

RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: SPARSENTANUM

INDICAȚIE: *tratamentul adulților cu nefropatie primară cu imunoglobulină A (IgAN) cu excreție de proteine în urină $\geq 1,0$ g/zi (sau cu un raport proteine urinare/creatinină urinară $\geq 0,75$ g/g)*

Data depunerii dosarului

17.06.2025

Numărul dosarului

40981

PUNCTAJ: 70

1. DATE GENERALE

1.1. DCI: SPARSENTANUM

1.2. DC: Filspari 200 mg comprimate filmate

Filspari 400 mg comprimate filmate

1.3. Cod ATC: C09XX01

1.4. Data eliberării APP: 19 aprilie 2024

1.5. Deținătorul de APP: Vifor France, Franța

1.6. Tip DCI: nou (orfan)

1.7. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului:

Forma farmaceutică	comprimat filmat
Concentrație	200 mg 400 mg
Calea de administrare	administrare orală
Mărimea ambalajului	cutie cu 1 flac. din PEID x 30 compr. film. (200 mg) cutie cu 1 flac. din PEID x 30 compr. film. (400 mg)

1.8. Preț conform avizelor interne de preț cu valoarea aprobată, eliberate de către Ministerul Sănătății nr. AFR 1291/09.07.2025 și nr. 1290/09.07.2025:

Medicament	Prețul cu amănuntul pe ambalaj (lei)	Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică (lei)
Filspari 200 mg comprimate filmate	21.317,39 lei	710,58 lei
Filspari 400 mg comprimate filmate	21.317,39 lei	710, 58 lei

1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP:

Indicație terapeutică

Filspari este indicat pentru tratamentul adulților cu nefropatie primară cu imunoglobulină A (IgAN) cu excreție de proteine în urină $\geq 1,0$ g/zi (sau cu un raport proteine urinare/creatinină urinară $\geq 0,75$ g/g).

Doze

Tratamentul cu sparsentan trebuie inițiat cu o doză de 200 mg o dată pe zi timp de 14 zile și apoi, crescut la o doză de întreținere de 400 mg o dată pe zi, în funcție de tolerabilitate.

Pentru titrarea de la doza inițială de 200 mg o dată pe zi la doza de întreținere de 400 mg o dată pe zi, sunt disponibile comprimate filmate de 200 mg și 400 mg pentru obținerea dozei de întreținere. Dacă pacienții se confruntă cu probleme de tolerabilitate (tensiune arterială sistolică [SBP] ≤ 100 mmHg, tensiune arterială diastolică ≤ 60 mmHg, agravare a edemului sau hiperkaliemie), se recomandă ajustarea medicamentelor administrate concomitent, urmată

de reducerea temporară a dozei sau întreruperea tratamentului cu sparsentan. La reluarea tratamentului cu sparsentan după întrerupere, poate fi luată în considerare repetarea schemei de dozare inițială. Întreruperea tratamentului, precedată sau nu de reducerea dozei de sparsentan, poate fi luată în considerare în caz de hipotensiune arterială persistentă sau modificări în funcția hepatică.

Doză omisă

Dacă se omite o doză, următoarea doză se va lua la ora programată în mod regulat. Nu trebuie administrate doze duble sau suplimentare.

Populații speciale

Vârstnici

Nu se recomandă ajustarea dozei la pacienții vârstnici. La pacienții vârstnici, tratamentul cu sparsentan trebuie să fie inițiat cu o doză de 200 mg administrată zilnic timp de 14 zile.

Creșterea la o doză de întreținere de 400 mg administrată o dată pe zi trebuie efectuată cu prudență, în funcție de tolerabilitate.

Insuficiență hepatică

Pe baza datelor farmacocinetice, nu este necesară ajustarea dozei de sparsentan la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată (clasificarea Child-Pugh A sau Child-Pugh B).

Există o experiență clinică limitată cu insuficiență hepatică moderată. Prin urmare, sparsentanul trebuie utilizat cu precauție la acești pacienți.

Sparsentanul nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență hepatică severă (clasificarea Child-Pugh C) și, prin urmare, nu este recomandat pentru a fi utilizat la acești pacienți.

Există o experiență clinică limitată cu valori ale aspartat aminotransferazei (AST)/alanin aminotransferazei (ALT) de peste două ori mai mari decât limita superioară a valorilor normale (ULN). Prin urmare, nu trebuie inițiat tratamentul cu sparsentan la pacienți cu $AST/ALT > 2 \times ULN$.

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu afecțiuni renale ușoare (boală cronică de rinichi [BCR] stadiul 2; rata estimată de filtrare glomerulară [eGFR] 60 până la 89 ml/minut/1,73 m²) sau moderate (BCR stadiile 3a și 3b; eGFR 30 până la 59 ml/minut/1,73 m²). Pe baza datelor farmacocinetice, nu poate fi recomandată nicio ajustare a dozei la pacienții cu boală de rinichi severă (BCR stadiul 4; eGFR < 30 ml/minut/1,73 m²). Deoarece există o experiență clinică limitată la pacienții cu boală de rinichi severă, sparsentanul nu este recomandat la acești pacienți.

Sparsentanul nu a fost studiat la pacienți care au primit un transplant de rinichi, prin urmare sparsentan trebuie utilizat cu atenție la acești pacienți.

Sparsentanul nu a fost studiat la pacienți dializați. Inițierea tratamentului cu sparsentan la acești pacienți nu este recomandată.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Filspari la copii cu vârsta mai mică de 18 ani cu IgAN nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Administrare orală.

Se recomandă înghițirea comprimatelor întregi cu apă pentru a se evita gustul amar. Sparsentan poate fi administrat cu sau fără alimente.

Precizări SETS

Reprezentantul deținătorului autorizației de punere pe piață, compania Vifor Pharma România SRL, a solicitat evaluarea dosarului depus pentru medicamentul cu DCI SPARSENTANUM și DC Filspari 200 mg comprimate filmate, Filspari 400 mg comprimate filmate pentru indicația terapeutică *„Filspari este indicat pentru tratamentul adulților cu nefropatie primară cu imunoglobulină A (IgAN) cu excreție de proteine în urină $\geq 1,0$ g/zi (sau cu un raport proteine urinare/creatinină urinară $\geq 0,75$ g/g)”*, conform criteriilor de evaluare corespunzătoare tabelului nr. 5 din O.M.S. nr. 861/2014 actualizat, respectiv: *„Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi aprobate de către Agenția Europeană a Medicamentului cu statut de medicament orfan sau pentru terapie avansată”*.

Statutul de compensare al DCI SPARSENTANUM în statele membre ale UE și Marea Britanie- prezentat în scop informativ:

Reprezentantul deținătorului autorizației de punere pe piață a declarat pe proprie răspundere că medicamentul cu DCI SPARSENTANUM și DC Filspari 200 mg comprimate filmate, Filspari 400 mg comprimate filmate, pentru indicația de la punctul 1.9, este rambursat în 2 state membre ale Uniunii Europene, după cum urmează: Austria și Germania.

2. NEFROPATIA PRIMARĂ CU IMUNOGLOBULINĂ A

Nefropatia cu imunoglobulină A (IgAN), clasificată drept o boală rară care afectează rinichii, este o boală gravă, progresivă și cu potențial limitant de viață, cu un prognostic rezervat și cu opțiuni terapeutice limitate la nivel european și mondial. IgAN este o formă de glomerulonefrită (GN) diagnosticată în urma unei biopsii renale și caracterizată prin prezența unor depuneri imune, conținând predominant imunoglobulină A polimerică, localizate în mezangiul glomerular al rinichiului.

Epidemiologie

Între 40% și 50% dintre pacienți prezintă unul sau mai multe episoade recurente de hematurie vizibilă, de obicei în urma unei infecții a tractului respirator superior. Mai puțin de 10% dintre pacienți prezintă sindrom nefrotic sau glomerulonefrită acută, cu progresie rapidă, iar în cazuri rare, pot prezenta hipertensiune arterială malignă. Restul

pacienților (30% până la 40%) prezintă proteinurie persistentă, însoțită de hematurie microscopică, care poate fi detectată în timpul unui examen de rutină. Acest grup reprezintă populația țintă de pacienți pentru tratamentul cu sparsentan și este descris în ghidul KDIGO de practică clinică privind bolile glomerulare.

În cazul nefropatiei cu imunoglobulină A, până la 40% dintre pacienți progresează către boală renală în stadiu terminal în decurs de 10 până la 20 de ani de la diagnostic. Aceasta poate apărea la orice vârstă, dar debutul clinic este frecvent în al treilea deceniu de viață. Astfel, majoritatea pacienților sunt diagnosticați la vârsta cuprinsă între 20 și 30 de ani și se confruntă cu perspectiva dializei sau a transplantului de rinichi în plină perioadă activă a vieții. O analiză retrospectivă a pacienților cu IgAN din 4 țări de pe 3 continente (Europa, America de Nord și Australia), care a evaluat rezultatul pe termen lung, a constatat că ratele de supraviețuire renală la 10, 15 și 20 de ani au fost de 78%, 70% și respectiv 55%. După transplantul de rinichi, recurența IgAN este variabilă, cu o incidență de aproximativ 10% până la 30% în studiile efectuate cu biopsii cu cauză specifică și de 25% până la 35% în studiile bazate pe biopsii de protocol. Incidența estimată la 10 ani a pierderii grefei din cauza recurenței IgAN este incertă. Datele din analiza Registrului European sugerează o supraviețuire similară a grefei în primii 10 ani după transplant pentru pacienții cu IgAN, comparativ cu pacienții ale căror boli renale primare nu recidivează. Totuși, riscul de pierdere a grefei crește după această perioadă la pacienții cu IgAN. În plus, supraviețuirea pacienților care primesc un transplant renal este mai scăzută comparativ cu populația generală, iar la bărbații și femeile cu vârsta cuprinsă între 50 și 54 de ani la momentul transplantului, durata de viață este redusă cu 7,1, respectiv 9 ani.

Etiologie și patogeneză

IgAN este o formă de glomerulonefrită diagnosticată prin biopsie renală și se caracterizează prin prezența de depuneri imune, care conțin predominant imunoglobulină A polimerică. Aceste depuneri declanșează un lanț de evenimente care includ proliferarea celulelor mezangiale, sinteza de matrice extracelulară și producerea excesivă de citokine inflamatorii, având ca rezultat afectarea barierei de filtrare glomerulare, proteinurie, hematurie și scăderea ratei de filtrare glomerulară.

Proteinuria persistentă, care provoacă leziuni ale celulelor tubulare, inflamație tubulointerstițială, fibroză și cicatrizare, reprezintă cel mai puternic predictor al insuficienței renale viitoare la pacienții cu IgAN.

Prezentare clinică, diagnostic

IgAN poate fi clasificată ca primară (idiopatică) sau secundară altor boli, cum ar fi vasculita cu IgA, ciroza, bolile autoimune cauzate de infecții cronice și neoplasmele. Nu există caracteristici histologice specifice în biopsia renală care să diferențieze IgAN primară de cea secundară. Pacienții cu IgAN secundară prezintă de obicei hipertensiune arterială, hematurie cu proteinurie și leziuni renale cronice, lent progresive. Hiper celularitatea mezangială și expansiunea matricei se observă, de asemenea, în IgAN secundară.

Management

Există puține tratamente aprobate pentru IgAN la nivelul Uniunii Europene. Strategia actuală de tratament are ca scop prevenirea sau întârzierea progresiei către boala renală cronică în stadiu terminal. Principalul predictor clinic al progresiei bolii la pacienții cu IgAN este proteinuria. Tratamentul standard pentru pacienții cu IgAN constă în inhibitori ai sistemului renină-angiotensină-aldosteron (RAAS) - inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (IECA) sau blocanți ai receptorilor angiotensinei II (BRA) - pentru reducerea proteinuriei și controlul tensiunii arteriale, alături de intervenții suportive precum modificări ale dietei și ale stilului de viață (KDIGO 2021). Studiile clinice au arătat că IECA/BRA reduc cu succes proteinuria și tensiunea arterială și încetinesc declinul ratei estimate de filtrare glomerulară (eGFR).

Cu toate acestea, în ciuda terapiei optimizate cu blocanți ai sistemului RAAS și a controlului tensiunii arteriale, proteinuria persistentă rămâne prezentă la mulți pacienți, fiind asociată cu pierderea funcției renale și progresia către boala renală cronică în stadiu terminal (ESKD). Într-un studiu retrospectiv raportat, în care majoritatea pacienților (>70%) primeau inhibitori ai RAAS, ratele de supraviețuire renală la 5, 10, 15 și 20 de ani au fost de 94,1%, 82,1%, 73,1% și respectiv 60,3%. În studiul pan-european de validare a clasificării Oxford a IgAN, rata de ESKD la 10 ani (definită ca o scădere cu 50% a eGFR sau $<15 \text{ mL/min/1,73 m}^2$) a fost de 74%.

Tratamentul cu glucocorticoizi poate fi luat în considerare pentru pacienții cu proteinurie persistentă $>1 \text{ g/zi}$, în ciuda tratamentului cu doze maxime de IECA/BRA, care sunt expuși riscului de progresie către boala renală cronică în stadiu terminal. Cu toate acestea, indicația pentru tratamentul cu steroizi trebuie evaluată cu atenție la fiecare pacient, datorită efectelor secundare grave ale tratamentului sistemic cu corticosteroizi.

Dovezile disponibile privind eficacitatea imunosupresoarelor în IgAN sunt limitate și se bazează pe un număr mic de studii clinice care nu au utilizat tratamentul standard actual. Studiul STOP-IgAN a arătat un beneficiu redus al agenților imunosupresori comparativ cu terapia suportivă, în care pacienții au primit corticosteroizi sau ciclofosamidă și corticosteroizi sau tratament de susținere continuu timp de 3 ani.

Studiul randomizat și controlat TESTING, care a evaluat eficacitatea metilprednisolonului pentru tratamentul IgAN, a demonstrat un beneficiu al acestuia față de placebo. Cu toate acestea, s-a observat că reducerea proteinuriei nu mai era evidentă la 36 de luni după randomizare, iar analizele post hoc sugerează că beneficiul asupra altor rezultate se poate diminua în timp.

Pentru pacienții cu IgAN care prezintă sindrom nefrotic, ciclosporina poate fi o opțiune de tratament, în special pentru cei cu sindrom nefrotic rezistent la steroizi sau dependent de steroizi.

Cu toate acestea, inhibitori ai calcineurinei, precum ciclosporina, nu sunt recomandați pentru tratamentul complet al IgAN deoarece nu există dovezi documentate privind eficacitatea lor (KDIGO 2021).

Budesonida este aprobată în Uniunea Europeană pentru tratamentul IgAN primar la adulți care prezintă risc de progresie rapidă a bolii și au un raport proteină/creatinină în urină (RPCU) $\geq 1,5 \text{ g/g}$. Cu toate acestea, având în vedere

natura progresivă a IgAN și comorbiditățile asociate cu complicațiile bolii sau cu utilizarea steroizilor, există în continuare o nevoie medicală de opțiuni terapeutice pentru pacienții cu proteinurie persistentă >1 g/zi.

Aceasta este populația cu cel mai mare risc de progresie către boala renală cronică în stadiu terminal, care necesită dializă sau transplant renal, situații asociate cu o calitate redusă a vieții și o supraviețuire mai scurtă.

Prin Decizia de punere în aplicare a Comisiei nr. C(2024)2719 (final)/19.04.2024 de acordare a autorizației de introducere pe piață, medicamentul "Filspari - sparsentan", medicament orfan de uz uman, a fost autorizat pentru indicația *Filspari este indicat pentru tratamentul adulților cu nefropatie primară cu imunoglobulină A (IgAN) cu excreție de proteine în urină $\geq 1,0$ g/zi (sau cu un raport proteine urinare/creatinină urinară $\geq 0,75$ g/g).*

Sparsentanul este un antagonist dual al receptorilor de endotelină și angiotensină. Este o moleculă singulară care funcționează ca un antagonist cu afinitate mare, cu acțiune duală împotriva atât a ET_AR (receptorul de tip A al endotelinei), cât și a AT₁R (receptorul de tip 1 al angiotensinei II). Endotelina 1, prin intermediul ET_AR, și angiotensina II, prin intermediul AT₁R, mediază procesele care duc la progresia IgAN prin acțiuni hemodinamice și proliferarea celulelor mezangiale, creșterea exprimării și activității mediatorilor proinflamatori și profibrotici, lezarea podocitelor și stresul oxidativ. Sparsentanul inhibă activarea atât a ET_AR, cât și a AT₁R și, prin urmare, reduce proteinuria și încetinește progresia bolii de rinichi.

3. PREVEDERILE AGENȚIEI EUROPENE PENTRU MEDICAMENTE REFERITOARE LA STATUTUL DE MEDICAMENT ORFAN AL DCI SPARSENTANUM

La data de 19 Octombrie 2020, Comisia Europeană prin decizia nr. C(2020)7319 (final) a acordat desemnarea orfană către Travele Therapeutics Ireland Limited, Irlanda, pentru DCI sparsentan, utilizat pentru tratamentul nefropatiei primare cu IgA. Acesta a fost înregistrat în registrul comunitar al medicamentelor cu nr. EU/3/20/2345. Ulterior, la data de 20.12.2021 a fost emisă decizia Comisiei Europene nr. C(2021)9909 (final), privind transferul desemnării "Sparsentan" ca produs medicamentos orfan către Vifor France SA.

Desemnarea medicamentelor orfane se bazează pe următoarele trei criterii:

- gravitatea afecțiunii;
- existența unor metode alternative de diagnostic, prevenire sau tratament;
- fie raritatea afecțiunii (care afectează cel mult 5 din 10.000 de persoane în UE), fie generarea unor venituri insuficiente raportate la investiție.

Nefropatia primară cu IgA este o boală cauzată de sistemul imunitar, care produce o formă defectuoasă a unui tip de anticorp numit imunoglobulină A (IgA). Această formă anormală de IgA se acumulează la nivelul glomerulilor, conducând la acumularea de proteine în urină.

Nefropatia primară cu IgA este o boală debilitantă pe termen lung și care poate pune viața în pericol, deoarece rinichii își pierd treptat funcția, ajungând în cele din urmă să cedeze, ceea ce necesită dializă sau transplant renal.

La momentul desemnării orfane a medicamentului sparsentan, nefropatia primară cu IgA afecta aproximativ 4 din 10.000 de persoane în Uniunea Europeană, sub pragul necesar pentru desemnarea orfană de 5 persoane din 10.000.

La momentul acordării desemnării, nu existau metode satisfăcătoare autorizate pentru tratamentul nefropatiei primare cu IgA. Pacienții erau tratați cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei sau blocați ai receptorilor angiotensinei pentru scăderea tensiunii arteriale, precum și cu medicamente imunosupresoare, cum ar fi corticosteroizii, ciclosporina sau ciclofosfamida. Pe măsură ce boala se agravează, poate deveni necesară dializa sau transplantul renal.

Sparsentan blochează receptorii pentru doi hormoni implicați în reglarea tensiunii arteriale și a funcției renale: endotelina și angiotensina II. Blocarea acțiunii angiotensinei II permite dilatarea vaselor de sânge, reducând tensiunea arterială, și ajută la diminuarea cantității de apă reabsorbită de rinichi, îmbunătățind producția de urină. Se consideră că endotelina joacă un rol în progresia nefropatiei primare cu imunoglobulină A; blocarea acțiunii acesteia este de așteptat să reducă deteriorarea rinichilor. Prin blocarea efectelor ambilor hormoni, medicamentul încetinește progresia simptomelor la pacienții cu această afecțiune.

Evaluări HTA internaționale – prezentate în scop informativ

HAS - Haute Autorité de Santé

Comisia de Transparență, prin avizul adoptat la data de 20 Noiembrie 2024, a acordat un beneficiu terapeutic scăzut pentru medicamentul Filspari utilizat în monoterapie pentru tratamentul adulților cu nefropatie primară cu imunoglobulină A cu excreție de proteine în urină $\geq 1,0$ g/zi (sau un raport proteine/creatinină urinare $\geq 0,75$ g/g), după un răspuns inadecvat la terapia standard optimizată cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei sau antagoniști ai receptorilor angiotensinei II și un beneficiu terapeutic insuficient pentru alte situații clinice acoperite de autorizația de punere pe piață.

Locul în strategia terapeutică: La adulții cu nefropatie primară cu imunoglobulină A cu excreție de proteine în urină $\geq 1,0$ g/zi (sau un raport proteine/creatinină urinare $\geq 0,75$ g/g), FILSPARI (sparsentan) în monoterapie este un tratament de linia a doua, după un răspuns inadecvat la terapia standard optimizată cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei sau antagoniști ai receptorilor angiotensinei II.

Comisia consideră că medicamentul FILSPARI 200 mg și 400 mg comprimate filmate nu oferă o îmbunătățire a beneficiului real (ASMR V) în strategia terapeutică actuală, care include comparatori relevanți (inhibitori ai ECA, BRA II, inhibitori ai SGLT-2).

NICE - National Institute for Health and Care Excellence

Conform raportului de evaluare nr. TA1074 publicat pe site-ul NICE la data de 25 Iunie 2025, sparsentan poate fi utilizat ca opțiune pentru tratamentul nefropatiei primare cu imunoglobulină A la adulții cu:

- excreție de proteine în urină $\geq 1,0$ g/zi, sau
- raport proteine/creatinină urinare (RPCU) $\geq 0,75$ g/g, numai dacă medicamentul este furnizat de companie conform acordului comercial.

Administrarea de sparsentan trebuie oprită după 36 de săptămâni dacă valoarea RPCU este $\geq 1,76$ g/g și nu s-a înregistrat o reducere de cel puțin 20% a acestui raport comparativ cu valoarea de la inițierea tratamentului cu sparsentan.

IQWIG - Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Conform raportului de evaluare nr. G24-20/22.10.2024, beneficiul adițional al terapiei cu sparsentan pentru indicația de la punctul 1.9 este considerat deja dovedit prin aprobarea medicamentului Filspari ca având statut de medicament orfan. IQWIG analizează dosarul companiei în ceea ce privește numărul pacienților și costurile terapiei.

G-BA - der Gemeinsame Bundesausschuss

Decizia G-BA adoptată la data de 6 Februarie 2025 referitoare la terapia cu sparsentan pentru indicația de la punctul 1.9 prevede un beneficiu adițional minor. Conform procedurii de evaluare a medicamentelor orfane, beneficiul adițional al unui medicament orfan este considerat dovedit prin aprobare și nu mai este necesară stabilirea unei terapii comparative adecvate de către G-BA, evaluarea gradului beneficiului adițional făcându-se exclusiv pe baza studiilor de autorizare.

Pentru evaluarea beneficiului, compania se bazează pe rezultatele studiului PROTECT de fază III, un studiu multicentric, randomizat, controlat, dublu-orb, menit să investigheze siguranța și eficacitatea sparsentanului comparativ cu irbesartanul.

În studiu au fost înrolați adulți cu IgAN primară, care aveau proteinurie persistentă și un risc crescut de progresie a bolii, în ciuda tratamentului cu o doză stabilă, maxim tolerată, de inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei și/sau blocant al receptorilor angiotensinei.

Randomizarea a fost de 1:1 pentru tratamentul cu sparsentan (N = 202) sau irbesartan (N = 202), administrate oral. Randomizarea 1:1 a fost stratificată în funcție de valoarea eGFR la includere (între 30 și < 60 ml/min/1,73 m² și ≥ 60 ml/min/1,73 m²) și de valoarea proteinuriei la includere ($\leq 1,75$ g/zi și $> 1,75$ g/zi).

Durata fazei randomizate, dublu-orb, a studiului a fost de 114 săptămâni, urmată de 156 de săptămâni de urmărire deschisă pentru evaluarea siguranței.

La săptămâna 36, superioritatea sparsentanului față de irbesartan a fost demonstrată prin reducerea medie ajustată a RPCU față de valoarea inițială: o reducere de 49,77% în grupul tratat cu sparsentan față de 15,05% în grupul tratat cu irbesartan, adică un raport (sparsentan/irbesartan) de 0,59 (ÎI 95% = [0,51; 0,69]; $p < 0,0001$).

În evaluarea generală, există un indiciu al unui beneficiu adițional minor al sparsentanului pentru tratamentul adulților cu nefropatie primară cu imunoglobulină A.

4. EFICACITATE ȘI SIGURANȚĂ CLINICĂ

Eficacitatea și siguranța sparsentanului, un medicament non-imunosupresor, au fost evaluate în studiul PROTECT la pacienți cu IgAN.

PROTECT este un studiu de fază 3, randomizat, dublu-orb (110 săptămâni), controlat activ, multicentric, global, la pacienți cu IgAN. În cadrul studiului au fost înrolați pacienți cu vârsta ≥ 18 ani, inclusiv 15 (7,4 %) pacienți tratați cu sparsentan cu vârsta ≥ 65 de ani, cu un eGFR ≥ 30 ml/minut/1,73 m² și o excreție totală de proteine în urină $\geq 1,0$ g/zi. Înainte de înrolare, pacienții au luat doza maximă tolerată de un inhibitor ECA și/sau de un BRA timp de cel puțin 3 luni. Inhibitorii ECA și/sau BRA au fost întreruși înainte de inițierea sparsentanului. Pacienții cu o valoare inițială a potasiului care depășea 5,5 mmol/l au fost excluși.

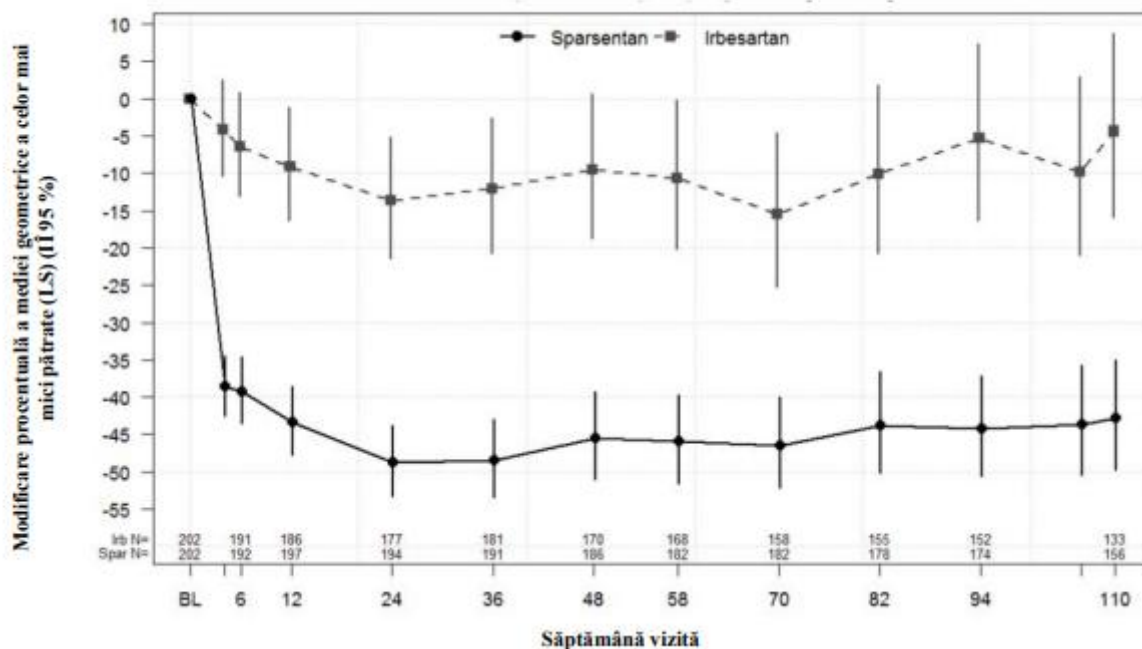
Un total de 404 pacienți au fost randomizați și au primit sparsentan (n = 202) sau irbesartan (n = 202). Tratamentul a fost inițiat cu sparsentan 200 mg o dată pe zi sau irbesartan 150 mg o dată pe zi. După 14 zile, doza urma să fie ajustată, în funcție de toleranță, la doza recomandată de sparsentan 400 mg o dată pe zi sau irbesartan 300 mg o dată pe zi. Toleranța la doză a fost definită ca tensiune arterială sistolică > 100 mmHg și tensiune arterială diastolică > 60 mmHg după 2 săptămâni și fără reacții adverse (de exemplu, agravarea edemului) sau rezultate de laborator (de exemplu, potasiu seric $> 5,5$ mEq/l [5,5 mmol/l]). Inhibitorii sistemului RAA sau ai sistemului endotelinic au fost interziși în timpul studiului. Alte clase de agenți antihipertensivi au fost permise în funcție de necesități pentru atingerea tensiunii arteriale țintă. Tratamentul cu agenți imunosupresori a fost permis în timpul studiului, la discreția investigatorului.

Caracteristicile inițiale pentru eGFR și proteinurie au fost comparabile între grupurile de tratament. Întreaga populație a avut un eGFR mediu (SD) de 57 (24) ml/min/1,73 m² și un raport mediu proteine urinare/creatinină urinară (UP/C) de 1,24 g/g (interval între quartile: 0,83, 1,77). Vârsta medie a fost de 46 de ani (intervalul 18 - 76 de ani); 70 % au fost bărbați, 67 % rasa albă, 28 % asiatici, 1 % rasa neagră sau afro-americani și 3 % de altă rasă.

Analiza primară a proteinuriei a fost realizată după 36 de săptămâni, după randomizarea a aproximativ 280 de subiecți, pentru a determina dacă efectul tratamentului asupra punctului final primar de eficiență, modificarea UP/C față de valoarea inițială în săptămâna 36, este semnificativ din punct de vedere statistic. Analiza și-a îndeplinit obiectivul primar, care a fost modificarea față de valoarea inițială a raportului UP/C la 36 de săptămâni. Media geometrică UP/C în săptămâna 36 a fost de 0,62 g/g în brațul cu sparsentan față de 1,07 g/g în brațul cu irbesartan. Modificarea procentuală a mediei geometrice a celor mai mici pătrate a UP/C de la valoarea inițială în săptămâna 36 a fost de - 49,8 % (interval de încredere [Î] 95 %: -54,98, -43,95) în brațul cu sparsentan față de -15,1 % (Î 95 %: -23,72, -

5,39) în brațul cu irbesartan ($p < 0,0001$). La analiza finală, sparsentan a demonstrat un efect rapid și durabil al tratamentului antiproteinuric pe parcursul a 2 ani, cu o medie geometrică UP/C în săptămâna 110 de 0,64 g/g în brațul cu sparsentan față de 1,09 g/g în brațul cu irbesartan, reprezentând o reducere medie de 2,8 % față de valoarea inițială (Î 95 %: -49,75, -34,97), comparativ cu doar 4,4 % pentru irbesartan (Î 95 %: -15,84, 8,70). Îmbunătățirea reducerii proteinuriei a fost observată în mod constant cu sparsentan încă din a 4-a săptămână și s-a menținut până în săptămâna 110 (Figura 1).

Figura 1: Modificarea procentuală a raportului proteină/creatinină în urină față de valoarea inițială în funcție de vizită (PROTECT)



Observații: Raportul mediu geometric ajustat al celor mai mici pătrate al UP/C în raport cu valoarea inițială s-a bazat pe un model longitudinal de măsurări repetate stratificat prin screening-ul eGFR și proteinurie, raportat ca schimbare procentuală împreună cu Î 95 % respectiv. Analiza include datele UP/C în timpul perioadei dublu-orb de la toți pacienții care au fost randomizați și care au primit cel puțin 1 doză de medicament de studiu. Valoarea inițială a fost definită ca fiind ultima observație menționată înainte de începerea dozării și inclusiv a acesteia. Abrevieri: IC = interval de încredere; eGFR = rata de filtrare glomerulară estimată; LS = cele mai mici pătrate; UP/C = raportul proteine urinare/creatinină urinară.

GFR estimat

La momentul analizei de confirmare, îmbunătățirea în panta cronică eGFR la 2 ani (începând cu 6 săptămâni) a fost de 1,1 ml/minut/1,73 m² per an pentru sparsentan, în comparație cu irbesartan (Î 95 %: 0,07, 2,12; $p = 0,037$), iar îmbunătățirea corespunzătoare în panta totală eGFR la 2 ani (față de valoarea inițială) a fost de 1,0 ml/minut/1,73 m² per an (Î 95 %: -0,03, 1,94; $p = 0,058$). Modificarea absolută față de intrarea în studiu a eGFR la 2 ani a fost de -5,8 ml/minut/1,73 m² (Î 95 %: -7,38, -4,24) pentru sparsentan comparativ cu -9,5 ml/minut/1,73 m² (Î 95 %: -11,17, -7,89) pentru irbesartan.

Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai frecvent raportate reacții adverse la medicament (RAM) au fost hipotensiune arterială (10,8 %), hiperkaliemie (9,6 %), amețeli (7,8 %) și edem periferic (5,4 %). Cea mai frecventă reacție adversă gravă raportată a fost leziunea renală acută (0,9 %).

5. PUNCTAJ

Tabelul nr. 5. - Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi aprobate de către Agenția Europeană a Medicamentului cu statut de medicament orfan sau pentru terapie avansată

Criteriu	Nr. de puncte
1. Tratamentul, prevenirea sau diagnosticarea unor afecțiuni care nu afectează mai mult de 5 din 10.000 de persoane din UE sau care pun în pericol viața, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecțiuni grave și cronice ale organismului. În plus pentru aceste boli nu există nicio metodă satisfăcătoare de diagnosticare, prevenire sau tratament autorizată în UE sau, dacă această metodă există, medicamentul aduce un beneficiu semnificativ celor care suferă de această acțiune sau DCI-uri noi aprobate pentru medicamentele pentru terapie avansată	70
2. Solicitantul prezintă pentru medicamentul orfan sau pentru medicamentul pentru terapie avansată unul din următoarele documente: a) <i>autorizația de studii clinice și raportul intermediar/final care dovedesc derularea pe teritoriul României a unui studiu clinic al medicamentului evaluat pe indicația depusă;</i> b) <i>evaluarea EUnetHTA pe indicația depusă;</i> c) <i>autorizarea de folosire în tratamente de ultimă instanță în România pentru medicamentul evaluat pentru indicația depusă;</i> d) <i>avizul de donație eliberat de ANMDMR și dovada asigurării tratamentului cu medicamentul donat pentru o perioadă de minimum 12 luni, pentru indicația depusă, pentru o proporție de minimum 50% din populația eligibilă pentru tratament, conform RCP.</i>	0
Total	70

Costului terapiei – prezentat în scop informativ

Conform RCP Filspari: tratamentul cu sparsentan trebuie inițiat cu o doză de 200 mg o dată pe zi timp de 14 zile și apoi, crescut la o doză de întreținere de 400 mg o dată pe zi, în funcție de tolerabilitate.

Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică (lei) atât pentru Filspari 200 mg comprimate filmate, cât și pentru Filspari 400 mg comprimate filmate este de 710,58 lei.

Costul anual al terapiei cu Filspari este de 259.361,7 lei.

6. CONCLUZII

În concluzie, conform O.M.S. nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu DCI SPARSENTANUM și DC Filspari 200 mg comprimate filmate, Filspari 400 mg comprimate filmate, pentru indicația

terapeutică „Filspari este indicat pentru tratamentul adulților cu nefropatie primară cu imunoglobulină A (IgAN) cu excreție de proteine în urină $\geq 1,0$ g/zi (sau cu un raport proteine urinare/creatinină urinară $\geq 0,75$ g/g)”, întrunește punctajul de **inclusiune condiționată** în Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, SUBLISTA C, DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în regim de compensare 100%, SECȚIUNEA C1, DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în tratamentul ambulatoriu al unor grupe de boli în regim de compensare 100% din prețul de referință, G25 Boala cronică de rinichi - faza predializă.

7. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu DCI SPARSENTANUM și DC Filspari 200 mg comprimate filmate, Filspari 400 mg comprimate filmate, pentru indicația terapeutică „Filspari este indicat pentru tratamentul adulților cu nefropatie primară cu imunoglobulină A (IgAN) cu excreție de proteine în urină $\geq 1,0$ g/zi (sau cu un raport proteine urinare/creatinină urinară $\geq 0,75$ g/g)”.

Referințe bibliografice:

1. RCP Filspari, INN-sparsentan
2. Epar Filspari, INN-sparsentan
3. Decizia dec 149433 ro.pdf
4. Decizia dec 154400 ro.pdf
5. Public summary of opinion on orphan designation Sparsentan for the treatment of primary IgA nephropathy
6. HAS FILSPARI 200 mg et 400 mg
7. NICE Sparsentan for treating primary IgA nephropathy
8. IQWiG G24-20 - Sparsentan - Bewertung gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V - Version 1.0
9. G-BA Beschluss

Raport finalizat în data de: 12.08.2025

Director General DGIF
Dr. Farm. Pr. Felicia CIULU-COSTINESCU

Șef Serviciu SETS
Dr. Mihaela POPESCU