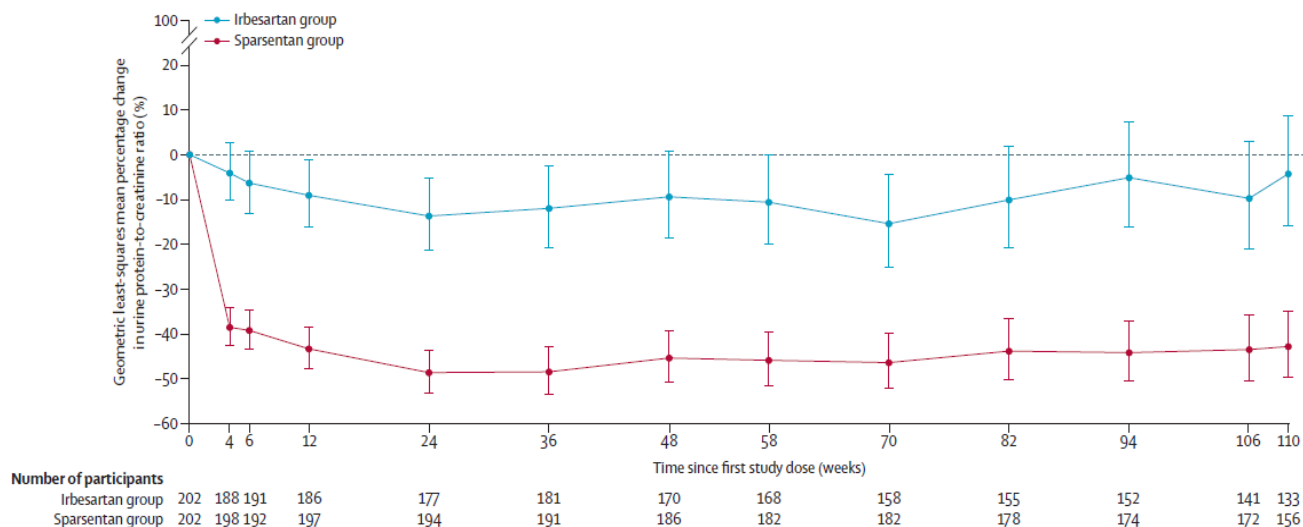
Po 110 tygodniach obserwacji w grupie sparsentanu odnotowano blisko 43% redukcję UPCR względem wartości wyjściowej, podczas gdy w grupie irbesartanu redukcja wyniosła ok. 4%, co przełożyło się na **istotne**

² eGFR slope wskazuje jak szybko funkcja nerek się pogarsza, jest to wskaźnik zmiany eGFR mierzony nachyleniem krzywej. Po rozpoczęciu leczenia ARB, ACEi, inhibitorami SGLT2 czy sparsentanem często obserwuje się wczesny, przejściowy spadek eGFR, który nie oznacza uszkodzenia nerek, dlatego też podział na tempo zmian eGFR po wykluczeniu pierwszych tygodni leczenia i tempo zmian eGFR od randomizacji.

³ wskaźnik geometryczna średnia najmniejszych kwadratów, ang. geometric least square mean ratio

statystycznie i klinicznie 40% względne zmniejszenie białkomoczu na korzyść sparsentanu (GMR⁴=0,60 [95%CI: 0,50; 0,72], p = bd).

Szczegóły na rysunku i tabeli poniżej.



Rysunek 2. Zmiana UPCR podczas kolejnych wizyt do 110 tyg. obserwacji dla porównania sparsentan vs irbesartan wg RCT PROTECT

Źródło: Rovin 2023. UPCR, wskaźnik białko/kreatynina w moczu. Pionowe słupki przedstawiają 95% przedziały ufności (95% CI) dla oszacowanej wartości średniej.

Tabela 8. Zestawienie wyników UPCR wg okresu obserwacji dla porównania sparsentan vs irbesartan wg RCT PROTECT

punkt końcowy	sparsentan, n=202 % [95%CI]	irbesartan, n=202 % [95%CI]	GMR [95%CI], p
UPCR do 36. tyg. obserwacji ^a	-49,8 [bd]	-15,1 [bd]	0,59 [0,51, 0,69], p<0,0001
UPCR do 110. tyg. obserwacji ^b	-42,8 [-49,8; -35,0]	-4,4 [-15,8; 8,7]	0,60 [0,50; 0,72], p=bd

Wyniki istotne statystycznie zostały pogrubione.

a) Dane pochodzą z publikacji Heerspink 2023. b) Dane pochodzą z publikacji Rovin 2023.

bd, brak danych; CI, przedział ufności; GMR, wskaźnik geometryczna średnia najmniejszych kwadratów; UPCR, wskaźnik białko/kreatynina w moczu

Kluczowe drugorzędowe punkty końcowe dot. tempa zmian eGFR

Ze względu na wykazany związek pomiędzy wolniejszym spadkiem eGFR a mniejszym ryzykiem rozwoju schyłkowej niewydolności nerek (ESKD) oraz wolniejszą progresją przewlekłej choroby nerek (EMA 2023), wskaźniki odzwierciedlające tempo zmian eGFR uznawane są za istotne klinicznie miary skuteczności i były oceniane jako kluczowe punkty końcowe w RCT PROTECT.

Zgodnie z wynikami RCT PROTECT, średnie roczne tempo spadku eGFR po wykluczeniu pierwszych tygodni leczenia (w okresie od 6. do 110. tyg.) wyniosło -2,7 ml/min/1,73 m² w grupie sparsentanu oraz -3,8 ml/min/1,73 m² w grupie irbesartanu. **Istotna statystycznie różnica między grupami wyniosła 1,1 ml/min/1,73 m²/rok (95%CI: 0,1; 2,1; p=0,037), co może wskazywać wolniejsze pogarszanie się funkcji nerek u pacjentów leczonych sparsentanem.**

Podobny kierunek efektu obserwowano dla średniego rocznego tempa spadku eGFR ocenianego od 1. do 110. tyg. badania, jednak różnica między analizowanymi grupami nie osiągnęła istotności statystycznej (różnica: 1,0 [95%CI: 0,03; 1,94], p=0,058).

Szczegółowe informacje przedstawiono w tabeli poniżej.

⁴ wskaźnik geometryczna średnia najmniejszych kwadratów, ang. geometric least square mean ratio

Tabela 9. Zestawienie wyników dla punktów końcowych dot. tempa zmian eGFR/rok wg RCT PROTECT

punkt końcowy	sparsentan, n=202 ml/min na 1,73 m ² / rok [95%CI]	irbesartan, n=202 ml/min na 1,73 m ² / rok [95%CI]	różnica [95%CI], p
tempo zmian eGFR po wykluczeniu pierwszych tygodni leczenia ^a	-2,7 [-3,4; -2,1]	-3,8 [-4,6; -3,1]	1,1 [0,1; 2,1], p=0,037
tempo zmian eGFR liczone od randomizacji aż do końca obserwacji ^b	-2,9 [-3,6; -2,2]	-3,9 [-4,6; -3,1]	1,0 [0,03; 1,94], p=0,058

Dane pochodzą z publikacji Rovin 2023. Wyniki istotne statystycznie zostały pogrubione.

a) w okresie od 6. do 110. tyg. (ang. chronic eGFR slope; b) od 1. dnia do 110. tyg. (ang. total eGFR slope)

CI, przedział ufności; eGFR, szacunkowa wartość przesączania kłębuszkowego

Analizy wrażliwości w RCT PROTECT były spójne z wynikami analiz podstawowych zarówno dla tempa zmian eGFR po wykluczeniu pierwszych tygodni leczenia, jak i w całkowitym okresie.

Analiza bezwzględnej zmiany eGFR względem wartości wyjściowej również wskazywała na korzyść sparsentanu w dłuższym okresie obserwacji (do 6 tyg. różnica nieistotna statystycznie). W 110. tyg. obserwacji średni spadek eGFR wyniósł -5,8 ml/min/1,73 m² w grupie sparsentanu i -9,5 ml/min/1,73 m² w grupie irbesartanu, co odpowiadało istotnej statystycznie różnicy 3,7 ml/min/1,73 m² (95%CI: 1,5; 6,0). Po zakończeniu leczenia (114. tydzień) różnica utrzymywała się (2,9 ml/min/1,73 m² [95%CI: 0,5; 5,3] na korzyść sparsentanu).

Pozostałe punkty końcowe badania zostały szczegółowo przedstawione w AKL wnioskodawcy – rozdz. 4.4.1 oraz w Odpowiedzi na wym. min. 2026 – Uwaga 1.

Przedłużenia badania PROTECT OLE

Przedłużenie badania **PROTECT OLE** (ang. open-label extension) dostarcza dodatkowych danych potwierdzających **trwałość efektu terapeutycznego sparsentanu w długoterminowej obserwacji** (ok. 48 tyg. obserwacji po zakończeniu RCT). U pacjentów z pierwotną nefropatią IgA utrzymywała się istotna redukcja białkomoczu (mediana UPCR zmniejszyła się o 54%; redukcja z 1,30 do 0,60 g/g), a u chorych przechodzących z irbesartanu na sparsentan obserwowano dalszą poprawę parametrów nerkowych, co wskazuje na możliwość uzyskania dodatkowych korzyści klinicznych po zmianie leczenia. Jednocześnie nie zidentyfikowano nowych sygnałów bezpieczeństwa, a profil TEAEs pozostawał zgodny z obserwowanym wcześniej w RCT PROTECT. Należy jednak uwzględnić, że faza OLE miała charakter otwarty i nie obejmowała grupy kontrolnej, co ogranicza możliwość jednoznacznego wnioskowania o wielkości efektu leczenia.

Szczegółowe informacje – AKL wnioskodawcy rozdz. 6.3.3.6 oraz Odpowiedzi na wym. min. 2026 – Uwaga 1.

4.2.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa sparsentanu

4.2.2.1. Sparsentan vs losartan potasowy

Wnioskodawca przedstawił **tabelaryczne zestawienie wybranych wyników bezpieczeństwa** dla sparsentanu i losartanu potasowego, obejmujące m.in. częstość jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych (AEs), AEs prowadzących do przerwania leczenia, często występujących AEs oraz AEs zakończonych zgonem. Należy podkreślić, że zestawienie to nie stanowi porównania bezpośredniego ani formalnego porównania pośredniego, ponieważ dane pochodzą z odrębnych, mocno heterogenicznych badań PROTECT i RENAAL oraz częściowo z ChPL dla adekwatnych technologii, a populacje, wskazania, czas obserwacji i sposób raportowania bezpieczeństwa nie są w pełni porównywalne.

Wyniki zestawienia tabelarycznego wnioskodawcy wskazują na zbliżoną ogólną częstość AEs dla sparsentanu i losartanu oraz niższy odsetek AEs prowadzących do przerwania leczenia w grupie sparsentanu, jednak ze względu na pochodzenie danych z odrębnych, heterogenicznych badań oraz częściowo z ChPL nie można na ich podstawie wiarygodnie wnioskować o korzystniejszym profilu bezpieczeństwa żadnej z analizowanych technologii lekowych.

Tabela 10. Zestawienie wyników bezpieczeństwa: sparsentan vs losartan, wg RCT PROTECT i RENAAL

punkt końcowy	sparsentan	losartan potasowy
AEs ogółem, %	93	95,3
AEs prowadzące do przerwania leczenia, %	10,4	17,2

punkt końcowy	sparsentan	losartan potasowy
AEs występujące „często”, zgodnie z ChPL Filspari i Losacor	hiperkaliemia, zawroty głowy, ból głowy, niedociśnienie tętnicze, niedociśnienie ortostatyczne, zaburzenia czynności nerek, obrzęki obwodowe, zmęczenie, wzrost stężenia kreatyniny we krwi, podwyższona aktywność aminotransferazy ^a	zawroty głowy, niedociśnienie ortostatyczne, osłabienie, zmęczenie, hiperkaliemia, hipoglikemia
AEs prowadzące do zgonu, %	0	brak istotnej różnicy

a) Podwyższona aktywność aminotransferazy obejmuje terminy preferowane: podwyższoną aktywność aminotransferazy alaninowej, podwyższoną aktywność aminotransferazy asparaginianowej, podwyższoną aktywność gammaglutamylotranspeptydazy, podwyższoną aktywność enzymów wątrobowych i podwyższoną aktywność aminotransferaz

AEs, zdarzenia niepożądane; ChPL, Charakterystyka Produktu Leczniczego

4.2.2.2. Sparsentan vs irbesartan

W RCT PROTECT oceniano bezpieczeństwo sparsentanu w dawce docelowej 400 mg raz na dobę w porównaniu z irbesartanem w dawce docelowej 300 mg raz na dobę u dorosłych pacjentów z pierwotną IgAN i utrzymującym się białkomoczem mimo wcześniejszego leczenia inhibitorami układu RAA. Trzeba mieć na uwadze, że badanie to wykluczało m.in. pacjentów z istotnymi chorobami wątroby, sercowo-naczyniowymi (NYHA II-IV) czy nowotworowymi, co należy uwzględnić przy ocenie możliwości uogólnienia wyników bezpieczeństwa na szerszą praktykę kliniczną.

Zgodnie z wynikami RCT PROTECT (dla 110 tyg. obserwacji), sparsentan wykazywał ogólnie zbliżony profil bezpieczeństwa do irbesartanu w zakresie ciężkich zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia (ciężkie TEAEs: 37% vs 35%) i TEAEs prowadzących do przerwania leczenia (10% vs 9%), przy częstszym występowaniu TEAEs ogółem (93% vs 88%), TEAEs związanych z leczeniem (46% vs 35%), niedociśnienia (13% vs 4%), zawrotów głowy (15% vs 6%), hiperkaliemii (16% vs 13%), obrzęków obwodowych (15% vs 12%) i COVID-19 (26% vs 23 %).

Najbardziej widoczną różnicą między grupami pozostawały TEAEs związane z działaniem hemodynamicznym leku, tj. zawroty głowy (RR=2,31 [95%CI: 1,24; 4,29], p=0,008) i niedociśnienie (hipotensja, RR=3,25 [95%CI: 1,51; 7,01], p=0,003).

U blisko 6% w grupie leczonej sparsentanem odnotowano zdarzenia ostrego uszkodzenia nerek (vs 3% w grupie irbesartanu), a do przerwania leczenia doszło u 3 pacjentów w grupie sparsentanu.

Trzeba mieć na uwadze, że większość występujących TEAEs miała nasilenie łagodne lub umiarkowane.

Szczegółowe informacje znajdują się w tabeli poniżej oraz AKL wnioskodawcy – rozdz. 4.5.1.

Tabela 11. Zestawienie punktów końcowych dot. profilu bezpieczeństwa: sparsentan vs irbesartan wg RCT PROTECT

Punkty końcowe związane z profilem bezpieczeństwa	sparsentan, n=202	irbesartan, n=202	Wynik porównania
	n (%)	n (%)	RR [95% CI] ^a , p
TEAEs ogółem	187 (93)	177 (88)	1,06 [0,99; 1,13] p=0,097
ciężkie TEAEs	75 (37)	71 (35)	1,06 [0,81; 1,37] p=0,679
TEAEs związane z leczeniem	93 (46)	70 (35)	1,33 [1,04; 1,69] p=0,021
ciężkie TEAEs związane z leczeniem	24 (12)	29 (14)	0,83 [0,50; 1,37] p=0,462
TEAEs prowadzące do zgonu / zgon	0 (0)	1 (<1)	-
TEAEs prowadzące do przerwania leczenia	21 (10)	18 (9)	1,17 [0,64; 2,12] p=0,614
TEAEs występujące z częstością co najmniej 5% w badaniu			
COVID-19	53 (26)	46 (23)	1,15 [0,82; 1,62] p=0,419
hiperkaliemia	32 (16)	26 (13)	1,23 [0,76; 1,99] p=0,396
obrzęki obwodowe	31 (15)	24 (12)	1,29 [0,79; 2,12] p=0,312
zawroty głowy	30 (15)	13 (6)	2,31 [1,24; 4,29] p=0,008
ból głowy	27 (13)	26 (13)	1,04 [0,63; 1,72] p=0,883
niedociśnienie	26 (13)	8 (4)	3,25 [1,51; 7,01] p=0,003
nadciśnienie	22 (11)	28 (14)	0,79 [0,47; 1,33] p=0,366
zakażenie górnych dróg oddechowych	18 (9)	18 (9)	1,00 [0,54; 1,87] p=1,000
zmęczenie	17 (8)	11 (5)	1,55 [0,74; 3,22] p=0,244

Punkty końcowe związane z profilem bezpieczeństwa	sparsentan, n=202	irbesartan, n=202	Wynik porównania
	n (%)	n (%)	RR [95% CI] ^a , p
anemia	16 (8)	9 (5)	1,78 [0,80; 3,93] p=0,155
nieżyt nosa i gardła	15 (7)	16 (8)	0,94 [0,48; 1,84] p=0,852
podwyższona kinaza kreatynowa	15 (7)	10 (5)	1,50 [0,69; 3,26] p=0,306
kaszel	15 (7)	7 (4)	2,14 [0,89; 5,14] p=0,088
skurcze mięśni	14 (7)	17 (8)	0,82 [0,42; 1,63] p=0,576
bóle stawów	14 (7)	13 (6)	1,08 [0,52; 2,23] p=0,842
białkomocz	13 (6)	15 (7)	0,87 [0,42; 1,77] p=0,696
ból pleców	12 (6)	16 (8)	0,75 [0,36; 1,54] p=0,435
podwyższona lipaza	12 (6)	9 (5)	1,33 [0,57; 3,09] p=0,503
ostre uszkodzenie nerek	12 (6)	5 (3)	2,40 [0,86; 6,69] p=0,094
dna moczanowa	11 (5)	10 (5)	1,10 [0,48; 2,53] p=0,823
świąd	11 (5)	8 (4)	1,38 [0,56; 3,35] p=0,483
biegunka	10 (5)	19 (9)	0,53 [0,25; 1,10] p=0,089
podwyższona kreatynina	10 (5)	14 (7)	0,71 [0,32; 1,57] p=0,402
podwyższona aktywność ALT	10 (5)	8 (4)	1,25 [0,50; 3,10] p=0,630
choroba refluksowa przełyku	10 (5)	8 (4)	1,25 [0,50; 3,10] p=0,630
nudności	10 (5)	5 (3)	2,00 [0,70; 5,75] p=0,198
bóle mięśni	10 (5)	4 (2)	2,50 [0,80; 7,84] p=0,116
upośledzenie czynności nerek	7 (4)	12 (6)	0,58 [0,23; 1,45] p=0,246
zakażenie dróg moczowych	7 (4)	12 (6)	0,58 [0,23; 1,45] p=0,246
hiperurykemia	7 (4)	11 (5)	0,64 [0,25; 1,61] p=0,339
ból kończyn	6 (3)	12 (6)	0,50 [0,19; 1,31] p=0,157
podwyższone aminotransferazy*	5 (3)	7 (4)	0,71 [0,23; 2,21] p=0,560

Wyniki istotne statystycznie zostały pogrubione.

a) Obliczenia własne wnioskodawcy na podstawie Rovin 2023.

CI, przedział ufności; RR, ryzyko względne; TEAEs, zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia

4.2.3. Wyniki analizy skuteczności praktycznej i bezpieczeństwa sparsentanu

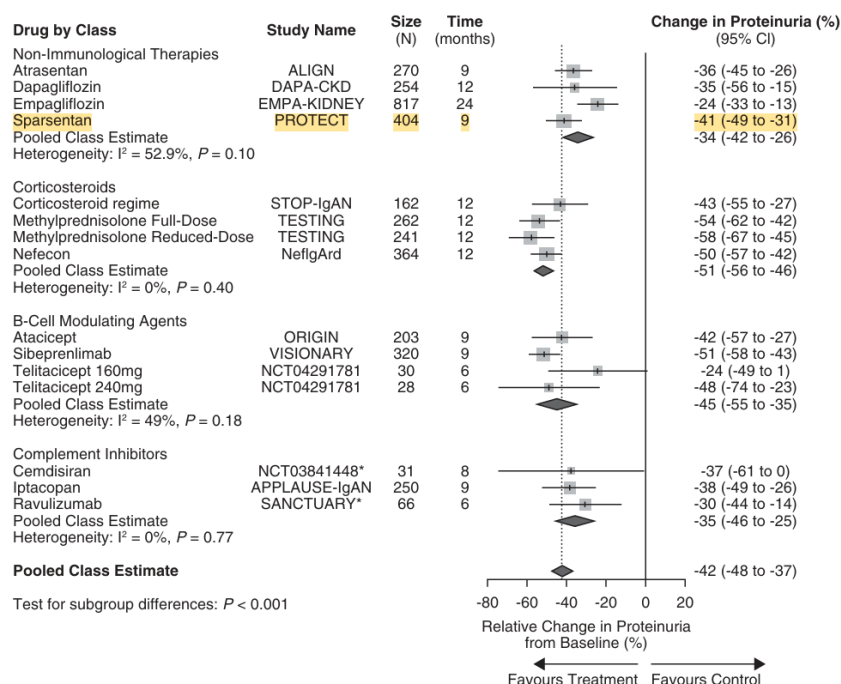
W trzech uwzględnionych badaniach RWE/RWD – **Schanz 2026**, **Lv 2026** i **Fu 2025** – uzyskano wyniki spójne z obserwacjami z RCT PROTECT. W badaniu Schanz 2026 wykazano, że stosowanie sparsentanu u pacjentów z nefropatią IgA w warunkach codziennej praktyki klinicznej wiązało się z wyraźną redukcją białkomoczu, utrzymaniem stabilnej funkcji nerek ocenianej za pomocą eGFR oraz akceptowalnym profilem bezpieczeństwa. Analiza Fu 2025 wykazała ponadto, że większa redukcja białkomoczu była związana z wolniejszym tempem spadku eGFR, potwierdzając znaczenie białkomoczu jako markera prognostycznego progresji choroby. Z kolei analiza Lv 2026 oparta na zgłoszeniach z bazy FAERS dostarczyła dodatkowych informacji o bezpieczeństwie sparsentanu, potwierdzając występowanie wcześniej znanych działań niepożądanych, takich jak niedociśnienie tętnicze czy zaburzenia gospodarki potasowej, a także identyfikując nowe potencjalne sygnały bezpieczeństwa wymagające dalszej obserwacji (np. m.in. zapalenie nosogardła, dyskomfort w obrębie ucha, ból nerek oraz ból mięśniowo-szkieletowy w obrębie klatki piersiowej). Wyniki te należy traktować jako sygnały wymagające dalszej weryfikacji, a nie jako potwierdzone związki przyczynowo-skutkowe.

Uwzględnione wyniki badań RWE/RWD **podkreślają skuteczność praktyczną sparsentanu w zakresie redukcji białkomoczu oraz potwierdzają akceptowalny profil bezpieczeństwa leku** poza warunkami randomizowanych badań klinicznych.

4.2.4. Wyniki skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa sparsentanu: opracowania wtórne

W wyniku przeglądu systematycznego wnioskodawcy zidentyfikowano 5 opracowań wtórnych niskiej lub krytycznie niskiej jakości wg AMSTAR-2, dot. m.in. skuteczności i bezpieczeństwa sparsentanu: **Elnaga 2024**, **Tian 2025**, **Chen 2025**, **Jeyabalan 2025** oraz **Kim 2025**.

Wyniki metaanalizy **Kim 2025** (14 RCTs) wskazują, że sparsentan należy do najbardziej skutecznych terapii nieimmunologicznych (wśród pozostałych: floszyny i atrasentan) stosowanych w IgAN, zapewniając większą redukcję białkomoczu niż inhibitory SGLT2 (najbardziej widoczna jest przewaga sparsentanu nad empagliflozyną [redukcja -41% vs -24%]). Większą redukcję białkomoczu obserwowano dla m.in. metyloprednizolonu (w zależności od dawki -58% i -54%) czy budezonidu (-50%). Trzeba jednak pamiętać, że są to głównie terapie immunomodulujące lub steroidowe a większa skuteczność tych terapii jest często powiązana z gorszym profilem bezpieczeństwa, szczególnie w przypadku GKS. Na wykresie poniżej przedstawiono wyniki metaanalizy dla pierwszorzędnego punktu końcowego wielu analiz w kontekście IgAN, tj. zmiany/redukcji białkomoczu.



Rysunek 3. Porównanie wpływu różnych terapii na zmianę białkomoczu względem wartości wyjściowej u pacjentów z nefropatią IgA wg metaanalizy Kim 2025

Kolorem żółtym podkreślono wnioskowaną technologię lekową.

Korzyści w zakresie spowolnienia tempa spadku eGFR były porównywalne z obserwowanymi dla SGLT2i, ale mniejsze niż dla niektórych leków immunomodulujących (np. budezonid – różnica eGFR slope to ok. 3,0 ml/min/1,73 m²/rok czy metyloprednizolon – różnica ok. 2,3-4,2 ml/min/1,73 m²/rok). Jednocześnie sparsentan charakteryzował się korzystnym profilem bezpieczeństwa, wyraźnie lepszym niż GKS, co według autorów metaanalizy stanowi jedną z głównych zalet terapii nieimmunologicznych. Trzeba również zwrócić uwagę, że wszystkie analizowane technologie lekowe były porównywane z placebo a nie z aktywnym komparatorem jak sparsentan (z irbesartanem).

W przypadku przeglądu systematycznego literatury **Jeyabalan 2025** sparsentan został wskazany jako jedna z najbardziej obiecujących nowych terapii IgAN. Podkreśla się jego zdolność do istotnej redukcji białkomoczu i spowolnienia utraty funkcji nerek w porównaniu ze standardową terapią opartą na blokadzie układu RAA. Na tle GKS, sparsentan charakteryzuje się korzystniejszym profilem bezpieczeństwa, natomiast wobec innych nowych terapii celowanych (m.in. budezonidu) dostępne dane nie pozwalają na wiarygodne określenie względnej skuteczności tych technologii i bezpieczeństwa.

Przegląd systematyczny z metaanalizą **Tian 2025**, obejmujący badania nad antagonistami receptora endoteliny A (atrasentan, sparsentan, SC0062) podkreślał, że leki tej klasy istotnie redukują białkomocz, zwiększają prawdopodobieństwo uzyskania remisji białkomoczu oraz sprzyjają spowolnieniu utraty funkcji nerek. W odniesieniu do bezpieczeństwa nie stwierdzono zwiększenia całkowitej częstości AEs, jednak leczenie wiązało się ze zwiększonym ryzykiem niedociśnienia, zawrotów głowy, niedokrwistości, retencji płynów oraz ostrego

uszkodzenia nerek. Uznano antagonistów receptora endoteliny A za skuteczną i zasadną opcję terapeutyczną w IgAN, podkreślając konieczność dalszej obserwacji ich długoterminowego profilu bezpieczeństwa.

W metaanalizie sieciowej **Chen 2025** (57 RCTs), sparsentan należał do najwyższej ocenianych terapii w zakresie remisji klinicznej (SUCRA⁵ 72,2%) i ograniczania ryzyka progresji choroby nerek (SUCRA 82,6%), chociaż wyższe wartości SUCRA odnotowano dla niektórych terapii skojarzonych, w tym dla schematu GKS + RASi. Wiarygodność porównań względem większości technologii była ograniczona ze względu na oparcie wyników głównie na porównaniach pośrednich oraz dostępność tylko jednego badania dla sparsentanu (PROTECT). Jednak zgodnie z wnioskami autorów metaanalizy, terapia GKS+RASi pozostaje jedną z najlepiej ocenianych strategii leczenia IgAN, wykazując korzystny wpływ na częstość uzyskiwania remisji klinicznej, redukcję białkomoczu oraz ograniczenie ryzyka progresji choroby nerek.

Metaanaliza **Elnaga 2024** (3 RCTs) potwierdziła przewagę sparsentanu nad irbesartanem w zakresie redukcji białkomoczu i częstości remisji białkomoczu, nie wykazując jednocześnie istotnych różnic dla większości parametrów funkcji nerek i złożonych nerkowych punktów końcowych. Trzeba mieć na uwadze, że metaanaliza ta obejmowała łącznie pacjentów z IgAN oraz ogniskowym segmentalnym stwardnieniem kłębuszków nerkowych (FSGS), przy czym dane dla populacji z IgAN pochodziły wyłącznie z RCT PROTECT. W konsekwencji opracowanie to stanowi przede wszystkim wtórne potwierdzenie wyników uzyskanych w badaniu PROTECT i dostarcza ograniczonych dodatkowych informacji dotyczących względnej skuteczności sparsentanu w populacji chorych na nefropatię IgA.

Podsumowując, wyniki opracowań wtórnych uwzględnionych przez wnioskodawcę (Elnaga 2024, Tian 2025, Chen 2025, Jeyabalan 2025 oraz Kim 2025) wskazują, że **sparsentan stanowi skuteczną opcję terapeutyczną w IgAN, szczególnie w zakresie redukcji białkomoczu i spowalniania progresji choroby nerek**. Chociaż najwyższe wartości skuteczności dla niektórych punktów końcowych obserwowano dla terapii immunomodulujących, zwłaszcza schematów GKS+RASi, **sparsentan należał do najlepiej ocenianych terapii nieimmunologicznych**, oferując jednocześnie korzystniejszy profil bezpieczeństwa niż leczenie oparte na GKS.

Porównanie sparsentan vs budezonid

W związku z tym, że w ramach proponowanego aktualnie programu lekowego B.171, pacjentowi udostępnia się jedną z dwóch terapii: budezonid lub sparsentan, analitycy Agencji przedstawili dodatkowo wyniki ogólnodostępnego porównania pośredniego tych dwóch technologii lekowych – **Ngai 2025**.

Publikacja **Ngai 2025** jest porównaniem pośrednim – zakotwiczoną analizą MAIC (ang. anchored matching-adjusted indirect comparison) dwóch zarejestrowanych terapii stosowanych w nefropatii IgA: nefeconu (budezonid) i sparsentanu. Celem analizy było porównanie skuteczności obu leków w zakresie ochrony funkcji nerek, ponieważ nie są dostępne bezpośrednie badania head-to-head.

W analizie wykorzystano indywidualne dane pacjentów z RCT NeflgArd (n=364), w którym porównywano budezonid 16 mg/dobę stosowany przez 9 mies. w skojarzeniu z zoptymalizowaną terapią inhibitorami układu RAA (RASi) z placebo + RASi, oraz zagregowane dane z RCT PROTECT (n=404), w którym porównywano sparsentan 400 mg/dobę z irbesartanem 300 mg/dobę. W celu ograniczenia wpływu różnic pomiędzy populacjami obu badań przeprowadzono dopasowanie pacjentów pod względem najważniejszych czynników prognostycznych, m.in. wieku, płci, wyjściowego eGFR oraz nasilenia białkomoczu. Po dopasowaniu efektywna liczebność populacji NeflgArd zmniejszyła się z 364 do 208 pacjentów.

Analizowano zmiany eGFR, wskaźnika UPCR, wskaźnika albuminuria/kreatynina (UACR) oraz ryzyko wystąpienia złożonego punktu końcowego obejmującego potwierdzony 40% spadek eGFR, ESKD lub zgon.

Wyniki i wnioski

Wyniki wskazały na statystycznie istotną przewagę budezonidu nad sparsentanem w zakresie zachowania funkcji nerek ocenianej zmianą eGFR względem wartości wyjściowej. Różnica na korzyść budezonidu wynosiła 5,68 ml/min/1,73 m² po 9 mies., 3,48 ml/min/1,73 m² po 12 mies. i 3,28 ml/min/1,73 m² po 24 mies. obserwacji.

W odniesieniu do pozostałych analizowanych punktów końcowych nie wykazano istotnych różnic pomiędzy terapiami. Dla redukcji białkomoczu (UPCR) wyniki obu leków były porównywalne we wszystkich ocenianych punktach czasowych. Analogicznie, nie stwierdzono istotnych różnic w zakresie złożonego punktu końcowego obejmującego spadek eGFR, ESKD lub zgon. Jedynie dla UACR wykazano istotną przewagę budezonidu po 12 mies. obserwacji, której nie obserwowano w innych punktach czasowych.

⁵ Interwencje sklasyfikowano do 4 kategorii skuteczności na podstawie wartości SUCRA uzyskanych dla AEs, remisji klinicznej, ESRD/KD oraz 24-godz.UPE: (1) wysokiej skuteczności – SUCRA >60% dla ≥2 punktów końcowych (PK); (2) umiarkowanej skuteczności – SUCRA 40-60% dla ≥2 PK; (3) niskiej skuteczności – SUCRA <40% dla ≥2 PK i (4) bardzo niskiej skuteczności – najniższe wartości SUCRA dla 2 PK.

Zgodnie z wynikami analizy MAIC, budezonid mógł zapewniać większą ochronę funkcji nerek niż sparsentan, jednak oba leki działają na różnych etapach patogenezы choroby i nie powinny być traktowane jako wzajemnie wykluczające się opcje terapeutyczne. Jednocześnie należy zwrócić uwagę na ograniczenia analizы wynikające z pośredniego charakteru porównania, zastosowania metody MAIC, różnic pomiędzy badaniami NeftgArd i PROTECT oraz braku analizы bezpieczeństwa. Dodatkowo analiza została sfinansowana przez producenta budezonidu (Calliditas Therapeutics). **W konsekwencji wyniki należy interpretować ostrożnie, a dostępne dane nie pozwalają na jednoznaczne określenie przewagi którejkolwiek z terapii.**

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne analizą ekonomiczną i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Celem analizy zadeklarowanym przez wnioskodawcę była ocena efektywności kosztowej refundacji sparsentanu (produkt leczniczy Filspari) w leczeniu pierwotnej 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).

Technika analityczna

Wnioskodawca wykorzystał technikę użyteczności kosztów (CUA). Dodatkowo, po wezwaniu przez Agencję do przedstawienia oszacowań wynikających z art. 13 ust. 3 UoR, (w związku z brakiem RCT dowodzących wyższości wnioskowanej technologii nad komparatorem) wnioskodawca przygotował analizę minimalizacji kosztów (CMA).

Porównywane interwencje

Porównano stosowanie sparsentanu stosowanego zgodnie z ChPL, tj. w dawce 200 mg raz na dobę przez pierwsze 14 dni leczenia, a następnie w dawce 400 mg raz na dobę w zależności od tolerancji leku ze stosowaniem komparatora – losartanu potasowego w dawce początkowej 50 mg raz na dobę, zależnie od wartości ciśnienia tętniczego zwiększanej do 100 mg raz na dobę po miesiącu leczenia. Dla obu technologii przyjęto średnią intensywność dawki równą

Populacja docelowa

Obliczenia wykonano dla populacji dorosłych z pierwotną nefropatią IgA, u których występuje wydalanie $\geq 1,0$ g białka w moczu na dobę (lub UPCR wynosi $\geq 0,75$ g/g). Charakterystykę tej populacji (wiek, odsetki płci, poziom białkomoczu, wyjściowe stadium PChN) zaczerpnięto z RCT PROTECT oraz danych z brytyjskiego rejestru RaDaR (The National Registry of Rare Kidney Diseases), pozwalających powiązać przejścia między stadiami PChN z poziomem białkomoczu. Zgodnie z ChPL i kryteriami wykluczenia z RCT PROTECT w modelu nie uwzględniono możliwości leczenia sparsentanem osób z PChN w stadium 4 (6,7% osób, u których progresja do tego stadium wystąpiła między badaniami przesiewowymi a rozpoczęciem właściwego leczenia). Zgodnie z deklaracją wnioskodawcy populację zawężono dodatkowo o proponowane kryteria kwalifikacji do programu lekowego B.171.

Perspektywa

Oszacowania przeprowadzono z dwóch perspektyw: podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ) oraz wspólnej (NFZ + pacjent), z uwagi na ponoszone przez pacjentów kosztów preparatów losartanu potasowego, dapagliflozyny, empagliflozyny oraz leków stosowanych po przeszczepieniu nerki. Wnioskodawca wskazał jednak, że zmiana wyników dla perspektywy wspólnej w stosunku do perspektywy NFZ wynosi 0,06%, w związku z czym przyjął, że wyniki dla obu perspektyw są tożsame.

Horyzont czasowy

Z uwagi na przewlekły charakter choroby przyjęto dożywotni horyzont czasowy analizy, tj. 54 lata (średni wiek pacjentów w RCT PROTECT wyniósł 46 lat).

Dyskontowanie

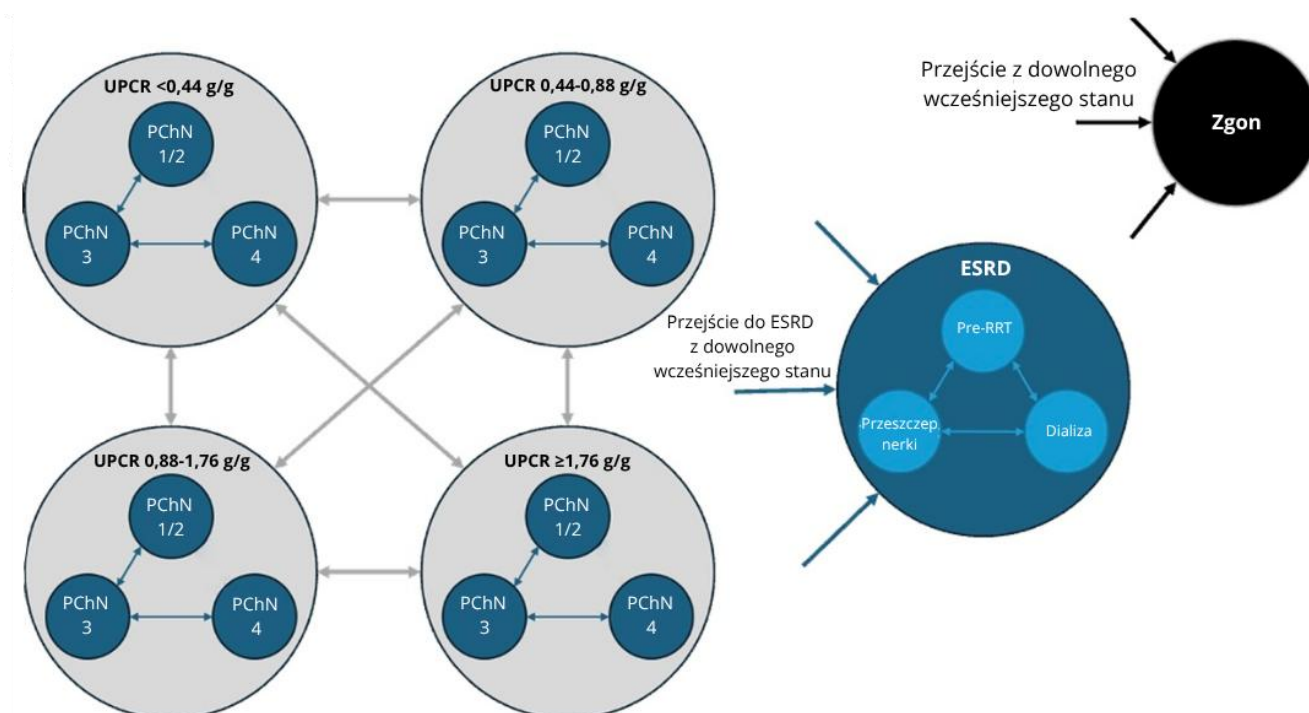
Przyjęto roczną stopę dyskontowania kosztów w wysokości 5% oraz stopę dyskontowania efektów zdrowotnych na poziomie 3,5%.

Model

Zastosowano model Markowa przygotowany w programie Microsoft Excel z wykorzystaniem narzędzi VBA (Visual Basic for Applications), w którym uwzględniono wyniki pacjentów (jakość życia, umieralność, zużycie zasobów systemu ochrony zdrowia) zależne od stadium PChN i poziomu białkomoczu. Cztery rozważane stany, w których może znaleźć się pacjent, zdefiniowano w oparciu o wartość UPCR na podstawie danych z rejestru RaDaR. Stadia PChN 1 i PChN 2 zostały połączone – jak wskazano, między innymi z powodu podobnej jakości życia i zbliżonego zużycia zasobów. Zastosowano 12-tygodniowe cykle oraz korektę połowy cyklu.

Szczegółowy opis modelu przedstawiono w rozdziale 2. AE wnioskodawcy.

Schemat modelu wykorzystanego w analizie CUA wnioskodawcy zaprezentowano poniżej.



Rysunek 4. Struktura modelu ekonomicznego wnioskodawcy uwzględnionego w CUA

ESRD, schyłkowa niewydolność nerek; PChN, przewlekła choroba nerek; pre-RRT, stan przed terapią nerkozastępczą; UPCR, stosunek ilości białka do kreatyniny w moczu

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

Dane kliniczne do modelu w zakresie skuteczności klinicznej sparsentanu oraz komparatora (zmiana wartości UPCR oraz częstość występowania TEAEs) zostały oszacowane na podstawie RCT PROTECT oraz danych z brytyjskich rejestrów RaDaR i UKRR (United Kingdom Renal Registry).

Ruch kohort pacjentów między stanami określono za pomocą macierzy prawdopodobieństwa przejść oparte o wartości UPCR zaczerpnięte z RCT PROTECT, uzupełnionych w zakresie stadiów PChN 4-5 o dane z rejestru RaDaR dopasowane do populacji z ww. badania klinicznego. Uwzględniono także występowanie zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, których częstość występowania w dowolnym z ramion RCT PROTECT wynosiła ≥5%. Przejścia w obrębie schyłkowej niewydolności nerek (leczenie pre-nerkozastępcze, dializoterapia lub przeszczepienie nerki) określono na podstawie danych z UKRR. Prawdopodobieństwa wystąpienia tych zdarzeń zaczerpnięto z ww. badania. Zajście TEAEs powodowało jednorazowe obniżenie użyteczności w pierwszym cyklu modelu oraz jednokrotne naliczenie kosztów leczenia przy czasie trwania TEAE równym 7 dni. Współczynniki ryzyka zgonu dla poszczególnych stanów zdrowia przyjęto za publikacjami Neovius 2014 i Jarrick 2019.

Uwzględnione koszty

Do modelu włączono następujące kategorie kosztów różniących: interwencji (sparsentanu); komparatora (losartanu); diagnostyki i monitorowania w programie lekowym (grupa leczona sparsentanem); monitorowania poza programem lekowym (grupa leczona losartanem); hospitalizacji w zależności od stanu zdrowia; dializoterapii (hemodializy i dializy otrzewnowej); przeszczepienia nerki oraz leczenia immunosupresyjnego (mykofenolan mofetylu lub takrolimus); leczenia zdarzeń niepożądanych; opieki terminalnej.

Użyteczności stanów zdrowia

Wykorzystano użyteczności stanów zdrowia uzyskane na podstawie pierwotnych wyników kwestionariusza EQ-5D-5L wypełnianego przez pacjentów w RCT PROTECT. Nie stwierdzono istotnej różnicy między ramieniem sparsentanu i irbesartanu dla wizyty w dowolnym punkcie czasu. Użyteczności dla dializoterapii oraz przeszczepienia nerki w stadium 5 PChN odnaleziono w publikacji Cooper 2020 – przeglądzie systematycznym

identyfikującym użyteczności stanów zdrowia w zależności od stadium PChN, bazującym na danych brytyjskich i północnoamerykańskich (dla PChN 4). Model dostosowano do warunków krajowych poprzez uwzględnienie użyteczności zależnych od płci i wieku, przedstawione w publikacji Golicki 2021, określającej polskie normy populacyjne dla kwestionariusza EQ-5D-5L.

Zmniejszenie użyteczności stanów zdrowia wynikające z zaistnienia zdarzeń niepożądanych przyjęto zgodnie z badaniem Hvidberg 2023. W publikacji tej, dotyczącej populacji duńskiej, opracowano i skatalogowano zmniejszenie użyteczności dla EQ-5D-3L powodowane przez choroby przewlekłe i czynniki ryzyka.

5.1.3. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 12. Wyniki analizy podstawowej dla porównania stosowania sparsentanu z losartanem (perspektywa NFZ)

Parametr	sparsentan	losartan
Efekt [QALY]		
Efekt inkrementalny [QALY]		
Bez RSS		
Perspektywa NFZ		
Koszt leczenia [PLN]		
Koszt inkrementalny [PLN]		
ICUR [PLN/QALY]		1 320 525,81
Z RSS		
Perspektywa NFZ		
Koszt leczenia [PLN]		
Koszt inkrementalny [PLN]		
ICUR [PLN/QALY]		

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie sparsentanu w porównaniu z losartanem jest

Wartość ICUR w wariancie bez zastosowanego RSS wyniosła ok. 1,32 mln PLN/QALY, a w wariancie uwzględniającym RSS – ok.

5.1.4. Wyniki analizy progowej

Progowa cena zbytu netto (CZN) dla obu prezentacji leku Filspari, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość oszacowany w analizie podstawowej dla porównania z komparatorem, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi

Wnioskodawca nie przedstawił RCTs dowodzących wyższości wnioskowanej technologii nad refundowanym komparatorem, zatem zachodzą okoliczności opisanych w art. 13. ust. 3 UoR. Oszacowana przez wnioskodawcę cena obu prezentacji leku Filspari zgodna z powyższym artykułem wynosi

5.1.5. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przedstawił deterministyczną i probabilistyczną analizę wrażliwości (probabilistic sensitivity analysis, PSA). Analiza wrażliwości prawidłowa, wyniki stabilne.

W analizie scenariuszowej przetestowano parametry obarczone największą niepewnością – dyskontowanie 0%, horyzont czasowy analizy, przejścia między stanami oparte na różnych źródłach, wartości użyteczności niezależne od wieku lub zaczerpnięte z alternatywnego źródła, *wastage* leków, przyjmowanie wyższej dawki losartanu przez 100% pacjentów, zastosowanie *stopping rule* po 36 tygodniu leczenia według rekomendacji NICE oraz stosowanie przez [redacted] pacjentów dodanej terapii SGLT2i (dapagliflozyną lub empagliflozyną) w zgodnej z właściwymi ChPL dawce 10 mg raz na dobę. W macierzach przejść dla grupy pacjentów stosującej ww. leki wykorzystano dane z badań jednoramiennych: otwartego, wieloośrodkowego badania II fazy SPARTACUS oraz badania RWE Schanz 2024. Przyjęto (na podstawie podobieństw w wykresach zmiany wartości UPCR z powyższych badań jednoramiennych oraz RCT PROTECT), że właściwe macierze przejść z modelu monoterapii oparte na danych z badania PROTECT dla okresu po 12. tygodniu trwania badania wystarczająco odzwierciedlają zmiany notowane w badaniach dot. stosowania sparsentanu z SGLT2i i mogą być zastosowane również dla terapii łączonej. Wyjściowe wartości UPCR oraz przejścia między stanami dla pacjentów przyjmujących leczenie skojarzone pozostają tożsame z tymi parametrami dla niezmodyfikowanej populacji z RCT PROTECT.

5.2. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 13. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	?	Wnioskodawca nie wskazał, czy dopasowano populację z RCT PROTECT do warunków określonych w proponowanym programie lekowym (leczenie maksymalnymi dopuszczalnymi lub tolerowanymi dawkami ACEi lub ARB).
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	?	Przedłożony model został przygotowany w celu porównania sparsentanu z irbesartanem na podstawie danych z RCT PROTECT; modyfikacje objęły wstawienie kosztów losartanu (patrz rozdz. 5.2.1. <i>Ograniczenia analizy według analityków Agencji</i>)
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	Dodatkowo przedstawiono analizę minimalizacji kosztów (CMA).
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Przyjęto dożywotni horyzont czasowy.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	Uwzględniono użyteczności stanu zdrowia określone na podstawie RCT PROTECT (dla PChN 1-5 pre-RRT), publikacji Cooper 2020 (PChN5: dializoterapia i przeszczepienie nerki) oraz Golicki 2021 (polskie normy populacyjne dla kwestionariusza EQ-5D-5L).
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przedstawiono probabilistyczną i deterministyczną analizę wrażliwości.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację; wątpliwości podano w kolumnie „Komentarz oceniającego”)

5.2.1. Ocena analizy ekonomicznej

Ograniczenia analizy według wnioskodawcy

- Brak badań bezpośrednio porównujących terapię sparsentanem z losartanem potasowym w leczeniu pierwotnej nefropatii IgA 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).
- Odstąpienie od przeprowadzenia porównania pośredniego wyników skuteczności i bezpieczeństwa sparsentanu i losartanu potasowego ze względu na heterogeniczność dostępnych badań (różnice m.in. w populacji pacjentów, stosowanych punktów końcowych, długości obserwacji, odmiennych schematów terapeutycznych i dawek interwencji).
- Model ekonomiczny uwzględnia wyniki dla populacji pacjentów leczonych SGLT2i jako jednoczesnej terapii wraz ze sparsentanem lub irbesartanem. Ze względu na ograniczoną dostępność danych, metodologia i źródła danych wykorzystane do symulacji wymaganych macierzy przejść mogą być obciążone niepewnością.

Ograniczenia analizy według analityków Agencji

W odpowiedzi na pismo nr OTAP.4131.6.2026 z 16 lipca 2026 r. dot. niespełnienia przez analizy wymagań minimalnych wnioskodawca (w związku z brakiem RCTs dowodzących wyższości sparsentanu nad losartanem; Odpowiedź na wym. min. 2026) przedstawił wyniki analizy ekonomicznej uzyskane techniką minimalizacji kosztów (CMA) oraz dołączył drugi arkusz kalkulacyjny. Nie wskazał równocześnie wyraźnie, czy CUA pozostaje podstawową wersją analizy.

Wykorzystany model kalkulacyjny został przygotowany dla porównania sparsentanu z irbesartanem – wykorzystano dane dot. skuteczności i bezpieczeństwa irbesartanu z RCT PROTECT, zmieniając jedynie parametry kosztowe na właściwe dla losartanu. W aktualizacji analiz wnioskodawca podtrzymał stanowisko o zasadności takiego podejścia, co uzasadnił przynależnością losartanu i irbesartanu do wspólnej klasy farmakologicznej (antagonistów receptora II angiotensyny, ARB), brakiem różnicowania leków ARB pod względem skuteczności w wytycznych KDIGO 2025 i odnalezionych opracowaniach wtórnych oraz brakiem bezpośrednich porównań sparsentanu z losartanem.

Dane o skuteczności sparsentanu zaczerpnięto z odnalezionego w wyniku przeglądu systematycznego badania RCT PROTECT, w którym komparator stanowił irbesartan. Wnioskodawca nie przedstawił przeglądu systematycznego dla porównania sparsentan vs losartan. Analitycy Agencji podtrzymują stanowisko, że podejście to jest nieuprawnione, a wnioski płynące z tak przeprowadzonych analiz są obciążone znaczną niepewnością (wyniki nie odnoszą się w pełni do wskazanego komparatora).

Należy zauważyć, że występuje rozbieżność między kryterium dotyczącym dotychczasowego leczenia uwzględnionym w RCT PROTECT (stabilne leczenie ACEi lub ARB przez ≥ 12 tygodni) a projektem programu lekowego (zoptymalizowane leczenie maksymalnymi tolerowanymi lub maksymalnymi dozwolonymi dawkami ACEi lub ARB przez ≥ 3 miesiące). Wnioskodawca nie zadeklarował wyraźnie, czy było możliwe dopasowanie populacji RCT PROTECT pod tym względem i czy korekta ta została przeprowadzona.

Analitycy Agencji zwracają uwagę, że pomimo deklarowanego dopasowania modelu do warunków polskich w arkuszu kalkulacyjnym pozostawiono także parametry oraz wyniki duńskie i brytyjskie, co utrudnia jego interpretację i weryfikację. Zmniejszenie użyteczności stanów zdrowia zaczerpnięto z publikacji Hvidberg 2023,

dotyczącej pacjentów duńskich. Nie wskazano, czy dostępne były analogiczne dane dla populacji polskiej oraz nie oszacowano stopnia niepewności związanego z wykorzystaniem tych danych.

W analizie wrażliwości testowano scenariusz zakładający możliwość przerwania leczenia sparsentanem przy braku efektów terapeutycznych po 36 tyg. terapii, wskazując na zastosowanie powyższej zasady (*stopping rule*) zgodnie z rekomendacją NICE.

W rekomendacji refundacyjnej dla sparsentanu NICE 2025 podkreślono, że zastosowanie tej zasady w brzmieniu zaproponowanym przez wnioskodawcę jest wykonalne w warunkach brytyjskiego systemu ochrony zdrowia dzięki częstemu monitorowaniu stanu zdrowia pacjenta, jednak wyrażenie zgody chorego na przerwanie leczenia byłoby mało prawdopodobne z uwagi na brak dostępu do innych technologii lekowych. Należy podkreślić, że *stopping rule* nie stosowano w RCT PROTECT. W rekomendacji NICE 2025 wskazano, że refundowane leczenie sparsentanem należy przerwać, jeśli po 36 tyg. UPCR wynosi ≥ 199 mg/mmol oraz wartość tego parametru nie obniżyła się o minimum 20% od początku terapii. Rekomendacja szkocka SMC 2026 zawiera ograniczenie co do przerwania leczenia sparsentanem po 24 tyg., w rekomendacji hiszpańskiej CIMP 2026 wskazano, że wyłączenie z leczenia następuje po 36 tyg., jeśli nie wystąpiła $\geq 20\%$ redukcja białkomoczu lub białkomocz utrzymuje się w zakresie wysokiego ryzyka. W irlandzkiej rekomendacji NCPE 2025 zaznaczono, iż w toku prac weryfikacyjnych zmodyfikowano model kalkulacyjny tak, aby nie uwzględniał *stopping rule*. Zgodnie ze zdaniem ankietowanych przez NCPE ekspertów klinicznych taki warunek jest niezasadny – czas trwania terapii sparsentanem lub RAASi nie jest określony. W ustalonym zapisie programu lekowego nie zastosowano takiego kryterium, uwzględniając jednak możliwość przerwania leczenia, jeśli po 6 kolejnych miesiącach (24 tyg.) wystąpi wzrost białkomoczu lub UPCR.

Przedłożony plik zawierający obliczenia CUA nie jest w pełni funkcjonalny – po zmianie ustawień tak, aby nie uwzględniać RSS w wielu arkuszach skoroszytu pojawia się błąd „#NAZWA?”, uniemożliwiający wyświetlenie prawidłowych wartości komórek.

5.2.2. Obliczenia własne Agencji

W związku z wykorzystaniem przez wnioskodawcę zmodyfikowanego modelu porównującego sparsentan z irbesartanem na podstawie danych z RCT PROTECT, który w opinii Agencji uniemożliwia prawidłowe porównanie sparsentanu z losartanem, odstąpiono od obliczeń własnych, pomimo zidentyfikowania szeregu parametrów, które podlegałyby wówczas zmianie.

Z uwagi na brak przedstawienia przez wnioskodawcę analiz porównujących stosowanie sparsentanu z refundowanym w ramach programu lekowego B.171 budezonidem, analitycy Agencji przeprowadzili obliczenia własne, stosując analizę konsekwencji kosztów (cost-consequence analysis, CCA). Przyjęto 9-miesięczny horyzont czasowy, odpowiadający zgodnemu z ChPL Kinpeygo okresowi stosowania budezonidu. W celu uproszczenia oszacowań uwzględniono wyłącznie główne dawki obu porównywanych technologii (400 mg dla sparsentanu i 16 mg dla budezonidu), pomijając zmniejszone dawkowanie przy rozpoczęciu lub zakończeniu leczenia.

Dostępne porównanie pośrednie nie wykazało istotnych różnic między budezonidem a sparsentanem w zakresie redukcji białkomoczu (wskaźnik UPCR) po 9 miesiącach obserwacji.

Wyniki porównania przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 14. Wyniki CCA dla porównania sparsentan vs budezonid w 9-miesięcznym horyzoncie czasowym

Parametr	sparsentan		budezonid
	bez RSS	z RSS	z RSS
Koszt produktu [PLN]			
UPCR ^a	GMR=1,14 (95%CrI: 0,94; 1,38)		
Sposób podania (postać farmaceutyczna)	podanie doustne (tabletki powlekane)		podanie doustne (kapsułka twarda o zmodyfikowanym uwalnianiu)
Dawkowanie	przez pierwsze 14 dni leczenia 200 mg raz na dobę, później 400 mg raz na dobę		16 mg raz na dobę przez 9 miesięcy , przy zakończeniu leczenia 8 mg raz na dobę
Czas trwania leczenia	lek przyjmowany przewlekłe		9 miesięcy* + maks. 1 mies. redukcji dawki *zgodnie z treścią programu lekowego „w przypadku nawrotu aktywności choroby pacjent może ponownie rozpocząć leczenie w ramach programu pod warunkiem spełnienia kryteriów kwalifikacji”.
Miejsce w terapii	leczenie nefroprotecyjne ukierunkowane na redukcję białkomoczu i spowolnienie progresji PChN		leczenie immunomodulujące ukierunkowane na ograniczenie procesu immunopatogenetycznego IgAN

a) Wyniki analizy MAIC – Ngai 2025, dla 9 mies. okresu obserwacji w przypadku terapii budezonidem (+RASi) oraz 36 tyg. dla sparsentanu. Wskaźnik UPCR był pierwszorzędnym punktem końcowym badania rejestracyjnego sparsentanu – RCT PROTECT oraz badania dla budezonidu NeflgArd-OLE.
CrI, przedział wiarygodności; GMR, wskaźnik geometryczna średnia najmniejszych kwadratów; IgAN, nefropatia immunoglobulinowa; PChN, przewlekła choroba nerek; UPCR, stosunek stężenia białka całkowitego do stężenia kreatyniny

6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej: płatnika publicznego i pacjentów. Wyniki przedstawiono z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (RSS) oraz bez jego uwzględnienia.

Horyzont czasowy

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy, obejmujący II. połowę 2026, cały 2027 i I. połowę 2028 roku.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Populację docelową analizy stanowią dorośli pacjenci z pierwotną IgAN spełniający kryteria planowanego programu lekowego B.171 „Leczenie pacjentów z pierwotną nefropatią IgA (ICD-10 N02.8)”, w szczególności dot. białkomoczu ($\geq 1,0$ g/dobę) oraz wartości eGFR (≥ 30 ml/min/1,73 m²). Liczebność populacji oszacowano metodą epidemiologiczną wykorzystującą dane GUS, dane literaturowe dotyczące zapadalności i chorobowości punktowej oraz kryteria włączenia pacjentów do programu lekowego. W wariancie podstawowym zastosowano dane europejskie Willey 2023 oraz podejście przyjęte w raporcie TLI Flispari 2025. Parametry w wariancie minimalnym zostały oszacowane w oparciu o dane dotyczące Polski z przeglądu epidemiologicznego Willey 2023. Oszacowania w scenariuszu maksymalnym oparto o dane europejskie z przeglądu Buisker 2025.

Udziały w rynku

W scenariuszu istniejącym założono brak refundacji sparsentanu i leczenie całej populacji losartanem. W scenariuszu nowym przyjęto stopniowe, liniowe włączanie pacjentów do programu lekowego oraz sukcesywne zastępowanie leczenia losartanem – terapią sparsentanem. Założenia dotyczące udziału w rynku wynikają z prognozowanego tempa kwalifikacji pacjentów do programu lekowego, tj. [] w I roku oraz [] w II roku.

Struktura modelu

Model został wykonany przy wykorzystaniu programu Microsoft Excel, na podstawie założeń i wartości parametrów modelu ekonomicznego. Model obejmuje wariant podstawowy (najbardziej prawdopodobny), minimalny, maksymalny oraz analizę wrażliwości.

Uwzględnione koszty

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztów:

- leków (oceniana technologia, technologia opcjonalna, inhibitory SGLT2),
- diagnostyki i monitorowania w programie lekowym,
- monitorowania poza programem lekowym,
- hospitalizacji związanych z przewlekłą chorobą nerek (PChN),
- leczenia zdarzeń niepożądanych.

W analizie nie uwzględniono kosztów podania leków.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet

6.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 15. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok (zakres min/max)	II rok (zakres min/max)
pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	■*	■*
pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	■	
pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	■	■
	■	■

* W ocenie Analityków Agencji w tabeli 10. w BIA Wnioskodawcy, brak rozróżnienia pełnej populacji docelowej od populacji rzeczywiście leczonej.

Tabela 16. Wyniki analizy wpływu na budżet, perspektywa płatnika publicznego (wariant podstawowy) – oszacowania wnioskodawcy [PLN]

Kategoria kosztów		Perspektywa NFZ (z RSS)		Perspektywa NFZ (bez RSS)	
		I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący					
koszt:	wnioskowany lek	■	■	■	■
	losartan potasowy	■	■	■	■
koszty diagnostyki i monitorowania w PL i poza PL, hospitalizacji związanej z PChN, zdarzeń niepożądanych:	wnioskowany lek	■	■	■	■
	losartan potasowy	■	■	■	■
koszty sumaryczne		■	■	■	■
Scenariusz nowy					
koszt:	wnioskowany lek	■	■	■	■
	losartan potasowy	■	■	■	■
koszty diagnostyki i monitorowania w PL i poza PL, hospitalizacji związanej z PChN, zdarzeń niepożądanych:	wnioskowany lek	■	■	■	■
	losartan potasowy	■	■	■	■
koszty sumaryczne		■	■	■	■
Koszty inkrementalne					
koszt:	wnioskowany lek	■	■	■	■
	losartan potasowy	■	■	■	■
koszty diagnostyki i monitorowania w PL i poza PL, hospitalizacji związanej z PChN, zdarzeń niepożądanych:	wnioskowany lek	■	■	■	■
	losartan potasowy	■	■	■	■
koszty sumaryczne		■	■	11 546 216	47 896 388

NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia (płatnik); PChN, przewlekła choroba nerek; PL, program lekowy; RSS, instrument dzielenia ryzyka

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy objęcie refundacją sparsentanu w wariantcie podstawowym spowoduje z perspektywy płatnika publicznego ■ w I roku oraz ■ w II roku refundacji. W wariantcie bez RSS wzrosty wyniosą odpowiednio w I i II roku obowiązywania decyzji: 11,5 mln PLN i 47,9 mln PLN.

Szczegółowe oszacowania obliczeń wariantu podstawowego z perspektywy wspólnej z RSS i bez RSS przedstawiono w rozdziale 3.2 BIA wnioskodawcy. W tabeli poniżej przedstawiono zestawienie kosztów inkrementalnych z perspektywy wspólnej (NFZ oraz pacjenci) z uwzględnieniem lub z pominięciem RSS.

Tabela 17. Wyniki analizy wpływu na budżet (perspektywa wspólna) – wariant podstawowy [PLN]

Perspektywa wspólna (z RSS)		Perspektywa wspólna (bez RSS)	
I rok	II rok	I rok	II rok
Koszt sparsentanu w scenariuszu nowym			
Koszty inkrementalne			
		11 544 930	47 981 018

Różnice mają charakter marginalny i nie przekraczają -0,01% w I roku i 0,18% w II roku w wariantcie bez RSS.

Minimalny/maksymalny wariant analizy podstawowej

Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy płatnika publicznego, w wariantach minimalnym oraz maksymalnym, zestawione z wynikami analizy podstawowej, zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 18. Wyniki analizy wpływu na budżet (perspektywa płatnika publicznego) – wariant podstawowy i warianty skrajne [PLN]

Wariant	Perspektywa NFZ z RSS		Perspektywa NFZ bez RSS	
	I rok	II rok	I rok	II rok
minimalny			8 716 708	36 264 938
podstawowy			11 546 216	47 896 388
maksymalny			16 201 211	66 824 955

W wariantcie minimalnym z RSS dodatkowe wydatki NFZ oszacowano na w I roku i w II roku. W wariantcie maksymalnym wyniosły one odpowiednio i . Zakres niepewności wynika głównie z przyjętych założeń epidemiologicznych.

Wyniki obliczeń dla wariantów skrajnych przeprowadzonych z perspektywy wspólnej przedstawiono w rozdziale 3.3 i 3.4 BIA wnioskodawcy.

6.2.2. Wyniki analiz wrażliwości

Przeprowadzono analizę wrażliwości obejmującą scenariusze:

- zwiększenie dawki losartanu do 100 mg/dobę,
- zmniejszenie intensywności dawkowania sparsentanu i losartanu do

Wpływ testowanych parametrów na wyniki był niewielki. Największą zmianę odnotowano dla założenia dotyczącego intensywności dawkowania sparsentanu i losartanu, powodującą zmniejszenie kosztów inkrementalnych o około 1,17%.

Szczegółowy opis scenariuszy analizy wrażliwości oraz wyniki analizy przedstawiono w rozdziałach 2.6 i 3.5 BIA wnioskodawcy.

6.2.3. Ocena analizy wpływu na budżet

Najważniejsze ograniczenia wskazane przez wnioskodawcę obejmują:

- niepewność dot. liczebności populacji wynikającą z braku rejestru pacjentów z IgAN w Polsce;
- wykorzystanie części danych kosztowych pochodzących z modelu ekonomicznego opartego na bezpośrednim porównaniu sparsentanu z irbesartanem;

- niepewność dotyczącą struktury rzeczywistego dawkowania losartanu w praktyce klinicznej;
- niepewność dotyczącą częstości stosowania inhibitorów SGLT2.

Wspomniane ograniczenia wpływają na koszt ponoszony przez publicznego płatnika związany z refundacją sparsentanu w ramach programu lekowego.

Komentarz analityków Agencji

W ocenie analityków Agencji, w BIA wnioskodawcy brakuje rozróżnienia pełnej populacji docelowej od populacji rzeczywistej leczonej. Założono, iż populacja leczona w ramach programu lekowego B.171, to [] z oszacowanej populacji [] pacjentów w I roku oraz [] oszacowanej populacji [] pacjentów w II roku refundacji. Brak szczegółowej walidacji dla przyjętych wartości, mimo że parametry te determinują liczbę pacjentów objętych leczeniem oraz skalę wydatków.

Ograniczeniem jest również brak szerokiej analizy wrażliwości dla parametrów populacyjnych. Scenariusze minimalny i maksymalny różnią się epidemiologią oszacowaną na podstawie przeglądów. Nie przeprowadzono natomiast analizy wpływu zmian odsetka pacjentów faktycznie rozpoczynających leczenie spośród populacji kwalifikującej się do programu lekowego B.171, oszacowanej na [] pacjentów w pierwszym roku oraz [] pacjentów w drugim roku analizy.

Dodatkowe wątpliwości budzi wykorzystanie parametrów kosztowych pochodzących z modelu ekonomicznego opartego na porównaniu z innym ARB (irbesartan). Wnioskodawca przedstawił uzasadnienie takiego podejścia, jednak pozostaje ono źródłem niepewności wyników.

Przyjęte założenie pełnego zastąpienia leczenia losartanem przez sparsentan w populacji objętej refundacją może nie znajdować odzwierciedlenia w praktyce klinicznej. Nie jest jasne, czy w dotychczasowej praktyce klinicznej całość populacji docelowej jest leczona losartanem potasowym. Część pacjentów może zostać nie zakwalifikowana do terapii lub pozostanie na terapii dotychczasowej.

Należy również dodać, że model przygotowany przez wnioskodawcę nie uwzględnia migracji pacjentów z i do innych opcjonalnych terapii.

6.2.4. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 19. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	?	Przedstawiono szczegółową metodę szacowania pełnej populacji docelowej pacjentów. Jednakże brak krajowych danych rejestrowych powoduje istotną niepewność oszacowań. Dodatkowa niepewność związana jest z przyjęciem założenia kwalifikacji do leczenia w programie lekowym odsetka [] w I roku oraz [] w II roku oszacowanej docelowej populacji pacjentów.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	?	Brak szczegółowej walidacji dla przyjętych wartości przejścia rynku (liniowe wdrażanie terapii).
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi NFZ?	nd	

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	?	Deklarowane we wniosku wielkości dostaw produktu Filspari wydają się nie w pełni spójne z oszacowaniami dotyczącymi liczebności populacji leczonej. Liczba opakowań dawki 200 mg odpowiada ok. 107% populacji leczonej w wariancie maksymalnym w I roku oraz 136% w II roku. Zgodnie z ChPL dawka ta jest stosowana wyłącznie podczas 14-dniowego okresu inicjacji leczenia. Na podstawie przedstawionej dokumentacji nie jest możliwe jednoznaczne zweryfikowanie zgodności deklarowanych dostaw z oszacowanym zapotrzebowaniem na lek oraz wymogiem zawartym w art. 25 pkt. 4 ustawy o refundacji.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	?	Przeprowadzono warianty skrajne oraz analizę wrażliwości. Wnioskodawca nie przeprowadził szerokiej analizy wrażliwości dla parametrów populacyjnych. Szczegóły w komentarzu analityków w 6.2.3 niniejszej AWA.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację; wątpliwości podano w kolumnie „Komentarz oceniającego”)

6.2.5. Obliczenia własne Agencji

Analitycy Agencji, wykorzystując informacje zawarte w przekazanych opiniach ekspertów klinicznych, przeprowadzili obliczenia własne dla alternatywnych założeń dotyczących odsetka pacjentów kwalifikowanych do leczenia sparsentanem. Poniżej przedstawiono porównanie wyników uzyskanych w obliczeniach własnych Agencji z oszacowaniami przedstawionymi przez wnioskodawcę.

Tabela 20. Wyniki obliczeń własnych Agencji – wyniki inkrementalne wpływu na budżet publicznego płatnika

Scenariusze		Perspektywa NFZ z RSS	
		I rok	II rok
Analiza podstawowa wnioskodawcy			
Obliczenia własne Agencji:	30% kwalifikacja pacjentów do leczenia (zgodnie z opinią prof. Dębska-Ślizień oraz prof. Durlik)		
	50% kwalifikacja pacjentów do leczenia (zgodnie z opinią dr Wróbel)		

Zgodnie z wynikami obliczeń własnych Agencji, objęcie refundacją sparsentanu w ramach programu lekowego B.171, przy założeniu kwalifikacji do leczenia alternatywnych odsetek pacjentów, wydatki publicznego płatnika wzrosną w zakresie od [] do [] w I roku oraz od [] do [] w II roku refundacji w zależności od rozpatrywanego scenariusza. Należy jednak mieć na uwadze, że przedstawione oszacowania zostały oparte na opiniach trzech ekspertów klinicznych. Jednocześnie mogą one odzwierciedlać konserwatywne podejście do szacowania wpływu na budżet, ponieważ zakładają objęcie leczeniem sparsentanem określonej części populacji kwalifikującej się do programu lekowego. W rzeczywistej praktyce klinicznej odsetek pacjentów leczonych sparsentanem może być niższy, m.in. ze względu na dostępność innych opcji terapeutycznych, na co zwróciła uwagę jedna z ankietowanych ekspertek.

7. Uwagi do zapisów programu lekowego

Eksperci kliniczni są zgodni, że obecny kształt programu lekowego wymaga modyfikacji zarówno w zakresie kryteriów kwalifikacji, jak i monitorowania leczenia. W szczególności wskazują, że wymuszony wybór pomiędzy budezonidem a sparsentanem może nie odzwierciedlać optymalnej praktyki klinicznej, ponieważ terapie te charakteryzują się odmiennymi, potencjalnie komplementarnymi mechanizmami działania i mogą być stosowane sekwencyjnie lub w skojarzeniu. Zdaniem ekspertów ograniczenie możliwości wykorzystania obu technologii może utrudniać realizację wielokierunkowej strategii leczenia IgAN oraz ograniczać osiągnięcie optymalnych efektów klinicznych.

Najczęściej powtarzającą się uwagą było również ujednolicenie kryteriów kwalifikacji dla budezonidu i sparsentanu, zwłaszcza w zakresie wymaganego okresu ważności biopsji nerki. Konsultanci w dziedzinie nefrologii, tj. prof. Krajewska, prof. Dębska-Ślizień, prof. Durlik oraz dr Wróbel opowiedzieli się za przyjęciem 120-miesięcznego okresu ważności wyniku biopsji dla obu terapii, wskazując, że obecne wymagania mogą niepotrzebnie ograniczać dostęp pacjentów do leczenia. Dodatkowo eksperci zwracali uwagę na potrzebę ujednolicenia sposobu oceny białkomoczu pomiędzy badanymi technologiami oraz doprecyzowania parametrów wykorzystywanych przy kwalifikacji do leczenia, w tym rodzaju próbki moczu wykorzystywanej do oznaczenia UPCR.

W zakresie badań kwalifikacyjnych, prof. Durlik postulowała o doprecyzowanie wymogów dotyczących badania okulistycznego, w tym określenie zakresu oceny oraz okresu ważności wyniku, zwracając uwagę, że jest to jedyne badanie wymagające konsultacji poza poradnią nefrologiczną i może wydłużać proces kwalifikacji pacjentów. Należy jednak dodać, że zapis ten dotyczy kwalifikacji do terapii budezonidem a nie wnioskowaną technologią lekową. Budezonid jest GKS, dlatego w ChPL Kinpeygo⁶ wskazuje się na konieczność monitorowania pacjentów z chorobami, które mogą się nasilać pod wpływem kortykosteroidów, np. zaburzenia widzenia. W przypadku pojawienia się niewyraźnego widzenia lub innych objawów okulistycznych, zgodnie z ww. ChPL należy rozważyć konsultację okulistyczną w celu wykluczenia m.in. zaćmy, jaskry lub centralnej surowiczej chorioretinopatii. W zakresie ChPL Filspari (sparsentan) tego rodzaju zapisów nie ma.

Zgłoszone uwagi dotyczyły także monitorowania skuteczności i bezpieczeństwa leczenia. Eksperci zgodnie wskazywali na potrzebę uwzględnienia eGFR jako kluczowego parametru oceny skuteczności terapii, a także doprecyzowania zasad monitorowania białkomoczu w trakcie leczenia. W odniesieniu do kryteriów wyłączenia z programu zwracano uwagę na brak jednoznacznych zapisów dotyczących progresji przewlekłej choroby nerek, granicznej wartości eGFR umożliwiającej kontynuację leczenia, momentu zakończenia terapii w związku z rozpoczęciem leczenia nerkozastępczego oraz definicji wzrostu białkomoczu uzasadniającego odstępnie od leczenia.

Warto dodać, że w badaniach klinicznych oraz w ChPL Filspari nie zidentyfikowano jednoznacznych kryteriów przerywania terapii w przypadku wzrostu białkomoczu o określonej wartości. W RCT PROTECT średnia redukcja białkomoczu wynosiła ok. 40% po 36 tyg., a w długoterminowej obserwacji przekraczała 40-50%. Mając powyższe na uwadze, można argumentować, że pacjent, u którego po 6 mies. dochodzi do utraty większości uzyskanego efektu lub powrotu białkomoczu do wartości zbliżonych do wyjściowych, mógłby być uznany za niereagującego na leczenie. Jednocześnie należy uwzględnić znaczną zmienność biologiczną parametrów białkomoczu, dlatego pojedynczy niekorzystny wynik nie powinien stanowić samodzielnej podstawy do zakończenia terapii. Zasadne wydaje się zatem doprecyzowanie kryterium wyłączenia poprzez określenie progu zmiany uznawanej za klinicznie istotną oraz rozważenie konieczności jej potwierdzenia w kolejnych oznaczeniach. Dodatkowym punktem odniesienia mogą być zagraniczne wytyczne refundacyjne. W rekomendacji NICE wskazano, że leczenie sparsentanem powinno zostać zakończone, jeżeli po 36 tyg. leczenia wartość UPCR pozostaje ≥ 199 mg/mmol i jednocześnie nie uzyskano $\geq 20\%$ redukcji tego parametru względem wartości wyjściowej. Należy jednak zauważyć, że próg ten nie wynikał bezpośrednio z badań klinicznych, lecz został przyjęty arbitralnie na potrzeby określenia warunków kontynuacji finansowania terapii.

⁶ ChPL Kinpeygo (budezonid). https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/kinpeygo-epar-product-information_pl.pdf (dostęp 17.08.2026)

8. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania Filspari (sparsentan) we wskazaniu: leczenie dorosłych z pierwotną nefropatią IgA, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Anglia – <http://www.nice.org.uk/>
- Kanada – <https://www.cda-amc.ca/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Szkocja – <https://scottishmedicines.org.uk/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Dania – <https://medicinraadet.dk/>
- Szwecja – <https://www.tlv.se/>
- Królestwo Niderlandów – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Hiszpania – <https://www.sanidad.gob.es/>
- Norwegia - <https://www.nyemeter.no/>
- Włochy – <https://www.aifa.gov.it/>
- Portugalia – <https://www.infarmed.pt/>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 03.08.2026 r. przy zastosowaniu słów kluczowych *Filspari* oraz *sparsentan*. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 6 dokumentów rekomendacji, tj. częściowo pozytywne – francuskie HAS 2024 i szkockie SMC 2026, warunkowo pozytywne – angielskie NICE 2025 oraz hiszpańskie CIMP 2026, negatywne – irlandzkie NCPE 2025, oraz dodatkowo dokument G-Ba 2025 dot. prawdopodobnej niewielkiej dodatkowej korzyści klinicznej sparsentanu.

Warunkowo lub częściowo pozytywne rekomendacje uzasadniono wykazaną przewagą sparsentanu nad irbesartanem pod względem skuteczności klinicznej i zbliżonym profilem bezpieczeństwa. Wszystkie z opisanych wyżej rekomendacji – poza francuską HAS 2024 – uzależniały finansowanie sparsentanu od zawężenia populacji docelowej, doprecyzowania kryteriów włączenia i wyłączenia z leczenia oraz zastosowanie mechanizmów dzielenia ryzyka. Negatywne rekomendacje wydano z uwagi na brak przekonujących dowodów na skuteczność kliniczną, wysoką cenę produktu oraz dostępność technologii alternatywnych.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 21. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Filspari (sparsentan)

Organizacja, rok	Wskazanie	Rekomendacja
HAS 2024 (Francja)	leczenie dorosłych z pierwotną nefropatią IgA 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) po niewystarczającej odpowiedzi na zoptymalizowaną najlepszą terapię podtrzymującą z wykorzystaniem ACEi lub ARB	Rekomendacja częściowo pozytywna HAS rekomenduje refundację sparsentanu w refundacji szpitalnej i poza szpitalnej w monoterapii, w leczeniu dorosłych z pierwotną nefropatią IgA 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) po niewystarczającej odpowiedzi na zoptymalizowaną najlepszą terapię podtrzymującą z wykorzystaniem ACEi lub ARB. Równocześnie HAS nie rekomenduje refundacji sparsentanu w innych sytuacjach klinicznych wskazanych w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu. Uzasadnienie Biorąc pod uwagę: • częściowe zaspokojenie potrzeby medycznej u pacjentów z IgAN, • wyniki randomizowanego, podwójnie zaślepionego badania III fazy PROTECT, przeprowadzonego w grupie pacjentów z IgAN z wydalaniem białka z moczem w ilości $\geq 1,0$ g/dzień pomimo zoptymalizowanego leczenia ACEi lub ARB, w którym wykazano przewagę sparsentanu nad irbesartanem w zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego obejmującego UPCR (zmiana istotna klinicznie); uwzględniając jednak: • heterogeniczne wyniki dla drugorzędowych punktów końcowych, z kontrolą odrzucenia prawdziwej hipotezy zerowej (<i>alpha risk</i>), obejmujących zmiany eGFR w różnych okresach, dla których wykazano różnicę istotną statystycznie, lecz o niskim znaczeniu klinicznym – wyłącznie dla rocznego nachylenia zmiany eGFR między 6 a 110 tyg. (bez uwzględnienia początkowych efektów hemodynamicznych)

Organizacja, rok	Wskazanie	Rekomendacja
		związanych z inicjacją leczenia). eGFR jest najistotniejszym biologicznym punktem końcowym służącym do oceny funkcji nerek; • brak danych długoterminowych uwzględniających konieczność wdrożenia dializoterapii lub przeszczepienia nerki, potwierdzających skuteczność sparsentanu w ograniczaniu pogorszenia czynności nerek przy braku jasnych dowodów na zmianę eGFR, • brak dowodów na wpływ na jakość życia, • brak danych dla pacjentów nieleczonych wcześniej SoC, • dotychczasowy brak danych porównawczych umożliwiających określenie roli sparsentanu w zestawieniu z SGLT2i (dapagliflozyną) z uwagi na ich równoczesne badanie w tym wskazaniu, • profil bezpieczeństwa sparsentanu porównywalny z profilem irbesartanem, jednak obejmujący ryzyko wystąpienia szczególnie zdarzeń nerkowych i wątrobowych, wymagających specyficznego monitorowania podczas leczenia, co oznacza, że sparsentan nie może być rekomendowany w leczeniu osób z ciężkim upośledzeniem funkcji nerek lub wątroby, • niepewność co do bezpieczeństwa stosowania sparsentanu u pacjentów z niewydolnością serca lub ciężkim upośledzeniem funkcji wątroby, po przeszczepieniu nerki, w okresie karmienia piersią, równolegle do przeciwwskazania do stosowania w ciąży, • wiele interakcji z innymi technologiami lekowymi, co ogranicza użycie sparsentanu – w szczególności przeciwwskazanymi do równoczesnego stosowania lekami z grup ARB, agonistów receptora endoteliny (ARE) i inhibitorów reniny HAS ocenia, że sparsentan nie zapewnia dodatkowej wartości klinicznej w aktualnej ścieżce opieki nad dorosłymi z IgAN z wydalaniem białka z moczem ≥ 1 g/dzień, obejmującej właściwe komparatory (ACEi, ARB, SGLT2i). Biorąc pod uwagę: • poważny charakter choroby i jej rzadkość, • nieadekwatnie zaspokojoną potrzebę medyczną, • częściową odpowiedź na ww. potrzebę, • brak dowodów na dodatkowy wpływ na chorobowość, umieralność lub jakość życia, • brak dowodów na dodatkowy wpływ na organizację ochrony zdrowia, ścieżkę opieki nad pacjentem i jego tryb życia (w tym brak dowodów na wpływ sparsentanu na unikanie dializ lub przeszczepienia nerki), HAS ocenia, że mało prawdopodobne jest, aby sparsentan wywarł dodatkowy wpływ na zdrowie publiczne. <i>Data wydania rekomendacji: 20 listopada 2024 r.</i>
NICE 2025 (Anglia)	leczenie dorosłych pacjentów z pierwotną nefropatią IgA 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)	<u>Rekomendacja pozytywna z warunkami</u> NICE rekomenduje refundację sparsentanu jako opcję leczenia pierwotnej IgAN u dorosłych z: • UPCR ≥ 85 mg/mmol, lub • wydalaniem białka z moczem ≥ 1 g/dzień, wyłącznie, jeśli wnioskodawca dostarczy lek zgodnie z zawartym porozumieniem. Stosowanie sparsentanu należy <u>przerwać po 36 tygodniach</u>, jeśli UPCR pacjenta: • wynosi ≥ 199 mg/mmol, oraz • nie obniżył się o $\geq 20\%$ od rozpoczęcia terapii. Uzasadnienie NICE rozpatrzył preferowane założenia i niepewności modelu ekonomicznego, dochodząc do wniosku, że najbardziej prawdopodobna wartość ICER dla sparsentanu w porównaniu do irbesartanu mieści się w zakresie, który NICE zwykle uznaje za akceptowalne zużycie środków National Health System. Wobec tego sparsentan jest rekomendowany w leczeniu IgAN. NICE uznał, że sparsentan będzie zastępował leczenie RASi i będzie podawany wraz z obecnie stosowaną terapią standardową, obejmującą SGLT2i, budezonid o celowanym uwalnianiu (u osób z UPCR $\geq 1,5$ g/g). Wobec tego NICE nie uznaje ww. leków za komparatory. Analizy wnioskodawcy wskazywały jako komparator wyłącznie irbesartan, reprezentujący standardową terapię RASi – w ocenie NICE irbesartan stanowi właściwy komparator. Wnioskodawca przedstawił analizę MAIC dla porównania sparsentanu (dane z RCT PROTECT) i budezonidu o celowym uwalnianiu (RCT NeflgArd Nef-301). Z uwagi na założenie, że budezonid nie stanowi właściwego komparatora i stanowisko ekspertów klinicznych dot. preferowanego stosowania sparsentanu i budezonidu łącznie NICE przyjął, że to porównanie nie jest konieczne do podjęcia decyzji. Przedstawiono dane z kluczowego badania RCT PROTECT, w którym wykazano istotną statystycznie przewagę sparsentanu w zakresie proteinurii, mierzonej

Organizacja, rok	Wskazanie	Rekomendacja
		za pomocą UPCR – zarówno po 36., jak i po 110. tygodniach. Wyższości sparsentanu dowodziły także wyniki w zakresie drugorzędowego, kluczowego złożonego punktu końcowego. Profil bezpieczeństwa sparsentanu określono jako porównywalny do irbesartanu. NICE odnotował niepewności związane z różnicami pomiędzy schematami terapii stosowanymi w RCT PROTECT a angielską praktyką kliniczną, szczególnie pod względem stosowania inhibitorów SGLT2 oraz możliwości odniesienia stosowania w ww. badaniu dawek RASi zmiareczkowanych do maksymalnych dawek do krajowej praktyki klinicznej. Zwrócono także uwagę na uwzględnienie w modelu przerwania leczenia sparsentanem w 36 tygodniu przez pacjentów z UPCR $\geq 1,76$ g/g lub redukcją o $\leq 20\%$ w stosunku do wartości wyjściowej. Zasada ta nie była stosowana w RCT PROTECT. Po konsultacjach NICE stwierdził, że ww. warunek jest możliwy do zastosowania w praktyce (z uwagi na częsty monitoring stanu zdrowia pacjentów z IgAN), zaznaczając, że wątpliwe jest, czy leczeni pacjenci wyraziliby zgodę na przerwanie leczenia z uwagi na brak innych opcji terapeutycznych. Uznano, że konstrukcja modelu jest akceptowalna dla procesu podjęcia decyzji, jednak generuje wątpliwości. NICE zwrócił się do wnioskodawcy z prośbą o modyfikację modelu, tj. wykorzystanie danych o prawdopodobieństwach przejść w stadiach PChN na podstawie danych z RCT PROTECT uzupełnionych o dane z rejestru RaDaR (narodowy rejestr gromadzący dane obserwacyjne o rzadkich schorzeniach nerek). Podejście hybrydowe (wykorzystanie danych z dwóch źródeł) zostało ocenione jako właściwe i pozwoliło zredukować niepewność założeń. W zakresie oszacowania stosunku kosztów do efektywności podkreślono przede wszystkim: • niepewność co do modelowanej długoterminowej skuteczności sparsentanu (brak takich wyników w RCT PROTECT), • brak uwzględnienia stosowania sparsentanu lub irbesartanu z inhibitorami SGLT2, • miareczkowanie dawek leków w ww. badaniu następowało szybciej i prowadziło do stosowania wyższych dawek niż jest to spodziewane w angielskiej ochronie zdrowia, • zastosowanie zasady wyłączenia z leczenia części pacjentów w 36 tygodniu w modelu przy braku takiego warunku w RCT PROTECT, • prawdopodobieństwa przejść między stadiami PChN wynikające z podejścia hybrydowego mogą prowadzić do modelowania mało prawdopodobnych odsetków pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek w 2-letnim horyzoncie analizy, • koszty stanów zdrowia oparte na podejściu mikrokosztowym nie uwzględniały różnic w UPCR. Jako korzyści ze stosowania sparsentanu nieuchwycone w analizach wnioskodawcy NICE wraz z ekspertami klinicznymi i przedstawicielami pacjentów wskazał: łagodzenie objawów proteinurii, stresu związanego z obawą przed koniecznością dializy lub przeszczepienia nerki, ograniczenia negatywnych skutków leczenia wymaganego po transplantacji oraz ograniczenie czasu oczekiwania na dializę lub przeszczepienie nerki. <i>Data wydania rekomendacji: 25 czerwca 2025</i> <i>Data ostatniej aktualizacji rekomendacji: 9 października 2025</i>
G-Ba 2025 (Niemcy)	leczenie dorosłych pacjentów z pierwotną nefropatią IgA 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)	Prawdopodobna niewielka dodatkowa korzyść kliniczna G-Ba uznaje, że istnieją przesłanki, iż stosowanie sparsentanu we wnioskowanej populacji wiąże się z niewielką dodatkową korzyścią kliniczną. <i>Uzasadnienie</i> Wnioskodawca przedstawił dowody z wielośrodkowego, randomizowanego, podwójnie zaślepionego badania klinicznego III fazy PROTECT, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania sparsentanu w porównaniu do irbesartanu. W badaniu odnotowywano zgony pacjentów, jednak z uwagi na wystąpienie tylko jednego zgonu (w ramieniu komparatora) nie jest możliwe – na podstawie przedstawionych danych – oszacowanie wpływu sparsentanu na umieralność pacjentów z IgAN. Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy między ramionami badania w zakresie punktu końcowego dotyczącego schyłkowej niewydolności nerek. W analizie post-hoc danych nieuwzględniających stratyfikacji pacjentów względem ramienia badania nie wykazano istotnych statystycznie różnic między sparsentanem i irbesartanem w zakresie osiągnięcia stadium 4 lub 5 PChN. Wnioskodawca uwzględnił prośbę G-Ba dotyczącą wykorzystania w analizie dopasowanych estymatorów – po aktualizacji wykazano istotnie statystyczną przewagę sparsentanu nad irbesartanem. Jako pierwszorzędowy punkt końcowy w RCT PROTECT wybrano wielkość proteinurii mierzoną za pomocą UPCR. Opinie wewnętrzne G-Ba nie są spójne co do istotności <i>per se</i> ww. punktu dla pacjenta. Wnioskodawca nie przedstawił danych potwierdzających przydatność tego punktu z perspektywy chorego; dodatkowo

Organizacja, rok	Wskazanie	Rekomendacja
		zidentyfikowano niepewności dotyczące uzupełnienia brakujących wartości dla tego punktu końcowego (niskiej liczebności uzyskanych rekordów). Podobne zastrzeżenia dotyczące przydatności klinicznej, możliwości wyliczenia kosztów lub istotności dla pacjenta wskazano także dla wykorzystania eGFR, hospitalizacji, systemowej terapii immunosupresyjnej oraz jakości życia. Dane dla tych punktów końcowych nie były brane pod uwagę przez G-Ba w ocenie wielkości dodatkowej korzyści klinicznej zapewnianej przez stosowanie sparsentanu. Na podstawie dostarczonych dowodów G-Ba nie był w stanie stwierdzić przewagi lub niższości wnioskowanej technologii nad irbesartanem. W ocenie instytucji ryzyko błędu systematycznego jest wysokie zarówno na poziomie przedstawionego badania klinicznego, jak i punktów końcowych, co wynika częściowo z niepewności związanych z terapiami stosowanymi równolegle lub następnie po ocenianej interwencji (szczególnie w przypadku pacjentów, którzy nie wrócili do pierwotnego leczenia po przedwczesnym zakończeniu udziału w badaniu). G-Ba podkreślił także, że chorzy w ramieniu komparatora RCT PROTECT otrzymywali monoterapię blokerem receptora angiotensyny, irbesartanem – stosowanie wyłącznie tego leku nie jest zgodne z obecnie przyjętym standardem opieki w pierwotnej IgAN. Zgodnie z pozyskaną opinią ekspertów klinicznych pacjenci z tym schorzeniem wraz z leczeniem blokerem receptora angiotensyny (np. irbesartanem) powinni otrzymać także leczenie inhibitorem SGLT2 (np. dapagliflozyną). W ogólnej ocenie G-Ba istotność dostępnych dowodów pozwalają na stwierdzenie istnienia <i>przesłanek na korzyść kliniczną</i> z uwagi na opisane powyżej niepewności. <i>Data wydania rekomendacji: 6 lutego 2025 r.</i>
SMC 2026 (Szkocja)	leczenie dorosłych pacjentów z pierwotną nefropatią IgA 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 – równoznacznie z ≥ 85 mg/mmol)	Rekomendacja pozytywna z ograniczeniami SMC rekomenduje refundację sparsentanu wyłącznie u pacjentów, którzy nie zareagowali właściwie na obowiązujące leczenie standardowe, tj. maksymalną tolerowaną dawkę ACEi lub ARB i SGLT2i. Pacjenci powinni przerwać przyjmowanie sparsentanu po 24 tygodniach, jeśli nie wystąpiła odpowiedź na terapię. <i>Uzasadnienie</i> SMC rozważył korzyści ze stosowania sparsentanu w kontekście modyfikatorów decyzji refundacyjnych możliwych do zastosowania w przypadku wysokiego stosunku kosztów do efektywności i uznał, że z uwagi na status sparsentanu jako leku sierotego można zaakceptować większą niepewność w zakresie oszacowań ekonomicznych. Kluczowe mocne strony - Wykazana w badaniu PROTECT przewaga sparsentanu nad irbesartanem w zakresie proteinurii (pierwszorzędowy punkt końcowy – zmiana UPCR od wartości wyjściowej do 36 tygodnia). Efekt antyproteonuryczny został utrzymany do 110 tygodnia. Regulator uznaje, że efekt ten jest klinicznie istotny i zauważa, że proteinuria, używana w praktyce klinicznej w monitorowaniu ciężkości choroby, stanowi akceptowalny biomarker do oceny wczesnego wystąpienia schorzenia lub efektu leczenia. - Regulator uznał, że różnice między sparsentanem i irbesartanem w całkowitym nachyleniu eGFR w ciągu 2 lat (jako kluczowy drugorzędowy punkt końcowy) były istotne klinicznie jako przekraczające poziom uznawany za znaczący wskaźnik uzyskania korzyści w PChN ($0,75 \text{ ml/min/1,73m}^2/\text{rok}$). Dodatkowy dowód stanowi bezwzględna różnica w eGFR po 2 latach – mniejsze pogorszenie odnotowano w grupie przyjmującej sparsentan. - Oszacowanie zużycia zasobów i dodatkowych kosztów ponoszonych przez system ochrony zdrowia zostały ocenione jako prawidłowo przygotowane. Kluczowe niepewności - Aktualnie prowadzone leczenie IgAN w Szkocji obejmuje zwykle – poza blokadą RAS – inhibitor SGLT2, dapagliflozynę lub empagliflozynę. Stanowi to różnicę w stosunku do badania PROTECT, w którym jedynie 5,4% pacjentów w momencie włączenia stosowało inhibitor SGLT2 w połączeniu z irbesartanem (ARB). Badanie SPARTACUS dostarczyło dodatkowych dowodów, że dodanie sparsentanu do zoptymalizowanej terapii ACEi lub ARB z dodatkiem SGLT2i prowadziło do zredukowania proteinurii w 24. tygodniu badania w porównaniu do wartości wyjściowych. Ograniczeniami ww. badania były jednak mała liczebność zrekrutowanych pacjentów i brak aktywnej kontroli, prowadzące do niepewności co do wielkości spodziewanej korzyści ze stosowania sparsentanu w szkodliwej praktyce klinicznej. - Wielkość grupy w badaniu PROTECT została oszacowana na podstawie różnic w terapii w zakresie całkowitego i czasowego nachylenia eGFR na odpowiednio $2,9$ i $3,2 \text{ ml/min/1,73m}^2/\text{rok}$. Obserwowane różnice były mniejsze (ok. $1,0 \text{ ml/min/1,73m}^2/\text{rok}$) i nie były statystycznie istotne dla nachylenia całkowitego. Wnioskodawca zaznaczył, że w przeciwieństwie do poprzednich badań dotyczących irbesartanu, większy odsetek pacjentów (95%) otrzymał leczenie w dawkach zmierzających do poziomu maksymalnego, w związku z czym względna intensywność leczenia sparsentanem była niższa od spodziewanej.

Organizacja, rok	Wskazanie	Rekomendacja
		- Istnieje niepewność co do wielkości długoterminowego wpływu sparsentanu w porównaniu do terapii standardowej z ACEi lub ARB na wyniki kliniczne, w tym niewydolność nerek. - Z badania PROTECT wykluczono pacjentów przyjmujących jakiekolwiek ogólnoustrojowe leki immunosupresyjne (w tym glikokortykoidy) przez >2 tygodnie w ciągu 3 miesięcy przed skryningiem – 5,2% całkowitej liczby pacjentów w momencie włączenia oraz 3% leczonych sparsentanem i 7,9% leczonych irbesartanem w okresie podwójnego zaślepienia. Nie jest pewne, jak to kryterium wpływa na możliwość odniesienia wyników do populacji szkodkiej. - Różnice między schematem leczenia w grupie komparatora w badaniu PROTECT, uwzględnionym w analizie ekonomicznej, a aktualną szkodką praktyką kliniczną (terapia RASi + SGLT2i). - Niepewność wynikająca z uwzględnienia w modelu danych dot. eGFR i PChN z badania PROTECT oraz innego rejestru. - Ograniczenia dot. wnioskowania w zakresie skuteczności klinicznej oraz wpływu na budżet wynikające z krótkiego czasu obserwacji w RCT PROTECT. - Zastosowanie w modelu warunku przerwania leczenia sparsentanem po 36 tygodniach przy braku odpowiedzi klinicznej, co miało wpływ na wykazywany ICER. - Niepewności dot. stanów użyteczności niespecyficznych dla IgAN zaczerpniętych z badania dla stadiów PChN oraz wynikające z estymacji stanów użyteczności na podstawie danych z badania PROTECT. <i>Data wydania decyzji: 8 maja 2026 r.</i>
NCPE 2025 (Irlandia)	leczenie dorosłych pacjentów z pierwotną nefropatią IgA 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)	Rekomendacja negatywna NCPE nie rekomenduje refundacji sparsentanu, dopóki jego efektywność kosztowa nie osiągnie poziomu zbliżonego do istniejących terapii. <i>Uzasadnienie</i> W RCT PROTECT u pacjentów leczonych sparsentanem wykazano istotną statystycznie poprawę w zakresie UPCR w porównaniu do irbesartanu po 36 tygodniach leczenia. Dane z dwuletniego okresu obserwacji wykazały korzystny efekt sparsentanu w redukcji eGFR w ujęciu czasowym oraz dla całkowitego okresu w porównaniu z irbesartanem. NCPE zidentyfikował następujące ograniczenia RCT PROTECT: - brak możliwości uogólnienia wyników na populację pacjentów z białkomoczem $<1,0$ g/dzień; - brak porównania z lekiem z grupy RAASi (ACEi + ARB) innym niż irbesartan; - UPCR nie został zaakceptowany przez EMA jako jedyny surogatowy punkt końcowy dla oceny stopnia długoterminowego uszkodzenia nerek – ze względu na to został wykorzystany dodatkowy punkt końcowy nachylenia eGFR w ciągu 2 lat obserwacji; - nieznany efekt stosowania sparsentanu z SGLT2i z racji na brak zezwolenia na równoczesne stosowanie tych leków w podwójnie zaślepienym okresie badania. Wnioskodawca dostarczył dodatkowe dowody dot. stosowania sparsentanu z SGLT2i na podstawie danych z badania SPARTACUS (niska pewność dowodów, mała liczebność próby i brak grupy kontrolnej). Zidentyfikowane ograniczenia analizy ekonomicznej obejmują: - warunek przerywania leczenia po 36 tygodniach, jeśli UPCR utrzymuje się na poziomie $\geq 1,76$ g/g lub jego redukcja w stosunku do wartości wyjściowej jest niższa niż 30% („brak odpowiedzi na leczenie” i zmiana leczenia na SoC + irbesartan), który nie był uwzględniony w RCT PROTECT. Ankietowani przez NCPE eksperci kliniczni uznali ww. kryterium za niezasadne, wskazując, że czas trwania terapii sparsentanem lub RAASi nie jest ograniczony; - wykorzystanie literaturowych danych o stanach użyteczności w PChN, niedotyczących bezpośrednio IgAN. Ponadto NCPE wprowadził do modelu zmiany: - prawdopodobieństwa przejść między stanami dla wszystkich stanów i wszystkich cykli zaczerpnięte z RTC PROTECT, - wykluczenie z leczenia sparsentanem pacjentów w stadium 4 PChN i UPCR $<0,75$ g/g zgodnie z zapisami ChPL i kryteriami włączenia do RCT PROTECT, - niewzględnianie zasady zakończenia leczenia po 36 tygodniach przy nieosiągnięciu zakładanych efektów. Podkreślono także niepewności związane z odsetkiem pacjentów kwalifikujących się do leczenia sparsentanem, proporcji chorych stosujących równoległe SGLT2i oraz z pozycją sparsentanu jako pierwszego dostępnego leku swojej klasy. <i>Data wydania decyzji: 26 listopada 2025 r.</i>

Organizacja, rok	Wskazanie	Rekomendacja
CIPM 2026* (Hiszpania)	leczenie dorosłych z pierwotną nefropatią IgA z wydalaniem białka z moczem w ilości $\geq 1,0$ g/dzień (lub ze stosunkiem stężenia białka do stężenia kreatyniny w moczu wynoszącym $\geq 0,75$ g/g)	<u>Rekomendacja pozytywna z ograniczeniami</u> CIMP rekomenduje uwzględnienie sparsentanu w refundacji aptecznej (po diagnostyce w warunkach szpitalnych) stosowanego w leczeniu dorosłych z pierwotną IgAN z proteinurią $\geq 1,0$ g/dzień lub ze stosunkiem stężenia białka do kreatyniny w moczu $\geq 0,75$ g/g na liście leków refundowanych przez narodowy system ochrony zdrowia. Decyzja dotyczy refundacji wyłącznie w zakresie tożsamym ze wskazaniem rejestracyjnym, tj. w leczeniu dorosłych z IgAN potwierdzoną biopsją, z wydalaniem białka z moczem w ilości $\geq 1,0$ g/dzień (lub ze stosunkiem stężenia białka do stężenia kreatyniny w moczu wynoszącym $\geq 0,75$ g/g) pomimo leczenia stałymi dawkami ACEi i/lub ARB w maksymalnych zalecanych dawkach lub w maksymalnych tolerowanych dawkach oraz eGFR ≥ 30 ml/min/1,73m². <u>Narodowy system ochrony zdrowia nie będzie refundował stosowania sparsentanu równoległe z budezonidem (produkt leczniczy Kinpeygo).</u> Ponadto ustala się następujące kryteria wyłączenia z leczenia: - nieosiągnięcie po 36 tygodniach leczenia $\geq 20\%$ redukcji białkomoczu w porównaniu do wartości wyjściowej, potwierdzone przez przynajmniej dwa kolejne pomiary przeprowadzone w stabilnych warunkach klinicznych oraz u pacjentów, u których białkomocz utrzymuje się w zakresie wysokiego ryzyka, definiowanego jako wydalanie białka z moczem w ilości $\geq 2,0$ g/dzień lub UPCR $\geq 1,76$ g/g; - nieosiągnięcie zakładanej min. 20% redukcji białkomoczu w dowolnym momencie po ewaluacji w 36. tygodniu leczenia w okresowych re-ewaluacjach przeprowadzonych co najmniej co 6 miesięcy, a proteinuria pozostaje w zakresie wysokiego ryzyka (brak rezultatu potwierdzony min. dwoma kolejnymi pomiarami w stabilnych warunkach klinicznych). Ponadto w czasie leczenia sparsentanem należy okresowo oceniać funkcję nerek za pomocą eGFR – jako część oceny klinicznej przeprowadzanej min. co 6 miesięcy. Potwierdzenie istotnego klinicznie i utrzymującego się pogorszenia funkcji nerek rozpoznanego na podstawie trendów zmian eGFR i obniżenia wartości tego parametru o $\geq 30\%$ w stosunku do wartości wyjściowej będzie uznawane za kryterium przeprowadzenia re-ewaluacji korzyści z leczenia sparsentanem i możliwe kryterium dyskontynuacji terapii. Ustala się również: - cenę sparsentanu w wysokości 3 980 euro za każde z opakowań (200 i 400 mg), - zabezpieczenie dla wnioskowanego leku rezerw w ramach narodowego systemu ochrony zdrowia, tj. wydawanie go w aptekach szpitalnych bez konieczności uzyskania zgody wyłącznie dla pacjentów niehospitalizowanych, - coroczną ocenę wysokości sprzedaży i ustalonych cen w celu zapewnienia ich zgodności z prawnie ustalonymi parametrami, a w przypadku wykazania rozbieżności – dostosowanie cen poprzez właściwą obniżkę, - monitoring i kontrolę ponoszonych wydatków za pomocą systemu komputerowego SEGUIMED i/lub innych odpowiednich narzędzi. Laboratoria będą zobowiązane do zarejestrowania się w ww. systemie i comiesięcznego raportowania danych sprzedażowych dla sparsentanu. Uzasadnienie CIMP podjął decyzję na podstawie okoliczności wskazanych we właściwej ustawie o refundacji – w przypadku sparsentanu są to: - ciężkość, czas trwania i następstwa chorób, do których leczenia wskazany jest oceniany produkt leczniczy, - wartość terapeutyczna i społeczna leku oraz jego dodatkowa korzyść kliniczna uwzględniająca efektywność kosztową. <i>Data wydania rekomendacji: 25 lutego 2026 r.</i>

*Korzystano z tłumaczenia maszynowego na język angielski.

ACEi, inhibitory konwertazy angiotensyny; ARB, antagoniści receptora angiotensyny; ChPL, Charakterystyka Produktu Leczniczego; CIPM, Comisión Interministerial de Precios de los Medicamentos y Productos Sanitarios; eGFR, szacunkowa wartość przesączania kłębuszkowego; G-Ba, Der Gemeinsamer Bundesausschuss; HAS, Haute Autorité de Santé; ICER, inkrementalny współczynnik efektywności kosztów; IgAN, nefropatia immunoglobulinowa A; NCPE, National Centre for Pharmacoeconomics; NICE, National Institute for Health Excellence; PChN, przewlekła choroba nerek; RAASi, inhibitory systemu renina-angiotensyna-aldosteron; RASi, inhibitory systemu renina-angiotensyna; RCT, badanie kliniczne z randomizacją; SGLT2i, inhibitory kontransportera sodowo-glukozowego 2; SMC, Scottish Medicines Consortium; SoC, leczenie standardowe; UPCr, stosunek stężenia białka do stężenia kreatyniny w moczu

9. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 22. Warunki finansowania leku Filspari (sparsentan) ze środków publicznych w UE i EFTA

Państwo	Czy jest dostępny w obrocie?	Czy jest refundowany?	Wskazania, w jakich jest refundowany	Warunki refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	TAK	TAK	zgodnie z ChPL		
Belgia	NIE	ND	ND		
Bułgaria	NIE	ND	ND		
Chorwacja	NIE	ND	ND		
Cypr	TAK	NIE	ND		
Czechy	TAK	NIE	ND		
Dania	TAK	NIE	ND		
Estonia	NIE	ND	ND		
Finlandia	NIE	ND	ND		
Francja	NIE	ND	ND		
Grecja	TAK	NIE	ND		
Hiszpania	NIE	ND	ND		
Holandia	TAK	NIE	ND		
Irlandia	NIE	ND	ND		
Islandia	NIE	ND	ND		
Liechtenstein	NIE	ND	ND		
Litwa	NIE	ND	ND		
Luksemburg	TAK	TAK	zgodnie z ChPL		
Łotwa	NIE	ND	ND		
Malta	NIE	ND	ND		
Niemcy	TAK	TAK	zgodnie z ChPL		
Norwegia	TAK	NIE	ND		
Portugalia	NIE	ND	ND		
Rumunia	TAK	NIE	ND		
Słowacja	NIE	ND	ND		
Słowenia	TAK	NIE	ND		
Szwajcaria	NIE	ND	ND		
Szwecja	NIE	ND	ND		
Węgry	NIE	ND	ND		
Włochy	NIE	ND	ND		

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Filspari (sparsentan) jest refundowany w 3 krajach UE i EFTA: Austrii, Luksemburgu i Niemczech.

Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartym instrumencie ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

10. Źródła

Dokumenty wnioskodawcy

Analiza kliniczna (AKL)	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). Analiza kliniczna. HealthQuest, Warszawa 2026.
Analiza ekonomiczna (AE)	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). Analiza ekonomiczna. HealthQuest, Warszawa 2026.
Analiza problemu decyzyjnego (APD)	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). Analiza problemu decyzyjnego. HealthQuest, Warszawa 2026.
Analiza wpływu na budżet (AWB)	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). Analiza wpływu na budżet. HealthQuest, Warszawa 2026.
Odpowiedź na wym. min. 2026	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 ws. niespełnienia wymagań minimalnych. HealthQuest, Warszawa 2026.

Badania pierwotne i wtórne

	ClinicalTrials.gov ID NCT03762850. A Study of the Effect and Safety of Sparsentan in the Treatment of Patients With IgA Nephropathy (PROTECT). https://clinicaltrials.gov/study/NCT03762850 (dostęp 05.08.2026)
	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
	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. Lancet. 2023 Dec 2;402(10417):2077-2090.
	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.
	Barratt J, Rovin B, Wong MG, Alpers CE, Bieler S, He P, Inrig J, Komers R, Heerspink HJL, Mercer A, Noronha IL, Radhakrishnan J, Rheault MN, Rote W, Trachtman H, Trimarchi H, Perkovic V; PROTECT investigators. IgA Nephropathy Patient Base-line Characteristics in the Sparsentan PROTECT Study. Kidney Int Rep. 2023 Mar 4;8(5):1043-1056.
	Barratt J, Rovin B, Diva U, Mercer A, Komers R; PROTECT Study Design Group. Implementing the Kidney Health Initiative Surrogate Efficacy Endpoint in Patients With IgA Nephropathy (the PROTECT Trial). Kidney Int Rep. 2019 Aug 19;4(11):1633-1637.
RCT PROTECT	<u>Abstrakty konferencyjne:</u> Barratt J, Komers R, Moody S, Mercer A, Tesar V, Wadhvani 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 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. 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. <u>PROTECT OLE (przedłużenie badania):</u> Komers R, Kooienga L, Malecki R, Mercer A, Masthan Ahmed NA, Preciado P. WCN24-752 Concomitant sparsentan and sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors (SGLT2is) in patients with immunoglobulin A nephropathy (IgAN) in the protect open-label extension (OLE). Kidney International Reports. 2024;9(4):S140-S1. Kooienga L, Malecki R, Preciado P, He P, Mercer A. Concomitant Sparsentan and Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors (SGLT2i) in Patients with IgA Nephropathy (IgAN) in the PROTECT Open-Label Extension (OLE). Journal of the American Society of Nephrology. 2023;34:979. Kooienga L, Malecki R, Preciado P, Nandola H, Mercer A. Concomitant Sparsentan (SPAR) and SGLT2 Inhibitors in Patients with IgA Nephropathy in the PROTECT Open-Label Extension (OLE). Journal of the American Society of Nephrology. 2024;35:716-7.

RCT RENAAL	Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. <i>New England journal of medicine</i> . 2001;345(12):861-9.
	Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Grunfeld JP, Keane WF, Kurokawa K, 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). <i>J Renin Angiotensin Aldosterone Syst</i> . 2000;1(4):328-35.
	Shahinfar S, Dickson TZ, Ahmed T, Zhang Z, Ramjit D, Smith RD, 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.
	ClinicalTrials.gov ID NCT00308347. A Research Study to Evaluate the Renal (Kidney) Protective Effects of Losartan in Patients With Non-insulin Dependent Diabetes (0954-147). https://clinicaltrials.gov/study/NCT00308347 (dostęp 05.08.2026)
Badania RWE	Fu W, Wang J, Xue Y, Pan D. Real-world assessment of sparsentan's drug safety framework. <i>Ren Fail</i> . 2025;47(1):2461668.
	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. <i>Clin Kidney J</i> . 2026 Jul;19(7):sfag181
	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>Int Urol Nephrol</i> . 2026 Feb 10
Chen 2025	Chen B, Zhu Y, Yang Y, Xu G. Efficacy and safety of agents for IgA nephropathy: a network meta-analysis of randomized controlled trials. <i>Front Med (Lausanne)</i> . 2025 Jun 18;12:1515723.
Elnaga 2024	Elnaga AAA, Alsaied MA, Elettrey AM, Ramadan A, Abouzid M, Shetta R, Al-Ajlo-uni YA. Safety and efficacy of sparsentan versus irbesartan in focal segmental glomerulosclerosis and IgA nephropathy: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. <i>BMC Nephrol</i> . 2024 Sep 27;25(1):316.
Jeyabalan 2025	Jeyabalan A, Jhaveri KD, Bunke M, Briggs JA, Cork DMW, Bensink ME. Clinical study outcomes in IgA nephropathy: A systematic literature review and narrative synthesis. <i>PLoS One</i> . 2025 Jun 10;20(6):e0323530.
Tian 2025	Tian Z, Yang Y, Mei J, Huang M, Li Y, Fang Z, Li Y, Tang L, Li Y. Efficacy and safety of endothelin A receptor antagonists in IgA nephropathy: a systematic re-view and meta-analysis. <i>Clin Kidney J</i> . 2025 Feb 27;18(3):sfaf066.
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.
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

Rekomendacje kliniczne i finansowe

CIMP 2026	Comisión Interministerial de Precios de los Medicamentos. Nota informativa de la reunión de la Comisión Interministerial de Precios de los Medicamentos. Sesión 267 de 25 de febrero de 2026. https://www.sanidad.gob.es/areas/farmacia/precios/comisionInterministerial/acuerdosNotasInformativas/docs/Acuerdos_CIPM_267.pdf (dostęp: 03.08.2026)
G-Ba 2025	Gemeinsamer Bundesausschuss. Justification of the Resolution of the Federal Joint Committee (G-Ba) on an Amendment of the Pharmaceuticals Directive: Annex XII – Benefit Assessment of Medicinal Products with New Active Ingredients according to Section 35a SGB V Sparsentan (primary immunoglobulin A nephropathy) of 6 February 2025. https://www.g-ba.de/downloads/40-1465-11184/2025-02-06_AM-RL-XII_Sparsentan_D-1083_TrG_EN.pdf (dostęp: 03.08.2026)
HAS 2024	Haute Autorité de Santé. Transparency Committee opinion summary. Filspari, sparsentan, 200 mg and 400 mg film-coated tablets. First listing. Adopted by the Transparency Committee on 20 November 2024. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2025-05/filspari_201124_summary_ct20958.pdf (dostęp: 03.08.2026)
KDIGO 2025	Kidney Disease: Improving Global Outcomes. KDIGO 2025 Clinical Practice Guideline for the Management of Immunoglobulin A Nephropathy (IgAN) and Immunoglobulin A Vasculitis (IgAV). <i>Kidney International</i> (2025)108(Suppl4S), S1–S71. https://kdigo.org/wp-content/uploads/2025/09/KDIGO-2025-IgAN-IgAV-Guideline.pdf (dostęp: 03.08.2026)
NCPE 2025	National Centre for Pharmacoeconomics, Ireland. NCPE Assessment. Technical summary. Sparsentan (Filspari) 24020. 26 November 2025. Sparsentan for the treatment of adults with primary immunoglobulin A nephropathy (IgAN) with a urine protein excretion ≥ 1.0 g/day (or urine protein-to-creatinine ratio ≥ 0.75 g/g) https://www.ncpe.ie/wp-content/uploads/2025/11/Sparsentan-24020-Technical-Summary.pdf (dostęp: 03.08.2026)

NICE 2025	National Institute for Health Excellence. Technology appraisal guidance. TA1074. Sparsentan for treating primary IgA nephropathy. Published: 25 June 2025. Last updated: 09 October 2025. https://www.nice.org.uk/guidance/ta1074/resources/sparsentan-for-treating-primary-iga-nephropathy-pdf-2973528636559045 (dostęp: 03.08.2026)
PTN 2020	Polskie Towarzystwo Nefrologiczne. Durlik Magdalena. Nefropatia IgA. Zalecenia. Nefrol Dial Pol. 2020; 24: 51-56. https://nefroidialpol.pl/wp-content/uploads/2021/02/NDP-3-4-2020_ZALEC-1-M-Durlik.pdf (dostęp: 03.08.2026)
SMC 2026	Scottish Medicines Consortium. SMC2847. Sparsentan, film-coated tablets (Filspari) in treatment of adults with primary immunoglobulin A nephropathy (IgAN) with a urine protein excretion ≥ 1.0 g/day (or urine protein-to-creatinine ratio ≥ 0.75 g/g). 08 May 2026. https://scottishmedicines.org.uk/media/10358/sparsentan-filspari-final-may-2026-for-website.pdf (dostęp: 03.08.2026)

Pozostałe publikacje

Buisker 2025	Buisker J, Behr S, Kubesch NJ, Turkson ME, Maes B, Kollins D, et al. The prevalence of immunoglobulin A nephropathy in the European Union and the impact of the COVID-19 pandemic: an estimation approach utilizing the kidney biopsy frequency. Clin Kidney J. 2025;18(4):sfaf068.
ChPL Filspari	Charakterystyka Produktu Leczniczego Filspari (08.12.2025)
ChPL Kinpeygo	Charakterystyka Produktu Leczniczego Kinpeygo (23.04.2026)
EMA 2023	European Medicines Agency. Qualification Opinion for GFR slope as a Validated Surrogate Endpoint for RCT in CKD, 2023. https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/qualification-opinion-gfr-slope-validated-surrogate-endpoint-rct-ckd_en.pdf (dostęp 12.08.2026)
TLI Filspari 2025	AOTMiT. Filspari (sparsentan) w leczeniu dorosłych pacjentów z pierwotną nefropatią IgA (IgAN). Opracowanie analityczne. Załącznik do Raportu oceny technologii o wysokiej innowacyjności w ramach Funduszu Medycznego na rok 2025. Nr WS.425.1.2024.17. Warszawa: AOTMiT; 2025.
Willey 2023	Willey CJ, Coppo R, Schaefer F, Mizerska-Wasiak M, Mathur M, Schultz MJ. The incidence and prevalence of IgA nephropathy in Europe. Nephrol Dial Transplant. 2023 Sep 29;38(10):2340-2349.

11. Załączniki

- Załącznik 1. Stanowisko eksperckie – dr n. med. Paweł Wróbel, Konsultant Wojewódzki w dziedzinie nefrologii
- Załącznik 2. Stanowisko eksperckie – prof. Rajmund Michalski, Prezes Ogólnopolskiego Stowarzyszenia Moje Nerki
- Załącznik 3. Stanowisko eksperckie – prof. dr hab. n. med. Maria Dębska-Ślizień, Konsultant Wojewódzka w dziedzinie nefrologii
- Załącznik 4. Stanowisko eksperckie – prof. dr hab. n. med. Magdalena Krajewska, Konsultant Krajowa w dziedzinie nefrologii
- Załącznik 5. Stanowisko eksperckie – prof. dr hab. n. med. Magdalena Durlik, Konsultant Wojewódzka w dziedzinie nefrologii