

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Sparsentan (Filspari™)*

Vifor Pharma Deutschland GmbH

## Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,  
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 31.07.2024

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>2 Modul 2 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>5</b>
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel .....	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels .....	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete .....	10
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	10
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete .....	11
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2 .....	11
2.4 Referenzliste für Modul 2 .....	12

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	5
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	10
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	11

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 2-1: Pathomechanismus der IgAN .....	7
Abbildung 2-2: Strukturformel (A) und Rezeptorinteraktion (B) von Sparsentan .....	9
Abbildung 2-3: Dualer Wirkmechanismus von Sparsentan auf Ang II und ET-1 .....	10

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
Ang II	Angiotensin II
ARB	Ang II-Rezeptor-Blocker
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
AT <sub>1</sub> R	Angiotensin II-Typ-1-Rezeptor
AT <sub>1</sub> Ri	Angiotensin II-Typ-1-Rezeptor Inhibitor
CKD	Chronische Niereninsuffizienz (Chronic Kidney Disease)
DEARA	Dualer Endothelin-Angiotensin-Rezeptor-Antagonist
d. h.	Das heißt
ESRD	Terminale Niereninsuffizienz (End-Stage Renal Disease)
ET	Endothelin
ET-1	Endothelin-1
ET <sub>A</sub> R	Endothelin-Typ-A-Rezeptor
ET <sub>A</sub> Ri	Endothelin-Typ-A-Rezeptor Inhibitor
g	Gramm
Gd-IgA <sub>1</sub>	Galaktose-defizientes Immunglobulin A <sub>1</sub>
GN	Glomerulonephritis
IgA	Immunglobulin A
IgAN	Immunglobulin A-Nephropathie
IgG	Immunglobulin G
Inc.	Incorporated
KDIGO	Kidney Disease Improving Global Outcome
Ki	Inhibitionskonstante
mg	Milligramm
nM	Nanomolar
PZN	Pharmazentralnummer
TGF-β	Transformierender Wachstumsfaktor beta (Transforming Growth Factor beta)
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
z. B.	Zum Beispiel

In diesem Modul wird aus Gründen der besseren Lesbarkeit das generische Maskulinum verwendet.

## 2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Tabellen oder Abbildungen verwenden, sind diese im Tabellen- bzw. Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

### 2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

#### 2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	Sparsentan
<b>Handelsname:</b>	Filspari™
<b>ATC-Code:</b>	C09XX01
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
18829199	EU/1/23/1788/001	200 mg	30 Tabletten
18829207	EU/1/23/1788/002	400 mg	30 Tabletten
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

### 2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

*Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Sparsentan (Filspari™) wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit primärer Immunglobulin A-Nephropathie (IgAN) mit einer Ausscheidung von Eiweiß im Urin von  $\geq 1,0$  g/Tag (oder einem Protein/Kreatinin-Quotienten im Urin von  $\geq 0,75$  g/g). Die Behandlung mit Sparsentan sollte mit einer Dosis von 200 mg einmal täglich über einen Zeitraum von 14 Tagen eingeleitet werden und dann auf eine Erhaltungsdosis von 400 mg einmal täglich erhöht werden, je nach Verträglichkeit (1).

#### Pathophysiologie der IgAN

Die IgAN ist eine Immunkomplex-vermittelte Entzündung der kleinsten Filtrationseinheit der Niere, des Glomerulums. Unter den sehr selten auftretenden Glomerulonephritiden (GN) stellt die IgAN die in Deutschland am häufigsten vorkommende Form dar (2). Histologisch kennzeichnet sich die IgAN durch die Ablagerung von prä- oder kodominanten Galaktose-defizienten Immunglobulin A<sub>1</sub> (Gd-IgA<sub>1</sub>)-Molekülen im Mesangium, dem Bindegewebe betroffener Glomeruli (3-5). Die klinischen Verläufe der IgAN reichen von milden Urinbefunden wie einer Mikrohämaturie oder geringgradigen Proteinurie mit einem über Jahrzehnte stabilen Verlauf, über eine chronisch fortschreitende Einschränkung der Nierenfunktion bis hin zu einer terminalen Niereninsuffizienz (2). Pitcher et al. zeigten in ihrer Studie, dass die Progression bis zur terminalen Niereninsuffizienz (End-Stage Renal Disease, ESRD), die eine Nierenersatztherapie (Dialysepflicht oder Nierentransplantation) notwendig macht, bei 50 % der IgAN-Patienten innerhalb von 11,4 Jahren nach der initialen Diagnose eintritt (6). Bluthochdruck und Proteinurie sind wichtige Risikofaktoren für die Progression der Nierenerkrankung, sodass die Verlangsamung der Krankheitsprogression durch die Kontrolle des Blutdrucks und der Proteinurie das derzeitige Behandlungsziel der primären IgAN darstellen (3). Von der primären IgAN grenzt sich die IgAN ab, die durch sekundäre Ursachen wie z. B. durch virale Infektionen, chronisch-entzündliche Darmerkrankungen, Autoimmunerkrankungen oder Leberzirrhose verursacht werden kann (3).

Der Pathogenese der klinisch symptomatischen IgAN wird eine Multi-Hit-Hypothese zugrunde gelegt, d. h. mehrere Faktoren müssen zusammenkommen, bis die Krankheit klinisch auffällig wird (2, 7). Die Multi-Hit-Hypothese wird im Rahmen von Modul 3.2.1 im Detail beschrieben. Entscheidend für die Pathogenese ist die Ablagerung der Gd-IgA<sub>1</sub>-Autoantikörper-Immunkomplexe im mesangialen Nierengewebe, die letztendlich über mehrere pathophysiologischen Schritte eine glomeruläre Schädigung hervorruft (Abbildung 2-1). Zum einen kommt es durch Ablagerung der Gd-IgA<sub>1</sub>-Autoantikörper-Immunkomplexe zu einer Induktion der Proliferation von Mesangialzellen und einer Überproduktion von extrazellulärer Matrix. Zum anderen führt die Freisetzung proinflammatorischer Zytokine und die Aktivierung des Komplementsystems zu einer Entzündung und Fibrosierung der Nierenkörperchen (2, 7, 8).

Die Freisetzung proinflammatorischer Zytokine hat weiterhin einen schädigenden Einfluss auf die Podozyten, einer terminal differenzierten Zellart, welche die Glomeruluskapillaren umschließt und somit eine zentrale Rolle bei der Aufrechterhaltung der glomerulären Filtrationsbarriere spielt. Eine Funktionsstörung oder ein Verlust der Podozyten führt zur Entwicklung einer Proteinurie, die wiederum entzündliche und fibrotische Schädigungen im tubulointerstitiellen Kompartiment vorantreibt und deren Ausmaß als starker Prädiktor für die Krankheitsprogression gilt (9-11).

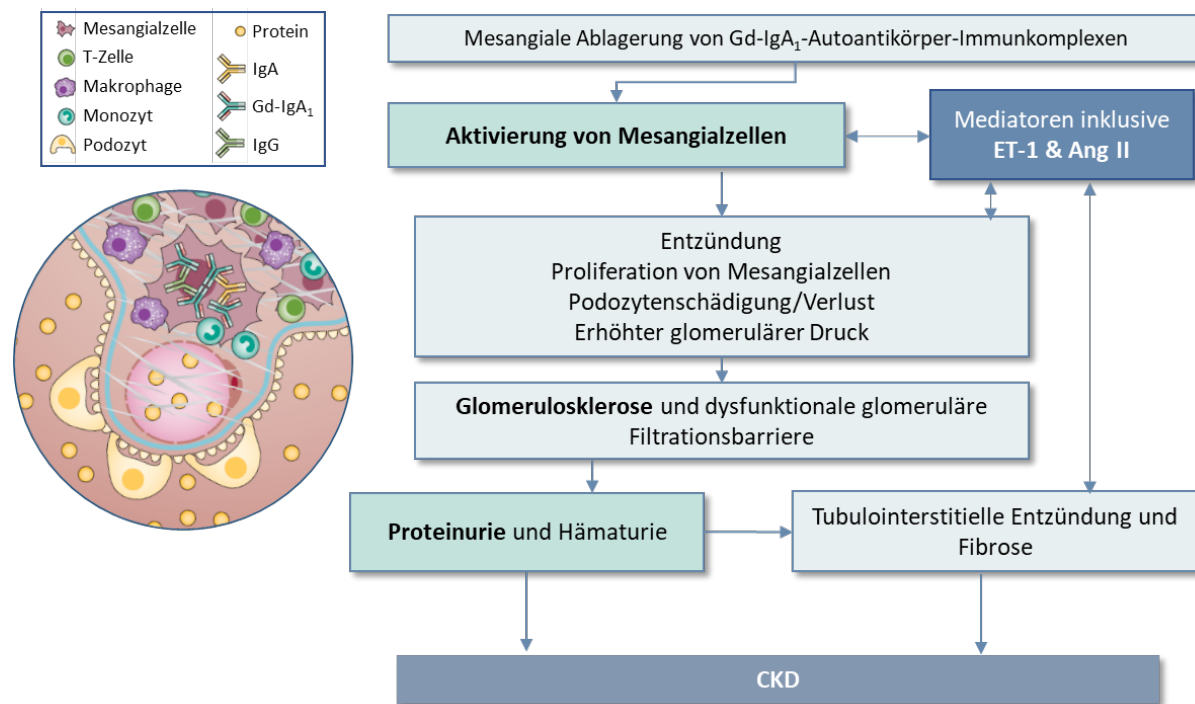


Abbildung 2-1: Pathomechanismus der IgAN

Quelle: eigene Darstellung basierend auf (4, 7, 12-14)

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

### Die Rolle von Angiotensin II bei IgAN

Als biologischer Effektor des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS), spielt Angiotensin II (Ang II), auf molekularer Ebene der Nierenpathophysiologie bei der IgAN eine zentrale Rolle. Zum Krankheitsprozess trägt hier im Wesentlichen das vermehrte Vorkommen von Gd-IgA<sub>1</sub> und dessen aktivierende Wirkung auf Ang II bei (15). Hauptsächlich wirkt Ang II über den Angiotensin II-Typ-1-Rezeptor (AT<sub>1</sub>R) und vermittelt bei verstärkter Aktivierung die Einleitung von oxidativen und entzündlichen Prozessen. Die hierdurch induzierte Schädigung und Apoptose von Podozyten führt zu einer erhöhten Permeabilität der Nierenkörperchen, was in einer Proteinurie resultiert (10). Die Glomerulosklerose und tubulointerstitielle Fibrose des Glomerulums wird durch das Ang II-stimulierte Zellwachstum mesangialer Zellen und der Produktion von extrazellulärer Matrix bedingt. Die Regulation des Blutdrucks ist eine weitere wichtige Wirkung von Ang II, da es hämodynamisch gefäßverengend wirkt.



Als Folge der Vasokonstriktion wird der Blutdruck im Systemkreislauf gesteigert und auch der intraglomeruläre Druck in der Niere wird erhöht (16). Der Druckanstieg hat eine vermehrte Transformierender Wachstumsfaktor beta (TGF- $\beta$ )-Synthese zur Folge, sodass die Matrixproduktion nochmals gesteigert wird und dadurch die renale Fibrose weiter fortschreitet (15).

Durch die spezifische Blockade des AT<sub>1</sub>R mit Ang II-Rezeptor-Blockern (ARB) konnte in verschiedenen präklinischen Studien eine Reversibilität der Proliferation der Mesangialzellen, eine Senkung der Proteinurie und zusätzlich eine Verminderung von Entzündungen und Fibrose des Glomerulums und des tubulointerstitiellen Kompartimentes erreicht werden (16, 17). Zudem wurde ein positiver Einfluss auf die Podozytenadhäsion nachgewiesen (18). In klinischen Studien konnte durch die Behandlung mit ARB bei Patienten mit Nephropathie eine signifikante Verminderung der Proteinurie erzielt werden (19). ARB werden in den Kidney Disease Improving Global Outcome (KDIGO)-Leitlinien im Rahmen der supportiven Basistherapie zur Senkung von Bluthochdruck und Proteinurie zur Behandlung der primären IgAN empfohlen (3). Ein therapeutischer Effekt ist unter den aktuellen Behandlungsempfehlungen bei 50 % der IgAN-Patienten jedoch nicht gegeben (3, 20-22). Ein großer Anteil der IgAN-Patienten hat somit weiterhin ein erhöhtes Risiko für eine Krankheitsprogression.

### **Die Rolle von Endothelin-1 und dessen Interaktion mit Angiotensin II bei IgAN**

Ein weiteres Peptid, das an der Pathophysiologie der IgAN beteiligt ist, ist Endothelin-1 (ET-1), ein Peptid des Endothelin (ET)-Systems. Insbesondere die Niere ist sehr responsiv für ET-1, da jegliche Zellen des Nierengewebes verschiedene Klassen an ET-Rezeptoren exprimieren (23). Für den Krankheitsprogress der IgAN spielt die Bindung des Endothelin-Typ-A-Rezeptors (ET<sub>A</sub>R) eine entscheidende Rolle, da ausschließlich dieser Rezeptortyp in den Glomeruli exprimiert wird und die Interaktion mit ET-1 einen ähnlichen Effekt wie Ang II vermittelt (24). Die Bindung von ET-1 resultiert unter anderem in einer endothelialen Dysfunktion, da die Integrität des Endothels infolge eines Verlusts der endothelialen Glykokalyx, Teil einer vaskulären Barrierschicht, gestört wird. Des Weiteren wird die Proliferation und Kontraktion von Mesangialzellen, sowie deren Produktion von extrazellulärer Matrix, stimuliert und die glomeruläre ET-1-getriebene Schädigung zudem durch Veränderungen des Zytoskeletts und Podozytenschädigung sowie die Rekrutierung und Infiltration von Entzündungsmediatoren zusätzlich verstärkt (12, 25). Als Behandlungsansatz in der medizinischen Forschung führte die Hemmung von ET<sub>A</sub>R bei Studien an Ratten trotz Ang II stimulierter Synthese von ET-1 zu einer Verringerung der Proliferation und Fibrosierung im Glomerulum (26).

Neben den jeweiligen Auswirkungen von Ang II und ET-1, bestehen komplexe synergistische Interaktionen zwischen dem RAAS und dem ET-System. Ang II stimuliert die Ausschüttung von ET-1, wodurch die vaskulären Wirkungen von Ang II gefördert werden. Auch die gestörte glomeruläre Filtrationsbarriere und Proteinurie stimulieren die ET-1-Synthese, sodass ET-1-vermittelte Schäden zunehmen (12, 23). Studien mit einer Kombination der ET<sub>A</sub>R- und AT<sub>1</sub>R-Blockade durch Einzelwirkstoffe zeigen ein hohes Potenzial nephropathologische Vorgänge zu reduzieren. Bei Typ II-Diabetikern konnte durch die selektive Hemmung des ET<sub>A</sub>R mittels Atrasentan in Kombination mit einer maximalen RAAS-Inhibition eine signifikante

Verringerung der Proteinurie und einhergehend des Risikos für Nierenversagen erreicht werden (27, 28). Auch bei nicht-diabetischen Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz (Chronic Kidney Disease, CKD) konnte durch die selektive  $ET_A$ R-Hemmung in Kombination mit einer maximalen RAAS-Inhibition die Proteinurie gegenüber Placebo bzw. dem Calciumantagonisten Nifedipin signifikant verringert werden (29, 30).

Eine Blockade des RAAS bzw. ET-Systems über die Hemmung der beiden Rezeptoren  $AT_1$ R und  $ET_A$ R stellt somit einen innovativen therapeutischen Angriffspunkt zur Behandlung der IgAN dar (23, 24).

### Wirkmechanismus von Sparsentan

Sparsentan ist ein neuartiger dualer Endothelin-Angiotensin-Rezeptor-Antagonist (DEARA), der eine duale Blockade des  $AT_1$ R und  $ET_A$ R vermittelt (31-33). Als Einzelmolekül bindet Sparsentan individuell, mit hoher Affinität, an den  $ET_A$ R ( $K_i$  9,3 nM) oder an den  $AT_1$ R ( $K_i$  0,8 nM) (Abbildung 2-2). Sparsentan ermöglicht somit die Kombination der klinisch etablierten, aber unzureichend wirksamen RAAS-Blockade ( $AT_1$ R-Hemmung) mit der  $ET_A$ R-Blockade. Sparsentan erzielt einen stärkeren therapeutischen Effekt bei der IgAN als die alleinige  $AT_1$ R-Hemmung, wie beispielsweise mit Irbesartan (33).

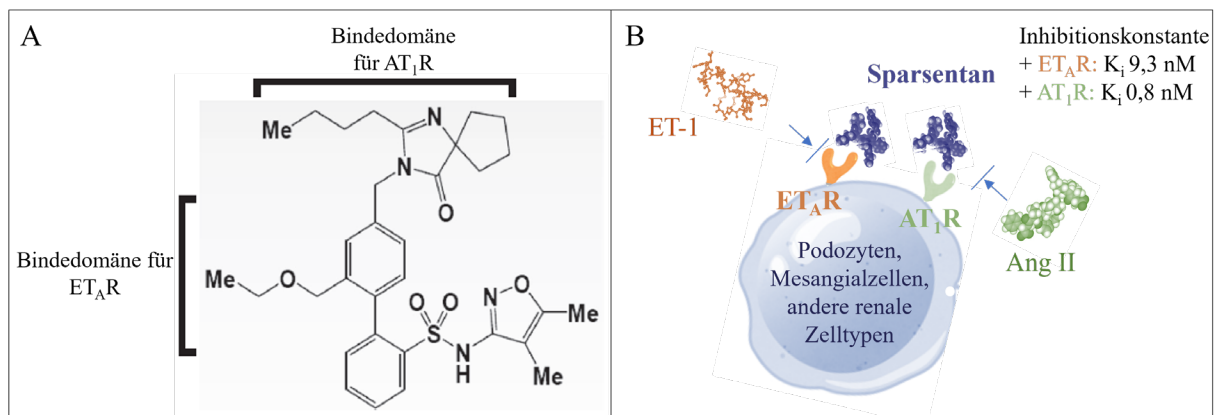


Abbildung 2-2: Strukturformel (A) und Rezeptorinteraktion (B) von Sparsentan

Quelle: A: modifiziert nach (13) und B: modifiziert nach Travere Therapeutics Inc. (34)

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Als Folge der Bindung von Sparsentan an  $ET_A$ R und  $AT_1$ R werden die intrazellulären ET-1- und Ang II-getriebenen Signalwege in der Niere beeinflusst und die molekularen Mechanismen, die zu einer progressiven Verschlechterung der Nierenfunktion führen, antagonisiert. Sparsentan greift zusätzlich in die Signalwege zu entzündlichen Zytokinreaktionen ein, mindert die Proliferation von Mesangialzellen und deren Produktion von extrazellulärer Matrix (Abbildung 2-3) (13). Hierdurch werden entzündliche und fibrotische Prozesse und eine weitere Schädigung des tubulointerstitiellen Kompartimentes vermindert. Weiterhin vermittelt Sparsentan einen positiven Einfluss auf die Podozyten, sodass die Apoptoserate gesenkt und die glomeruläre Filtrationsbarriere nicht weiter geschwächt wird (13). Folglich wird die Proteinausschwemmung der Nieren verringert, und der Feedbackloop der gesteigerten ET-1-Synthese, mit aktivierender Wirkung auf Ang II,

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

unterbrochen. Insgesamt wird durch die Sparsentan-induzierte Signalweghemmung die Progression der Nierenschädigung verlangsamt. Dies konnte bereits anhand der gesenkten Proteinurie als etablierter Parameter zur Bestimmung der Nierenleistung, in klinischen Studien demonstriert werden (31-33, 35). Präklinische Daten aus einem IgAN-Mausmodell demonstrieren zudem die effektive Reduktion der mesangialen Hyperzellularität nach Behandlung mit Sparsentan (36).

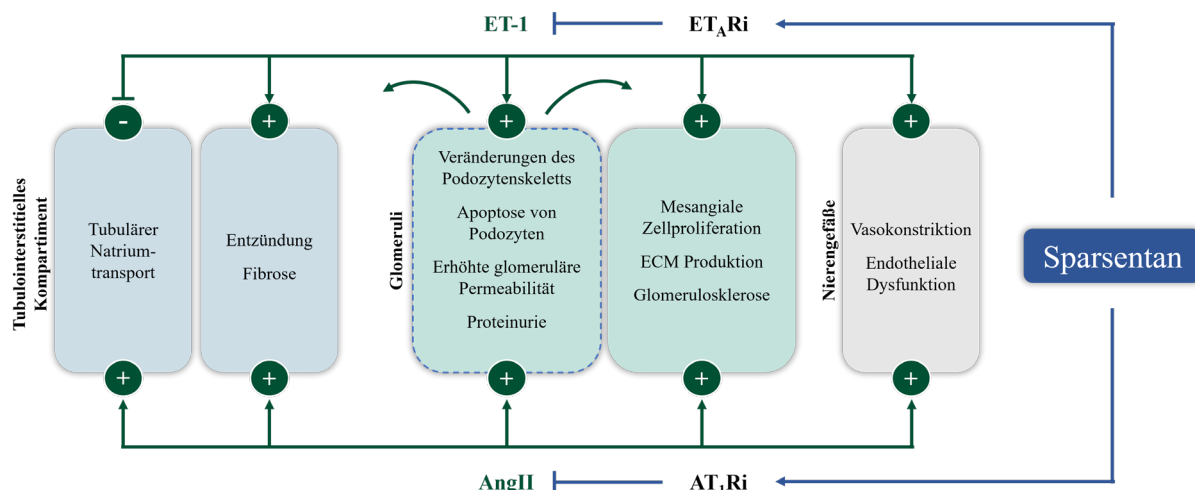


Abbildung 2-3: Dualer Wirkmechanismus von Sparsentan auf Ang II und ET-1

Quelle: modifiziert nach (13)

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

## 2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

### 2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an. Sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier <sup>a</sup>
Sparsentan (Filspari™) wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit primärer Immunglobulin A-Nephropathie (IgAN) mit einer Ausscheidung von Eiweiß im Urin von $\geq 1,0$ g/Tag (oder einem Protein/Kreatinin-Quotienten im Urin von $\geq 0,75$ g/g).	Ja	19.04.2024	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

Die in Tabelle 2-3 genannten Informationen wurden der Fachinformation von Sparsentan (Filspari™) entnommen (1).

### 2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein.

Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet	
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Nicht zutreffend.

### 2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Es wurde eine orientierende, nicht-systematische Literaturrecherche (Primär- und Sekundärliteratur) zur Informationsbeschaffung hinsichtlich der Pathophysiologie der IgAN und dem Wirkmechanismus von Sparsentan durchgeführt (Stand: 08.05.2024). Zur Beschreibung des Wirkmechanismus von Sparsentan wurde weiterhin die Fachinformation von Sparsentan (Filspari™) herangezogen (1).

Das Anwendungsgebiet sowie Angaben zur Zulassungserteilung von Sparsentan (Filspari™) wurden der Fachinformation entnommen (1).

## 2.4 Referenzliste für Modul 2

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. Vifor France. Fachinformation Filspari™ [Stand: Juli 2024]. 2024.
2. Sommerer C. IgA-Nephropathie: Pathogenese, Klinik und Therapie. Hessisches Ärzteblatt. 2020;6:340-346.
3. KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) Glomerular Diseases Work Group. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. Kidney International. 2021;100(4S):S1-S276.
4. Wyatt RJ, Julian BA. IgA nephropathy. New England Journal of Medicine. 2013;368(25):2402-2414.
5. Yeo SC, Cheung CK, Barratt J. New insights into the pathogenesis of IgA nephropathy. Pediatric Nephrology. 2018;33(5):763-777.
6. Pitcher D, Braddon F, Hendry B, Mercer A, Osmaston K, Saleem MA, et al. Long-Term Outcomes in IgA Nephropathy. Clinical Journal of the American Society of Nephrology. 2023;18(6):727-738.
7. Suzuki H, Kiryluk K, Novak J, Moldoveanu Z, Herr AB, Renfrow MB, et al. The pathophysiology of IgA nephropathy. Journal of the American Society of Nephrology. 2011;22(10):1795-1803.
8. Knoppova B, Reily C, Maillard N, Rizk DV, Moldoveanu Z, Mestecky J, et al. The Origin and Activities of IgA1-Containing Immune Complexes in IgA Nephropathy. Frontiers in Immunology. 2016;7:117.
9. Reich HN, Troyanov S, Scholey JW, Cattran DC, Toronto Glomerulonephritis R. Remission of proteinuria improves prognosis in IgA nephropathy. Journal of the American Society of Nephrology. 2007;18(12):3177-3183.
10. Trimarchi H, Coppo R. Podocytopathy in the mesangial proliferative immunoglobulin A nephropathy: new insights into the mechanisms of damage and progression. Nephrology Dialysis Transplantation. 2019;34(8):1280-1285.
11. Abbate M, Zoja C, Remuzzi G. How Does Proteinuria Cause Progressive Renal Damage? Journal of the American Society of Nephrology. 2006;17(11):2974-2984.
12. Kohan DE, Barton M. Endothelin and endothelin antagonists in chronic kidney disease. Kidney International. 2014;86(5):896-904.
13. Komers R, Plotkin H. Dual inhibition of renin-angiotensin-aldosterone system and endothelin-1 in treatment of chronic kidney disease. American Journal of Physiology - Regulatory Integrative and Comparative Physiology. 2016;310(10):R877-R884.
14. Lai KN, Tang SC, Schena FP, Novak J, Tomino Y, Fogo AB, et al. IgA nephropathy. Nature Reviews Disease Primers. 2016;2:16001.
15. Lai KN, Tang SC, Guh JY, Chuang TD, Lam MF, Chan LY, et al. Polymeric IgA1 from patients with IgA nephropathy upregulates transforming growth factor-beta synthesis and signal transduction in human mesangial cells via the renin-angiotensin system. Journal of the American Society of Nephrology. 2003;14(12):3127-3137.
16. Kobori H, Mori H, Masaki T, Nishiyama A. Angiotensin II blockade and renal protection. Current Pharmaceutical Design. 2013;19(17):3033-3042.
17. Xing L, Song EL, Jia XB, Ma J, Li B, Gao X. Nephroprotective effect of losartan in IgA model rat. Journal of International Medical Research. 2019;47(10):5205-5215.

18. Ye ZC, Wang C, Tang Y, Liu X, Peng H, Zhang H, et al. Serum IgA1 from patients with IgA nephropathy up-regulates integrin-linked kinase synthesis and inhibits adhesive capacity in podocytes through indirect pathways. *Clinical and Investigative Medicine*. 2009;32(1):E20-27.
19. Geng DF, Sun WF, Yang L, En G, Wang JF. Antiproteinuric effect of angiotensin receptor blockers in normotensive patients with proteinuria: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System*. 2014;15(1):44-51.
20. Bagchi S, Mani K, Swamy A, Barwad A, Singh G, Bhowmik D, et al. Supportive Management of IgA Nephropathy With Renin-Angiotensin Blockade, the AIIMS Primary IgA Nephropathy Cohort (APPROACH) Study. *Kidney international reports*. 2021;6(6):1661-1668.
21. Coppo R, Peruzzi L, Amore A, Piccoli A, Cochat P, Stone R, et al. IgACE: a placebo-controlled, randomized trial of angiotensin-converting enzyme inhibitors in children and young people with IgA nephropathy and moderate proteinuria. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2007;18(6):1880-1888.
22. Woo KT, Lau YK, Wong KS, Chiang GS. ACEI/ATRA therapy decreases proteinuria by improving glomerular permselectivity in IgA nephritis. *Kidney International*. 2000;58(6):2485-2491.
23. Kohan DE, Inscho EW, Wesson D, Pollock DM. Physiology of endothelin and the kidney. *Comprehensive Physiology*. 2011;1(2):883-919.
24. Maguire JJ, Davenport AP. Endothelin receptors and their antagonists. *Seminars in Nephrology*. 2015;35(2):125-136.
25. Morigi M, Buelli S, Angioletti S, Zanchi C, Longaretti L, Zoja C, et al. In response to protein load podocytes reorganize cytoskeleton and modulate endothelin-1 gene: implication for permselective dysfunction of chronic nephropathies. *American Journal of Pathology*. 2005;166(5):1309-1320.
26. Barton M, Shaw S, d'Uscio LV, Moreau P, Luscher TF. Angiotensin II increases vascular and renal endothelin-1 and functional endothelin converting enzyme activity in vivo: role of ETA receptors for endothelin regulation. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 1997;238(3):861-865.
27. de Zeeuw D, Coll B, Andress D, Brennan JJ, Tang H, Houser M, et al. The endothelin antagonist atrasentan lowers residual albuminuria in patients with type 2 diabetic nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2014;25(5):1083-1093.
28. Heerspink HJL, Parving HH, Andress DL, Bakris G, Correa-Rotter R, Hou FF, et al. Atrasentan and renal events in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease (SONAR): a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2019;393(10184):1937-1947.
29. Dhaun N, MacIntyre IM, Kerr D, Melville V, Johnston NR, Haughie S, et al. Selective endothelin-A receptor antagonism reduces proteinuria, blood pressure, and arterial stiffness in chronic proteinuric kidney disease. *Hypertension*. 2011;57(4):772-779.
30. Dhaun N, Macintyre IM, Melville V, Lilitkarntakul P, Johnston NR, Goddard J, et al. Blood pressure-independent reduction in proteinuria and arterial stiffness after acute endothelin-a receptor antagonism in chronic kidney disease. *Hypertension*. 2009;54(1):113-119.
31. Komers R, Diva U, Inrig JK, Loewen A, Trachtman H, Rote WE. Study Design of the Phase 3 Sparsentan Versus Irbesartan (DUPLEX) Study in Patients With Focal Segmental Glomerulosclerosis. *Kidney international reports*. 2020;5(4):494-502.

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

32. Trachtman H, Nelson P, Adler S, Campbell KN, Chaudhuri A, Derebail VK, et al. DUET: A Phase 2 Study Evaluating the Efficacy and Safety of Sparsentan in Patients with FSGS. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2018;29(11):2745-2754.
33. Rovin BH, Barratt J, Heerspink HJL, Alpers CE, Bieler S, Chae DW, et al. Efficacy and safety of sparsentan versus irbesartan in patients with IgA nephropathy (PROTECT): 2-year results from a randomised, active-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2023;402(10417):2077-2090.
34. Kowala MC, Murugesan N, Tellew J, Carlson K, Monshizadegan H, Ryan C, et al. Novel Dual Action AT<sub>1</sub> and ET<sub>A</sub> Receptor Antagonists Reduce Blood Pressure in Experimental Hypertension. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 2004;309(1):275.
35. Thompson A, Carroll K, A. Inker L, Floege J, Perkovic V, Boyer-Suavet S, et al. Proteinuria Reduction as a Surrogate End Point in Trials of IgA Nephropathy. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2019;14(3):469.
36. Reily C, Moldoveanu Z, Pramparo T, Hall S, Huang ZQ, Rice T, et al. Sparsentan ameliorates glomerular hypercellularity and inflammatory-gene networks induced by IgA1-IgG immune complexes in a mouse model of IgA nephropathy. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*. 2024;326(5):F862-F875.