



## **Kinpeygo (budezonid)**

we wskazaniu:

leczenie pierwotnej nefropatii IgA (IgAN) u osób dorosłych, u których istnieje ryzyko szybkiej progresji choroby, a stosunek stężenia białka do kreatyniny w moczu (UPCR) wynosi  $\geq 1,5$  g/gram

**Opracowanie analityczne**

Raport oceny technologii o wysokiej innowacyjności  
w ramach Funduszu Medycznego za rok 2023

Nr: 10/2023

Data ukończenia: 15.03.2023

## WYKAZ SKRÓTÓW

<b>ACEI</b>	Inhibitory konwertazy angiotensyny (ang. <i>angiotensin-converting-enzyme inhibitors</i> )
<b>ARB</b>	Antagonisty receptora angiotensyny II/ blokery receptora angiotensynowego (ang. <i>angiotensin receptor blockers</i> )
<b>BSC</b>	Najlepsza terapia podtrzymująca (ang. <i>best supportive care</i> )
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>DALY</b>	Lata życia skorygowane niepełnosprawnością (ang. <i>disability adjusted life-years</i> )
<b>DOR</b>	Czas trwania odpowiedzi (ang. <i>duration of response</i> )
<b>eGFR</b>	wskaźnik przesączania kłębuszkowego (ang. <i>estimated glomerular filtration rate</i> )
<b>EMA</b>	European Medicine Agency (ang. <i>European Medicines Agency</i> )
<b>EPAR</b>	Raport EMA (ang. <i>European Public Assessment Report</i> )
<b>GBD</b>	Globalne obciążenie chorobami (ang. <i>Global Burden of Disease</i> )
<b>ICD-10</b>	Dziesiąta wersja Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> )
<b>ICD-11</b>	Jedenasta wersja Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> )
<b>IgAN</b>	Nefropatia IgA
<b>KDIGO</b>	Kidney Disease: Improving Global Outcomes
<b>KZN</b>	kłębuszkowe zapalenie nerek
<b>PLN/zł</b>	Polski złoty
<b>RAS</b>	układ renina–angiotensyna–aldosteron (ang. <i>Renin-angiotensin system</i> )
<b>RCT</b>	Randomizowane kontrolowane badania kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i> )
<b>TEAE</b>	Zdarzenie niepożądane związane z leczeniem (ang. <i>Treatment emergent adverse events</i> )
<b>UACR</b>	Stosunek stężenia białka do kreatyniny w moczu
<b>UE</b>	Unia Europejska
<b>UPCR</b>	Stosunek stężenia białka do kreatyniny w moczu
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i> )
<b>YLL</b>	Utracone lata życia (ang. <i>Years of Life Lost</i> )

## SPIS TREŚCI

<b>WYKAZ SKRÓTÓW .....</b>	<b>2</b>
<b>SPIS TREŚCI .....</b>	<b>3</b>
<b>1 KLUCZOWE INFORMACJE / PODSUMOWANIE .....</b>	<b>5</b>
1.1 Przedmiot analizy .....	5
1.2 Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej .....	5
1.3 Ocena populacji docelowej .....	6
1.4 Ocena jakości dowodów naukowych .....	6
1.5 Ocena siły interwencji.....	7
1.6 Ocena ekonomiczna.....	7
1.7 Ocena niepewności wnioskowania .....	8
<b>2 PRZEDMIOT ANALIZY .....</b>	<b>9</b>
2.1 Informacje podstawowe .....	9
2.2 Szczegółowe warunki stosowania.....	10
2.2.1. Przeciwwskazania.....	10
2.2.2. Diagnostyka .....	10
<b>3 OCENA NIEZASPOKOJONEJ POTRZEBY ZDROWOTNEJ .....</b>	<b>11</b>
3.1 Zdefiniowanie stanu klinicznego .....	11
3.1.1 Ocena obciążenia stanem klinicznym (DALY).....	11
3.1.2 Problem zdrowotny - Informacje ogólne .....	14
3.1.3. Kryteria populacji docelowej.....	16
3.2 Przegląd wytycznych praktyki klinicznej.....	16
3.3 Przegląd wcześniejszych ocen AOTMiT .....	19
3.4 Analiza dostępności opcji terapeutycznych w Polsce .....	21
3.4.1. Przegląd opcji terapeutycznych finansowanych w Polsce w mechanizmach refundacyjnych .	21
3.4.2. Uwagi dotyczące dostępności opcji terapeutycznych w Polsce. ....	21
3.5 Podsumowanie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej .....	23
3.6 Horizon scanning.....	24
<b>4 WIELKOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ.....</b>	<b>27</b>
4.1 Szacowanie wielkości populacji .....	27
4.1.1. Opis metodyki .....	27
4.1.2. Wyniki oszacowań.....	27
4.2 Podsumowanie szacowania populacji.....	27
<b>5 JAKOŚĆ DOWODÓW NAUKOWYCH.....</b>	<b>28</b>
5.1 Wyszukiwanie dowodów naukowych .....	28
5.2 Opis badań .....	28
5.3 Dodatkowe informacje o trwających/zakończonych badaniach klinicznych dotyczących ocenianej technologii .....	31

5.4	Ocena jakości badań.....	32
5.4.1.	Ocena jakości badań wg Risk of Bias Tool 2.0 The Cochrane Collaboration/NICE .....	32
5.4.2.	Opis komparatora.....	32
5.4.3.	Opis punktów końcowych.....	32
5.4.4.	Ocena innych elementów jakości badania.....	33
5.4.5.	Ograniczenia badania wynikające z metodyki badania .....	33
5.4.6.	Ograniczenia danych do modelowania wynikające z badania.....	33
5.5	Podsumowanie jakości materiału dowodowego .....	33
<b>6</b>	<b>OCENA SIŁY INTERWENCJI.....</b>	<b>34</b>
6.1	Ocena skuteczności klinicznej .....	34
6.2	Ocena bezpieczeństwa stosowania .....	40
6.3	Podsumowanie siły interwencji .....	43
<b>7</b>	<b>OCENA EKONOMICZNA INTERWENCJI .....</b>	<b>45</b>
7.1	Dane wejściowe do modelu .....	45
7.2	Oszacowanie kosztów terapii i komparatora.....	45
7.2.1.	Założenia .....	45
7.2.2.	Dane wejściowe .....	45
7.2.3.	Wyniki .....	45
7.3.	Model farmakoekonomiczny .....	46
7.4.	Przegląd opublikowanych analiz HTA.....	47
7.5.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych .....	47
<b>8.</b>	<b>OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA.....</b>	<b>49</b>
8.1.	Niepewność metodyki materiału dowodowego.....	49
8.2.	Przenoszalność wyników badania do warunków polskich ( <i>transferability</i> ).....	49
8.3.	Niepewność dodatkowych danych .....	49
8.4.	Niepewność założeń modelu ekonomicznego .....	49
8.5.	Niepewność konstrukcji modelu farmakoekonomicznego .....	49
8.6.	Podsumowanie oceny niepewności wnioskowania.....	49
<b>9.</b>	<b>ZAŁOŻENIA DO OKREŚLENIA POPULACJI DOCELOWEJ ORAZ WSKAŹNIKÓW OCENY EFEKTYWNOŚCI TERAPII I OCZEKIWANYCH KORZYŚCI ZDROWOTNYCH.....</b>	<b>50</b>
9.1.	Populacja docelowa .....	50
9.2.	Wskaźniki oceny efektywności.....	50
9.3.	Oczekiwane korzyści zdrowotne .....	50
<b>10.</b>	<b>PIŚMIENNICTWO .....</b>	<b>51</b>
<b>11.</b>	<b>ZAŁĄCZNIKI .....</b>	<b>52</b>
11.1.	Załącznik 1 .....	52
11.2.	Załącznik 2 - Fragmenty EPAR dla leku Kinpeygo .....	53
11.3.	Załącznik 3 .....	54

# 1 KLUCZOWE INFORMACJE / PODSUMOWANIE

## 1.1 Przedmiot analizy

Produkt leczniczy Kinpeygo (kapsułki twarde o zmodyfikowanym uwalnianiu, 4 mg), którego substancją czynną jest budezonid, może być stosowany w leczeniu pierwotnej nefropatii IgA (IgAN) u osób dorosłych, u których istnieje ryzyko szybkiej progresji choroby, a stosunek stężenia białka do kreatyniny w moczu (UPCR) wynosi  $\geq 1,5$  g/gram.

Kinpeygo został zakwalifikowany do grupy A07EA06 - leki przeciwbiegunkowe, dojelitowe leki przeciwzapalne i przeciwinfekcyjne, kortykosteroidy działające miejscowo. Zalicza się do grupy leków sierocych. Dopuszczenie do obrotu na terenie Unii Europejskiej otrzymał 15.07.2022 r.

Zalecana dawka produktu leczniczego Kinpeygo wynosi 16 mg na dobę przez 9 miesięcy.

Stosowanie produktu Kinpeygo jest przeciwwskazane u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby (klasa C wg klasyfikacji Childa-Pugha).

Przeciwwskazaniem do stosowania jest również nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą:

- zawartość kapsułki: granulki cukrowe (sacharoza i skrobia kukurydziana), hypromeloza, makrogol, kwas cytrynowy jednowodny, etyloceluloza, trójglicerydy średniołańcuchowe, kwas oleinowy
- otoczka kapsułki: hypromeloza, makrogol, tytanu dwutlenek (E 171), kopolimery kwas metakrylowy–metakrylan metylu, talk, sebacynian dibutyli,
- farba drukarska: Szelak, żelaza tlenek czarny (E 172).

Badania wymagane przed kwalifikacją do leczenia Kinpeygo obejmują: biopsję nerki w celu rozpoznania pierwotnej nefropatii IgA oraz oznaczenie białkomoczu (wskaźnik białko/kreatynina w moczu (ang. 9 urine protein creatinine ratio, UPCR) i współczynnika filtracji kłębuszkowej (eGFR).

U pacjentów w trakcie monitorowania należy wykonywać oznaczenie białkomoczu (wskaźnik białko/kreatynina w moczu (ang. 9 urine protein creatinine ratio, UPCR) i współczynnika filtracji kłębuszkowej (eGFR).

## 1.2 Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

### Zdefiniowanie stanu klinicznego

Produkt leczniczy Kinpeygo może być stosowany w leczeniu pierwotnej nefropatii IgA (IgAN) u osób dorosłych, u których istnieje ryzyko szybkiej progresji choroby, a stosunek stężenia białka do kreatyniny w moczu (UPCR) wynosi  $\geq 1,5$  g/gram.

Nefropatia IgA (IgAN, choroba Bergera) jest jedną z najpowszechniej występujących pierwotnych glomerulopatii na świecie. Charakterystyczną cechą choroby stanowi osadzanie się w kłębuszkach nerkowych złogów tworzonych przez kompleksy IgA. Nefropatia IgA ma z reguły łagodny przebieg, chociaż może prowadzić do zmniejszania współczynnika przesączania kłębuszkowego (GFR, glomerular filtration ratio) wskutek uszkodzenia czynnych nefronów, a co za tym idzie — do rozwoju przewlekłej niewydolności nerek.

W Polsce stanowi 10–25% wszystkich przypadków pierwotnego KZN (kłębuszkowego zapalenia nerek).

Nefropatia IgA jest chorobą sierocą, która według szacunków dotyka około 200 000 osób w UE (w tym Wielka Brytania) i około 130 000 osób w Stanach Zjednoczonych (National Organization for Rare Disorders [NORD]).

W Polsce w 2019 roku z powodu tego rozpoznania odnotowano łącznie 268,3 nowych przypadków na 100 tys. ludności (95%CI: 238,4 - 302,5), a chorobowość związana z tym rozpoznaniem wynosiła 8383,7 /100 tys. ludności (95%CI: 7 742,5 - 8 998,5) u obu płci.

Obciążenie chorobowe w Polsce w 2019 roku wynosiło:

- Wskaźnik łącznej utraty zdrowia DALY (Lata życia skorygowane niesprawnością; ang. Disability Adjusted Life-Years.), współczynnik na 100 tys.: ogółem: 101,3 (95%CI: 81,5 - 123,1);

W tym:

- Utracone lata życia z powodu przedwczesnego zgonu (Utracone lata życia; ang. Years of Life Lost, YLL), współczynnik na 100 tys.: ogółem: 60,9 (95%CI: 45,5 - 78,7).

IgAN jest stanem zagrażającym życiu, który prowadzi do przewlekłego osłabienia z powodu postępującej utraty funkcji nerek, skutkującej obniżeniem jakości życia i skróceniem oczekiwanej długości życia. W 2/3 przypadków nefropatia postępuje powoli i w ciągu 20 lat nie występuje niewydolność nerek; w pozostałych różnego stopnia upośledzenie czynności nerek. U >50% chorych z nefropatią IgA i gwałtownie postępującym KZN w ciągu roku dochodzi do schyłkowej niewydolności nerek pomimo intensywnego leczenia immunosupresyjnego.

### Wytyczne praktyki klinicznej

Odnaleziono wytyczne kliniczne (KDIGO 2021 i PTN 2020).

Wg wytycznych postępowanie w IgAN powinno się skupiać na wielokierunkowym zoptymalizowanym leczeniu wspomagającym, w tym: maksymalnej dopuszczalnej lub tolerowanej dawce dla blokady układu RAS (inhibitor konwertazy angiotensyny (ACEI) lub antagonisty receptora angiotensyny II (ARB)), kontroli ciśnienia tętniczego, minimalizacji ryzyka sercowo-naczyniowego, prowadzeniu zdrowego trybu życia (stosowanie się do zaleceń dietetycznych, niepalenie tytoniu, utrzymywanie właściwej masy ciała i podejmowanie aktywności fizycznej).

Odnalezione wytyczne wskazują na rozważenie 6-miesięcznej terapii glikokortykosteroidami (GKS) w określonych przypadkach (utrzymywanie się białkomoczu >0,75–1 g/d pomimo stosowania zoptymalizowanego leczenia wspomagającego przez  $\geq 90$  dni) lub udział w badaniu klinicznym. Analizowana technologia jest wymieniana jako jedna z obecnie badanych terapii.

### Wcześniejsze oceny Agencji

Produkt leczniczy Kinpeygo nie był dotychczas przedmiotem oceny Agencji.

Wskazanie „nefropatia IgA” było przedmiotem oceny Agencji jako zbadanie zasadności refundacji produktów leczniczych zawierających substancję czynną mycophenolas mofetil oraz azathioprinum we wskazaniach innych niż ujęte w ChPL. Substancje czynne uzyskały pozytywną opinię Rady Przejrzystości we wskazaniach pozarejestacyjnych Opinie Rady Przejrzystości nr 41/2016, nr 138/2021 i 354/2018 dla azatiopryny dotyczą jej stosowania tylko w populacji pediatrycznej (dzieci do 18 roku życia).

### Finansowane w Polsce opcje terapeutyczne

W Polsce w leczeniu nefropatii IgA u osób dorosłych refundowany jest mykofenolanu mofetylu we wskazaniu pozarejestacyjnym (wskazanie off-label).

Opcje terapeutyczne dostępne w Polsce nie są zalecane przez odnalezione wytyczne (KDIGO 2021, PTN 2020) w analizowanej populacji (mykofenolanu mofetylu nie zaleca się u chorych nienależących do populacji chińskiej).

Zgodnie z opinią eksperta, wszyscy pacjenci otrzymują inhibitory konwertazy angiotensyny (inhibitory ACE, ACEI) lub antagonistów receptora angiotensyny II (ARB), a w przypadku wysokiego ryzyka progresji mimo 6-miesięcznego leczenia ACEI/ARB (utrzymujący się białkomocz 0,75-1,0 g/d) pacjenci powinni otrzymać 6-miesięczną terapię GKS.

## 1.3 Ocena populacji docelowej

Liczebność populacji oszacowano na podstawie opinii eksperta oraz danych literaturowych. Liczbę nowych przypadków w Polsce rocznie oszacowano na 274 osoby (min: 190, max: 948 osób). Przyjęto, że 30% pacjentów będzie stosowało Kinpeygo. Oceniana technologia byłaby więc stosowana u ok. 80 osób rocznie (min: 57, max: 285 osób). Przyjęto, że nie wystąpi zjawisko kumulacji pacjentów.

Należy mieć na względzie ograniczenia dotyczące przyjętych założeń.

## 1.4 Ocena jakości dowodów naukowych

Zidentyfikowano 2 badania rejestracyjne dla produktu Kinpeygo do stosowania w leczeniu pierwotnej nefropatii IgA (IgAN) u osób dorosłych, u których istnieje ryzyko szybkiej progresji choroby, a stosunek stężenia białka do kreatyniny w moczu (UPCR) wynosi  $\geq 1,5$  g/gram. Są to wieloośrodkowe podwójnie zaślepiene badania kliniczne fazy II i III.

Skuteczność leczenia oceniano na podstawie m.in. zmiany stosunku stężenia białka do kreatyniny w moczu (UPCR), wskaźnika przesączania kłębuszkowego (eGFR), zmiany stosunku stężenia białka do kreatyniny w moczu (UACR).

Jakość badań oceniono na podstawie skali Cochrane RoB 2.0.

„Pewne zastrzeżenia” przypisano ogólnemu ryzyku błędu systematycznego w badaniu Nefigard, w wyniku utraty pacjentów z powodu zdarzeń niepożądanych, które były częstsze w grupie otrzymującej budesonid.

Zidentyfikowano wysokie ogólne ryzyko błędu systematycznego w badaniu Nefigan, w wyniku utraty pacjentów z powodu zdarzeń niepożądanych, które były częstsze w grupie otrzymującej wyższą dawkę budezonidu.

Głównym ograniczeniem był fakt krótkiego okresu trwania obserwacji, co przekłada się na brak długoterminowej oceny profilu bezpieczeństwa i skuteczności terapii.

Wymienione ograniczenia w znacznym stopniu mogą wpływać na niepewności oszacowań niniejszego opracowania.

## 1.5 Ocena siły interwencji

### Badanie Nefigard Część A (Nef-301)

Po 9 miesiącach leczenia u pacjentów leczonych produktem Kinpeygo w dawce 16 mg raz na dobę wykazano 27% zmniejszenie UPCR (pierwszorzędowy punkt końcowy) w porównaniu z placebo (95%CI: 12% do 39%;  $p=0,0003$ ). Po 12 miesiącach (po 3 miesiącach od zakończenia leczenia) u pacjentów leczonych Kinpeygo w dawce 16 mg na dobę nastąpiło 48% zmniejszenie UPCR w porównaniu z placebo ( $p<0,0001$ ). Wyniki są istotne statystycznie. Redukcję białkomoczu można było zaobserwować już na wcześniejszych etapach po rozpoczęciu leczenia. Po 12 miesiącach, stosunek średnich geometrycznych wyników dla budezonidu vs placebo wyniósł 0,52 ( $p<0,0001$ ).

Dla eGFR (drugorzędowy punkt końcowy), po 9 mies. leczenia Kinpeygo w dawce 16 mg uzyskano 7% korzyść z leczenia w porównaniu do placebo (różnica 3,87 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>,  $p=0,0014$ ). Po 9 miesiącach terapii, u pacjentów leczonych Kinpeygo, eGFR zmniejszyło się w stosunku do wartości wyjściowych o 0,17 ml/min na 1,73 m<sup>2</sup> w porównaniu ze spadkiem o 4,04 ml/min na 1,73 m<sup>2</sup> w grupie placebo. Wyniki są IS ( $p=0,0014$ ), a efekty na korzyść Kinpeygo utrzymały się przez 12 mies.

W podgrupie pacjentów z wyjściowym UPCR  $\geq 1,5$  g/g, po 12 mies. eGFR zmniejszył się o 10,1 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> w grupie placebo oraz o 1,1 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> w grupie leczonej budezonidem (różnica pomiędzy grupami wyniosła 8,98 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

Redukcja stosunku stężenia albuminy do kreatyniny w moczu (UACR) u pacjentów leczonych budezonidem w porównaniu do placebo wyniosła w 9 mies. 31% (14%–45%) ( $p=0,0005$ ), a w 12 mies. 54% (40%–64%) ( $p<0,0001$ ).

### Badanie Nefigan (Nef-202)

Po 9 miesiącach leczenia Kinpeygo w dawce 16 mg raz na dobę u pacjentów wykazano 26% zmniejszenie UPCR w porównaniu z placebo ( $p=0,0051$ ).

Po 9 mies. leczenia Kinpeygo w dawce 16 mg, dla eGFR uzyskano 12% (7,63 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) korzyść z leczenia w porównaniu z placebo ( $p=0,0026$ ). Zaobserwowano stabilizację eGFR (wzrost o 0,44 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> w stosunku do wartości wyjściowych) u pacjentów przyjmujących Kinpeygo w dawce 16 mg. U pacjentów, którzy otrzymywali placebo eGFR zmniejszył się o 7,19 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> w stosunku do wartości początkowej.

Zmiana UPCR uzyskana po 9 miesiącach była istotna statystycznie dla budezonidu-TRF w dawce 16 mg/dobę w porównaniu z placebo (0,71; 0,53–0,94;  $p=0,0092$ ).

### Bezpieczeństwo

Częstość TEAE prowadzących do odstawienia badanego leku w badaniu Nefigard wyniosła 9 (9,3%) u pacjentów leczonych Kinpeygo w dawce 16 mg w porównaniu z 1 (1%) w grupie placebo.

Częstość występowania TEAE była zrównoważona w grupach leczenia – 86,6% wśród pacjentów leczonych budezonidem w porównaniu z 73% w grupie placebo.

Najczęstsze TEAE, które pojawiły się u 10-20% pacjentów to m.in. skurcze mięśni, skurcze mięśni, nadciśnienie, obrzęk obwodowy i trądzik – działania niepożądane związane z leczeniem budezonidem.

Ciężkie TEAE w badaniu Nefigard wystąpiły u 11,3% pacjentów z grupy budezonidu w porównaniu do 5,0% pacjentów w grupie placebo. 4 4 uznano za związane z leczeniem: 2 u pacjentów leczonych budezonidem i 2 u pacjentów otrzymujących placebo.

## 1.6 Ocena ekonomiczna

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

Podjęto natomiast próbę przybliżenia oszacowań efektywności kosztowej ocenianej technologii przy najkorzystniejszych dla niej założeniach.

Koszt 9 mies. terapii lekiem Kinpeygo wyniósł:

- ok. 638 355 PLN w przypadku pacjentów, którzy przyjmują dawkę 8 mg przy zakończeniu leczenia,
- ok. 646 421 PLN w przypadku pacjentów wymagających zmniejszenia dawki do 4 mg przy zakończeniu leczenia.

Zakładając, że koszt budezonidu wynosi 646,4 tys. PLN przy braku innych kosztów oraz, że jeden cykl leczenia wygeneruje inkrementalny efekt zdrowotny przyniesie efekt na poziomie 0,25 QALY można oszacować, że inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności wyniesie 2,59 mln PLN/QALY.

Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dla ocenianej technologii.

## **1.7 Ocena niepewności wnioskowania**

Produkt leczniczy Kinpeygo został dopuszczony do obrotu zgodnie z procedurą dopuszczenia warunkowego. Oznacza to, że oczekiwane są dalsze dowody świadczące o korzyści klinicznej ze stosowania tego produktu leczniczego. Zidentyfikowane niepewności dotyczyły m.in. badania rejestracyjnego, w tym braku długoterminowych danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ocenianego leku. Badanie Nefigard jest aktualnie prowadzone, a dostępne wyniki dotyczą części A badania.

Brak jest również porównania skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej terapii z leczeniem glikokortykosteroidami stosowanymi ogólnoustrojowo w przypadku białkomoczu utrzymującego się pomimo 6-miesięcznego leczenia ACEI/ARB (w szczególności dot. działań niepożądanych związanych z leczeniem GKS).



## 2 PRZEDMIOT ANALIZY

W rozdziale przedstawiono dane dotyczące ocenianej technologii lekowej na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego oraz w oparciu o Raport EMA (ang. European Public Assessment Report, EPAR).

### 2.1 Informacje podstawowe

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka, opakowanie</b>	Kinpeygo, kapsułki twarde o zmodyfikowanym uwalnianiu, 4 mg Kapsułki są dostarczane w białej butelce z polietylenu o wysokiej gęstości (HDPE) z białym polipropylenowym zamknięciem z zabezpieczeniem uniemożliwiającym otwarcie przez dzieci i uszczelnieniem indukcyjną. Wielkość opakowania: 1 butelka zawierająca 120 kapsułek twardych o zmodyfikowanym uwalnianiu.
<b>Substancja czynna</b>	budezonid
<b>Oceniane wskazanie</b>	leczenie pierwotnej nefropatii IgA (IgAN) u osób dorosłych, u których istnieje ryzyko szybkiej progresji choroby, a stosunek stężenia białka do kreatyniny w moczu (UPCR) wynosi $\geq 1,5$ g/gram kod ICD-10: N02.8 kod ICD-11: MF8Y
<b>Kryteria diagnostyczne</b>	rozpoznanie pierwotnej nefropatii IgA przy pomocy biopsji nerki, białkomocz (wskaznik białko/kreatynina w moczu (ang. 9 urine protein creatinine ratio, UPCR), współczynnik filtracji kłębuszkowej (eGFR)
<b>Pozostałe zarejestrowane wskazania</b>	brak
<b>Dawkowanie</b>	Zalecana dawka to 16 mg raz na dobę rano, co najmniej na godzinę przed posiłkiem, przez 9 miesięcy. Jeśli leczenie ma być zakończone, dawkę należy zmniejszyć do 8 mg raz na dobę przez 2 tygodnie terapii; tę dawkę można zmniejszyć do 4 mg raz na dobę na dodatkowe 2 tygodnie, według uznania lekarza prowadzącego.
<b>Droga podania</b>	doustnie
<b>Mechanizm działania</b>	Zakładane działanie produktu leczniczego Kinpeygo polega na supresji śluzówkowych limfocytów B znajdujących się w kępkach Peyera w jelicie krętym oraz zahamowaniu ich proliferacji i różnicowaniu komórek plazmatyczne wytwarzające przeciwciała należące do klasy ubogiej w galaktozę IgA1 (Gd-IgA1) w błonie śluzowej. W związku z tym przewiduje się, że zahamowane zostanie pojawianie się przeciwciał Gd-IgA1 i powstawanie kompleksów immunologicznych w krążeniu układowym, co zapobiegnie późniejszym skutkom odkładania się kompleksów immunologicznych zawierających GdIgA1 w mezangium kłębuszków nerkowych objawiającym się jako kłębuszkowe zapalenie nerek i niewydolność nerek.
<b>Grupa ATC</b>	A07EA06 - leki przeciwbiegunkowe, dojelitowe leki przeciwzapalne i przeciwniekcyjne, kortykosteroidy działające miejscowo, kod ATC: A07EA06
<b>Status leku sierocego</b>	TAK Decyzja wykonawcza KE z dnia 18.11.2016 r. na mocy rozporządzenia (WE) nr 141/2000 Parlamentu Europejskiego i Rady.
<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	<b>Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)</b> Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków. Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.
<b>Data dopuszczenia do obrotu</b>	15.07.2022 Kinpeygo 4 mg, kapsułki twarde o zmodyfikowanym uwalnianiu (budezonid), 120 szt. - EU/1/22/1657/001 Kinpeygo 4 mg, kapsułki twarde o zmodyfikowanym uwalnianiu (budezonid), 360 szt. (3 opakowania po 120 szt.) - EU/1/22/1657/002
<b>Podmiot odpowiedzialny</b>	Stada Arzneimittel AG

Źródło: ChPL Kinpeygo [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kinpeygo-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kinpeygo-epar-product-information_pl.pdf)

## 2.2 Szczegółowe warunki stosowania

### 2.2.1. Przeciwwskazania

Stosowanie produktu Kinpeygo jest przeciwwskazane u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby (klasa C wg klasyfikacji Childa-Pugha).

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą:

- zawartość kapsułki: granulki cukrowe (sacharoza i skrobia kukurydziana), hypromeloza, makrogol, kwas cytrynowy jednowodny, etyloceluloza, trójglicerydy średniołańcuchowe, kwas oleinowy,
- otoczka kapsułki: hypromeloza, makrogol, tytanu dwutlenek (E 171), kopolimery kwas metakrylowy-metakrylan metylu, talk, sebacynian dibutyli,
- farba drukarska: Szelak, żelaza tlenek czarny (E 172).

### 2.2.2. Diagnostyka

#### 2.2.1.1 Diagnostyka przy kwalifikacji

Przed rozpoczęciem leczenia produktem Kinpeygo, pacjenci powinni mieć wykonaną biopsję nerki wraz z rozpoznaniem pierwotnej nefropatii IgA oraz oznaczenie białkomoczu (wskaźnik białko/kreatynina w moczu (ang. *9 urine protein creatinine ratio*, UPCR) i współczynnika filtracji kłębuszkowej (eGFR).

#### 2.2.1.2 Monitorowanie

U pacjentów należy wykonywać oznaczenie białkomoczu (wskaźnik białko/kreatynina w moczu (ang. *9 urine protein creatinine ratio*, UPCR) i współczynnika filtracji kłębuszkowej (eGFR).

### 3 OCENA NIEZASPOKOJONEJ POTRZEBY ZDROWOTNEJ

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

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

#### 3.1 Zdefiniowanie stanu klinicznego

##### 3.1.1 Ocena obciążenia stanem klinicznym (DALY)

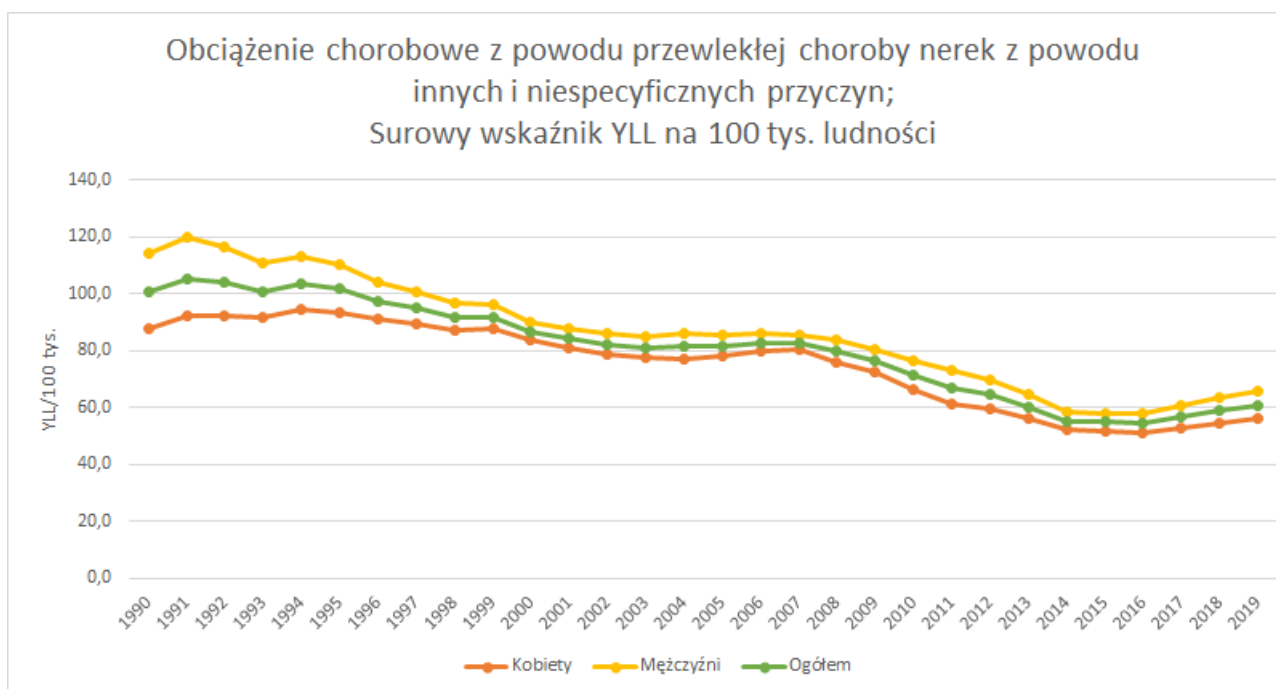
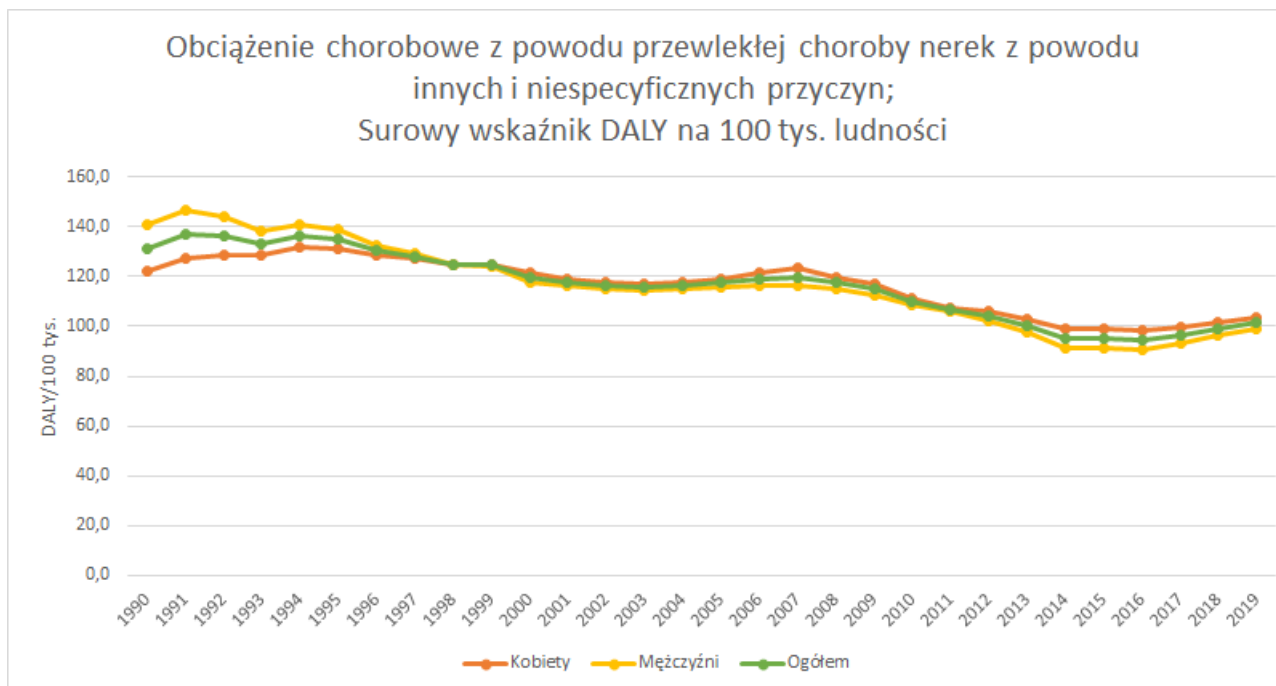
Zgodnie z badaniem GBD 2019, prowadzonym przez Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME) przy Uniwersytecie Waszyngtońskim (Seattle, USA) produkt leczniczy Kinpeygo stosowany we wskazaniu: leczenie pierwotnej nefropatii IgA (IgAN) u osób dorosłych, u których istnieje ryzyko szybkiej progresji choroby, a stosunek stężenia białka do kreatyniny w moczu (UPCR) wynosi  $\geq 1,5$  g/gram; klasyfikowany jest jako problem zdrowotny przynależny do kategorii „Przewlekła choroba nerek z powodu innych i niespecyficzných przyczyn (N02-N02.9, N07-N07.9, Q60-Q63.2, Q63.8-Q63.9, Q64.2-Q64.9)”. W Polsce w 2019 roku z powodu tego rozpoznania odnotowano łącznie 268,3 nowych przypadków na 100 tys. ludności (95%CI: 238,4 - 302,5), a chorobowość związana z tym rozpoznaniem wynosiła 8383,7 /100 tys. ludności (95%CI: 7 742,5 - 8 998,5)) u obu płci.

Obciążenie chorobowe (tj. utrata zdrowia wynikająca z sumy lat utraconych w wyniku przedwczesnego zgonu oraz lat spędzonych z niepełnością spowodowaną tą przyczyną) w Polsce w 2019 roku wynosiło:

- Wskaźnik łącznej utraty zdrowia **DALY** (Lata życia skorygowane niepełnością; ang. **Disability Adjusted Life-Years**), współczynnik na 100 tys.:
  - Ogółem: 101,3 (95%CI: 81,5 - 123,1);
  - Kobiety: 103,4 (95%CI: 81,2 - 129,6);
  - Mężczyźni: 99,1 (95%CI: 77,5 - 123,6);

W tym:

- Utracone lata życia z powodu przedwczesnego zgonu (Utracone lata życia; ang. **Years of Life Lost**, **YLL**), współczynnik na 100 tys.:
  - Ogółem: 60,9 (95%CI: 45,5 - 78,7);
  - Kobiety: 56,3 (95%CI: 40,4 - 78,9);
  - Mężczyźni: 65,9 (95%CI: 47,8 - 88,6).



**Wykres 1. DALY oraz YLL z powodu przewlekłej choroby nerek z powodu innych i niespecyficzných przyczyn w Polsce w latach 1990– 2019;**

Źródło: <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool> [dostęp: 13.02.2023]

Zgodnie z przygotowanym przez Instytut Miar Zdrowia i Ewaluacji raportem dot. globalnego obciążenia chorobami (GBD, ang. *Global Burden of Disease*) w 2019 r. wagi niesprawności dla „Przewlekłej choroby nerek z powodu kłębuszkowego zapalenia nerek”, zostały przedstawione w Tabela 2.

**Tabela 2. Wagi niesprawności w GBD 2019**

Rozpoznanie GBD	Stopień ciężkości choroby	Opis stanu zdrowia	Waga niesprawności
Przewlekła choroba nerek 1-2. stopnia z zachowanym GFR z	Bezobjawowy		0 (0-0)

powodu kłębuszkowego zapalenia nerek			
Przewlekła choroba nerek 3. stopnia i łagodna niedokrwistość spowodowana kłębuszkowym zapaleniem nerek	Anemia, łagodna	Pacjent czasami czuje się lekko zmęczony i słaby, ale nie przeszkadza to w normalnych codziennych czynnościach.	0.004 (0.001-0.008)
Przewlekła choroba nerek 3. stopnia i umiarkowana niedokrwistość spowodowana kłębuszkowym zapaleniem nerek	Anemia, umiarkowana	Pacjent odczuwa umiarkowane zmęczenie, osłabienie i duszności po wysiłku fizycznym, utrudniające codzienne czynności.	0.052 (0.034-0.076)
Przewlekła choroba nerek 3. stopnia i ciężka niedokrwistość spowodowana kłębuszkowym zapaleniem nerek	Anemia, ciężka	Pacjent czuje się bardzo osłabiony, zmęczony i ma duszności oraz ma problemy z czynnościami wymagającymi wysiłku fizycznego lub głębokiej koncentracji.	0.149 (0.101-0.209)
Przewlekła choroba nerek 3. stopnia bez niedokrwistości z powodu kłębuszkowego zapalenia nerek	Bezobjawowy		0 (0-0)
Przewlekła choroba nerek 4. stopnia nieleczona bez niedokrwistości z powodu kłębuszkowego zapalenia nerek	Przewlekła choroba nerek (stadium IV)	Pacjent łatwo się męczy, ma nudności, zmniejszony apetyt i trudności w zasypianiu.	0.104 (0.07-0.147)
Nieleczona przewlekła choroba nerek 4. stopnia i łagodna niedokrwistość spowodowana kłębuszkowym zapaleniem nerek	Łagodna anemia z przewlekłą chorobą nerek w stadium IV		0.108 (0.072-0.151)
Przewlekła choroba nerek 4. stopnia nieleczona i umiarkowana niedokrwistość spowodowana kłębuszkowym zapaleniem nerek	Umiarkowana anemia z przewlekłą chorobą nerek w stadium IV		0.15 (0.103-0.207)
Nieleczona przewlekła choroba nerek 4. stopnia i ciężka niedokrwistość spowodowana kłębuszkowym zapaleniem nerek	Ciężka anemia z przewlekłą chorobą nerek w stadium IV		0.237 (0.165-0.324)
Przewlekła choroba nerek 5. stopnia nieleczona bez niedokrwistości z powodu kłębuszkowego zapalenia nerek	Faza terminalna, nieleczona (dla nowotworów, schyłkowej choroby nerek/ wątroby)	Pacjent znacząco stracił na wadze i odczuwa ciągły ból; chory nie ma apetytu, ma nudności i musi spędzać większość dnia w łóżku.	0.569 (0.389-0.727)
Nieleczona przewlekła choroba nerek 5. stopnia i łagodna niedokrwistość spowodowana kłębuszkowym zapaleniem nerek	Łagodna anemia w fazie terminalnej, nieleczonej (dla nowotworów, schyłkowej choroby nerek\ wątroby)	Łącznie wagi	0.57 (0.391-0.727)
Przewlekła choroba nerek 5. stopnia, nieleczona i umiarkowana niedokrwistość spowodowana kłębuszkowym zapaleniem nerek	Umiarkowana anemia w fazie terminalnej, nieleczonej (dla nowotworów, schyłkowej choroby nerek\ wątroby)	Łącznie wagi	0.591 (0.414-0.743)
Przewlekła choroba nerek 5. stopnia nieleczona i ciężka niedokrwistość spowodowana kłębuszkowym zapaleniem nerek	Ciężka anemia w fazie terminalnej, nieleczonej (dla nowotworów, schyłkowej choroby nerek\ wątroby)	Łącznie wagi	0.631 (0.456-0.782)

Źródło: <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool> [dostęp: 13.02.2023]

**Tabela 3. Wartości (bezwzględne) YLL oraz DALY szacowane dla roku 2019 dla pacjentów z przewlekłą chorobą nerek z powodu innych i niespecyficznych przyczyn**

	Kobiety	Mężczyźni	Obie płcie
<b>YLL</b>	11 160,0 (95%CI: 8 009,6 - 15 652,3)	12 256,8 (95%CI: 8 897,8 - 16 478,9)	23 416,8 (95%CI: 17 487,8 - 30 230,9)
<b>DALY</b>	20 506,7 (95%CI: 16 089,2 - 25 687,2)	18 432,1 (95%CI: 14 422,8 - 23 005,2)	38 938,7 (95%CI: 31 311,5 - 47 309,6)

Źródło: <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool> [dostęp: 13.02.2023]

### 3.1.2 Problem zdrowotny - Informacje ogólne

**Nefropatia IgA (IgAN, choroba Bergera)** jest jedną z najpowszechniej występujących pierwotnych glomerulopatii na świecie. Po raz pierwszy została ona opisana w 1968 roku przez Bergera i Hinglais. Charakterystyczną cechą choroby stanowi osadzanie się w kłębuszkach nerkowych złogów tworzonych przez kompleksy IgA. Nefropatia IgA ma z reguły łagodny przebieg, chociaż może prowadzić do zmniejszania współczynnika przesączania kłębuszkowego (GFR, glomerular filtration ratio) wskutek uszkodzenia czynnych nefronów, a co za tym idzie — do rozwoju przewlekłej niewydolności nerek. Do jej rozpoznania dochodzi najczęściej podczas przypadkowego badania moczu, w którym stwierdza się niewielki białkomocz oraz krwinkomocz.

W Polsce stanowi 10–25% wszystkich przypadków pierwotnego KZN (kłębuszkowego zapalenia nerek).

Postawienie diagnozy wymaga przeprowadzenia badania histopatologicznego nerki.

#### Etiologia i patogeneza

Mechanizm rozwoju IgAN zaczyna się od produkcji kompleksów immunologicznych ubogiej w galaktozę immunoglobuliny A (GD-IgA, galactose-deficient IgA), które wykazują znaczne powinowactwo do mezangium. Procesy te prowadzą do ograniczenia oczyszczania osocza w nerkach (zmniejszenie klirensu) oraz nieprawidłowej odpowiedzi tkanek nerkowych.

Kompleksy GD-IgA1 w mezangium mogą się wiązać z fibronektyną, CD71, kolagenem typu IV i integrynami. Powoduje to intensyfikację działania komórek i sprawia, że rozpoczynają one wydzielanie macierzy zewnątrzkomórkowej. Dodatkowo aktywowany zostaje szlak transdukcji sygnałów NF- $\kappa$ B (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells) i zwiększa się ekspresja syntazy tlenku azotu (NOS). Angiotensyna II, czynniki profibrynolityczne oraz cytokiny [interleukina 6 (IL-6), transformujący czynnik wzrostu b (TGF- $\beta$ , transforming growth factor  $\beta$ ), czynnik martwicy guza  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ , tumor necrosis factor  $\alpha$ ) oraz białko chemotaktyczne monocytów 1 (MCP-1, monocyte chemoattractant protein-1)] są uwalniane przez aktywowane komórki mezangium, co prowadzi do uszkodzenia nerek. Zwłóknienie kłębuszkowe jest ściśle skorelowane z progresją i rokowaniem IgAN. Jak wskazują badacze, wynika to ze spadku stężenia gelsoliny osoczowej i jej osadzania w kłębuszkach nerkowych. Dodatkowym czynnikiem przyczynowym jest wysokie stężenie cytokiny TGF- $\beta$ 1 w kłębuszkach, silnie związanej ze zwłóknieniem kłębuszkowym. Jak wykazali Zhang i wsp., gelsolina osoczowa wywołuje to zwłóknienie poprzez szlak transdukcji TGF- $\beta$ 1–białko SMAD. Nefropatia IgA jest chorobą o podłożu wieloczynnikowym, jednak na podstawie licznych dowodów naukowych stwierdzono, że jej rozwojowi istotnie sprzyjają predyspozycje genetyczne. Od wielu lat badacze poszukują korelacji pomiędzy określonymi antygenami układu HLA (human leukocyte antigens) a występowaniem IgAN. Związek taki stwierdzono między innymi dla: HLA-Bw-35, HLA-B12, HLA-DR4, HLA-DQB1, HLA-DRB1.

#### Obraz kliniczny

Bezobjawowy krwiomocz (krwinkomocz) z niewielkim białkomoczem (na ogół  $<0,5$  g/d), wykrywany zwykle przy okazji badania moczu z innych wskazań lub w ramach okresowej oceny stanu zdrowia (np. w pracy). Z czasem dochodzi do wolno postępującego zmniejszania GFR, co daje obraz postępującej PChN.

Rzadsze obrazy kliniczne:

- 1) nawracający krwiomocz makroskopowy, towarzyszący zwłaszcza wirusowemu lub bakteryjnemu zakażeniu górnych dróg oddechowych bądź innemu zakażeniu; może trwać od kilku godzin do kilku dni. Jest to klasyczna manifestacja nefropatii IgA, jednak występuje tylko u 10–15% chorych, głównie młodych ( $<40$  lat)
- 2) zespół nercycowy

- 3) zespół nefrytyczny z szybkim pogarszaniem się czynności nerek (gwałtownie postępujące KZN), spowodowany zewnątrzwołściaczkowym rozplemowym KZN (>50% kłębuszków z obecnością półksiężyców).

### Rozpoznanie

Rozpoznanie ustala się na podstawie badania immunofluorescencyjnego lub immunohistochemicznego wycinka nerki.

### Leczenie

1. Chorzy z białkomoczem  $<0,5$  g/d i GFR  $>60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>: eliminacja lub modyfikacja czynników przyspieszających postęp PChN.
2. Chorzy z białkomoczem  $\geq 0,5$  g/d: stosowanie długotrwale ACEI lub ARB w dawce stopniowo zwiększanej, w zależności od ciśnienia tętniczego, do czasu zmniejszenia białkomoczu  $<1,0$  g/d. Docelowe ciśnienie tętnicze  $<125/75$  mm Hg w przypadku białkomoczu  $\geq 1,0$  g/d ( $<130/80$  mm Hg w przypadku białkomoczu  $<1,0$  g/d).
3. Chorzy z białkomoczem  $\geq 0,75$  g/d pomimo stosowania przez  $\geq 3$  mies. optymalnego leczenia ACEI lub ARB oraz GFR  $>50$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>: GKS przez 6 mies. wg schematu:
  - 1) metyloprednizolon 0,5–1,0 g *i.v.* codziennie przez 3 dni, następnie prednizon *p.o.* 0,5 mg/kg/d co drugi dzień przez 6 mies., powtórzenie wlewów metyloprednizolonu w 3. i 5. mies. leczenia albo
  - 2) prednizon *p.o.* 0,8–1 mg/kg/d przez 2 mies., następnie w kolejnych 4 mies. zmniejszenie dawki o 0,2 mg/kg/d co miesiąc.
4. Leczenie GKS nie jest wskazane jeżeli w obrazie histopatologicznym przeważają zmiany przewlekłe (stwardnienie kłębuszków, zanik cewek, włóknienie śródmiąższowe).
5. Chorzy z szybkim spadkiem GFR oraz półksiężycami obejmującymi  $\geq 50\%$  kłębuszków: takie samo leczenie jak w GPKZN z ANCA.
6. Nie zaleca się stosowania cyklofosfamidu, rytuksymabu, inhibitorów kalcyneuryny, mykofenolanu mofetylu, azatiopryny, hydroksychlorochiny ani leków przeciwpłytkowych. Nie wykonuje się tonsylektomii bez wskazań laryngologicznych.
7. Chorych obciążonych dużym ryzykiem progresji choroby, z eGFR  $<30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> powinno się włączać do badań klinicznych dotyczących leczenia nefropatii IgA.

### Epidemiologia

Nefropatia IgA występuje częściej u mężczyzn i charakteryzuje się zmiennym tempem rozwoju. Częstość tej choroby w poszczególnych rejonach geograficznych przedstawia się następująco:

- Japonia — około 50% wszystkich pierwotnych glomerulopatii;
- Europa — 10–30% wszystkich pierwotnych glomerulopatii, częściej występuje w Europie Północnej;
- Polska — brak dużych badań epidemiologicznych, prawdopodobnie częstość występowania jest zbliżona do średniej europejskiej;
- Afryka — występuje rzadko.

Zmienność występowania choroby Bergera w poszczególnych rejonach geograficznych jest związana z czynnikami zarówno środowiskowymi, jak i genetycznymi. Na podstawie badań Kiryluka i wsp. stwierdzono, że na występowanie IgAN mają wpływ loci na chromosomach 1, 6 i 22. Loci predysponujące do wystąpienia IgAN pojawiają się częściej w regionach zlokalizowanych w kierunku północno-wschodnim od Afryki, czym prawdopodobnie można tłumaczyć większe ryzyko wystąpienia choroby Bergera w Japonii oraz Europie Północnej.

Nefropatia IgA jest chorobą sierocą, która według szacunków dotyka około 200 000 osób w UE (w tym Wielka Brytania) i około 130 000 osób w Stanach Zjednoczonych (National Organization for Rare Disorders [NORD]).

Istnieją różnice geograficzne w częstości występowania choroby, wyższe rozpowszechnienie występuje u osób pochodzenia wschodnioazjatyckiego w porównaniu z osobami rasy kaukaskiej, a niższe rozpowszechnienie - u osób pochodzenia afrykańskiego. Istnieją również zauważalne różnice w rozkładzie płci, z wyraźną przewagą

mężczyzn w populacji kaukaskiej w porównaniu z podobną częstością występowania wśród mężczyzn i kobiet w Azji (Feehally i Cameron 2011, Schena i Nistor 2018, Wyatt i Julian 2013).

### Rokowanie

Pierwotna IgAN może wystąpić w każdym wieku, ale początek kliniczny najczęściej jest obserwowany w drugiej lub trzeciej dekadzie życia (Donadio i Grande 20025). Pacjenci z IgAN są zatem młodszy i często mają mniejsze obciążenie chorobami współistniejącymi niż inni pacjenci z przewlekłą chorobą nerek (Knoop i wsp 2013).

IgAN jest stanem zagrażającym życiu, który prowadzi do przewlekłego osłabienia z powodu postępującej utraty funkcji nerek, skutkującej obniżeniem jakości życia i skróceniem oczekiwanej długości życia (Glassock i in. 2019, Jarrick i wsp. 2019, Knoop i wsp. 2013).

W ciągu 20 lat od rozpoznania choroby do <50% pacjentów z IgAN rozwija się schyłkowa faza przewlekłej choroby nerek (PchN), wymagająca hemodializy i przeszczepu nerki (Lai i wsp. 2016, Moriyama i wsp. 2014, Schena 1990, Vecchio i wsp. 2015, Wyatt i Julian 2013).

W 2/3 przypadków nefropatia postępuje powoli i w ciągu 20 lat nie występuje niewydolność nerek; w pozostałych różnego stopnia upośledzenie czynności nerek. U >50% chorych z nefropatią IgA i gwałtownie postępującym KZN w ciągu roku dochodzi do schyłkowej niewydolności nerek pomimo intensywnego leczenia immunosupresyjnego.

Źródło: Medycyna praktyczna, EMA Assessment report Kinpeygo

### 3.1.3. Kryteria populacji docelowej

W tabeli poniżej przedstawiono zarejestrowane wskazanie leku Kinpeygo oraz kryteria kwalifikacji pacjentów w badaniu rejestracyjnym.

**Tabela 4. Kryteria populacji docelowej według ChPL Kinpeygo oraz kryteria kwalifikacji pacjentów w badaniu rejestracyjnym Nefigan.**

Kryteria wg ChPL	Kryteria kwalifikacji badania rejestracyjnego
<p><u>Wskazania do stosowania</u> Produkt leczniczy Kinpeygo jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwotnej nefropatii IgA (IgAN) u osób dorosłych, u których istnieje ryzyko szybkiej progresji choroby, a stosunek stężenia białka do kreatyniny w moczu (UPCR) wynosi <math>\geq 1,5</math> g/gram.</p> <p><u>Przeciwwskazania</u> Stosowanie produktu Kinpeygo jest przeciwwskazane u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby (klasa C wg klasyfikacji Childa-Pugha). Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>zawartość kapsułki: granu ki cukrowe (sacharoza i skrobia kukurydziana), hypromeloza, makrogol, kwas cytrynowy jednowodny, etyloceluloza, trójglicerydy średniołańcuchowe, kwas oleinowy</li> <li>otoczka kapsułki: hypromeloza, makrogol, tytanu dwutlenek (E 171), kopolimery kwas metakrylowy– metakrylan metylu, talk, sebacynian dibutyli,</li> <li>farba drukarska: Szelak, żelaza tlenek czarny (E 172).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>wiek <math>\geq 18</math> lat.</li> <li>nefropatia IgA potwierdzona biopsją nerki</li> <li>Przyjmowanie stałych dawek inhibitorów RAS (ACEI i/lub ARB) w maksymalnej dozwolonej dawce lub maksymalnej tolerowanej dawce (MTD) zgodnie z wytycznymi KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) z 2012 r.</li> <li>stosunek stężenia białka do kreatyniny w moczu <math>\geq 1</math> g/24 godz,</li> <li>eGFR <math>\geq 35</math> ml/min na 1,73 m<sup>2</sup> i <math>\leq 90</math> ml/min na 1,73 m<sup>2</sup> wg CKD-EPI (ang. Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration)</li> </ul>

Źródło: ChPL Kinpeygo, EMA Assessment report Kinpeygo

## 3.2 Przegląd wytycznych praktyki klinicznej

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Trip - <https://www.tripdatabase.com/>;

oraz strony internetowe następujących polskich i zagranicznych towarzystw naukowych:

- The Kidney Disease: Improving Global Outcomes - <https://kdigo.org/>
- National Institute for Health and Clinical Excellence - <https://www.nccn.org/>
- Polskie Towarzystwo Nefrologiczne - <https://ptnefro.pl/>
- Polskie Towarzystwo Urologiczne - <https://www.pturol.org.pl/>
- European Association of Urology - <https://uroweb.org/>.



Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 08.02.2023 r. Odnaleziono 2 dokumenty wytycznych: polskie (PTN 2020) i międzynarodowe (KDIGO 2021). Odnalezione wytyczne, zostały opublikowane przed datą rejestracji ocenianego leku tj. przed 15.07.2022. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych dotyczące analizowanego wskazania przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 5. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej**

Nazwa organizacji, skrót, rok, kraj/zasięg, link	Rekomendowane interwencje
<p><b>KDIGO 2021</b> (międzynarodowe)</p>	<p><b>Nefropatia IgA (IgAN) / zapalenie naczyń związane z IgA (IgAV)</b></p> <p>W niniejszych wytycznych przyjmuje się, że postępowanie w IgAN powinno się skupiać na wielokierunkowym zoptymalizowanym leczeniu wspomagającym, w tym: maksymalnej dopuszczalnej lub tolerowanej blokadzie układu RAS, kontroli ciśnienia tętniczego, minimalizacji ryzyka sercowo-naczyniowego, prowadzeniu zdrowego trybu życia (stosowanie się do zaleceń dietetycznych, niepalenie tytoniu, utrzymywanie właściwej masy ciała i podejmowanie aktywności fizycznej).</p> <p>Farmakologiczną blokadę układu RAS (terapia inhibitorem konwertazy angiotensyny (ACEI) lub blokerem receptora angiotensynowego (ARB)) powinno się zastosować w przypadku białkomoczu &gt;0,5 g/d niezależnie od wysokości ciśnienia tętniczego [1B].</p> <p>W razie utrzymywania się białkomoczu &gt;0,75–1 g/d pomimo stosowania zoptymalizowanego leczenia wspomagającego przez ≥90 dni, co się wiąże z dużym ryzykiem postępującej utraty czynności nerek, powinno się rozważyć 6-miesięczne leczenie glikokortykosteroidami (GKS) [2B] lub najlepiej udział w badaniu klinicznym. Ponieważ korzyści ze stosowania GKS w IgAN nie zostały udokumentowane, powinno się po nie sięgać ze szczególną ostrożnością i nie stosować ich w ogóle u chorych z:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) eGFR &lt;30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup></li> <li>2) cukrzycą</li> <li>3) otyłością (definiowaną jako BMI &gt;30 kg/m<sup>2</sup>)</li> <li>4) utajonymi zakażeniami (np. wirusowe zapalenie wątroby, gruźlica)</li> <li>5) chorobami wtórnymi (np. marskość wątroby)</li> <li>6) aktywną chorobą wrzodową</li> <li>7) niekontrolowaną chorobą psychiczną</li> <li>8) ciężką osteoporozą.</li> </ol> <p>Nie zaleca się stosowania w IgAN innych leków immunosupresyjnych niż GKS, w tym azatiopryny, cyklofosfamid (z wyjątkiem chorych z szybko postępującą utratą czynności nerek w IgAN), inhibitorów kalcyneuryny (CNI) i rytuksymabu. Mykofenolanu mofetylu (MMF) nie zaleca się u chorych nienależących do populacji chińskiej, można go jednak stosować jako lek umożliwiający zmniejszenie dawki GKS w populacji chińskiej. Analogicznie nie ma danych przemawiających za rutynowym wykonywaniem tonsylektomii u chorych na IgAN o dużym ryzyku progresji choroby nerek, jeśli nie są Japończykami.</p> <p>Jeśli u chorego rozważa się zastosowanie leczenia immunosupresyjnego, trzeba dokładnie omówić z nim korzyści i ryzyko związane z każdym lekiem, pamiętając, że wystąpienie skutków niepożądanych jest bardziej prawdopodobne u chorych z eGFR &lt;50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.</p> <p>Obecnie bada się kilka nowych metod leczenia chorych z grupy zwiększonego ryzyka, wśród nich leki, które w przyszłości mogą zoptymalizować leczenie wspomagające (inhibitory kotransportera sodowo-glukozowego typu 2 [SGLT2], sparsentan, atrasentan, hydroksychlorochinę) oraz leki bardziej swoiste (np. dojelitowy preparat budesonidu, inhibitory układu dopełniacza, terapie celowane na limfocyty B).</p>
<p><b>Polskie Towarzystwo Nefrologiczne (PTN 2020)</b></p>	<p><b>Nefropatia IgA</b></p> <p>Leczenie wszystkich pacjentów obejmuje optymalizację leczenia zachowawczego:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ocena ryzyka sercowo-naczyniowego, interwencja jeśli są wskazania</li> <li>• Styl życia, ograniczenie sodu w diecie, zaprzestanie palenia, kontrola masy ciała, wysiłek fizyczny</li> <li>• Poza redukcją Na w diecie, żadne zalecenia dietetyczne nie mają wpływu na przebieg IgAN</li> <li>• Warianty: IgA z MCD; IgAN z AKI i IgAN z gwałtownie postępującym kzn mogą wymagać specyficznego leczenia</li> <li>• Wszyscy pacjenci powinni mieć leczone nadciśnienie tętnicze</li> <li>• Jeśli występuje białkomocz &gt;0,5 g/d lekiem pierwszego wyboru powinien być ACEi lub ARB (ale nie oba razem)</li> <li>• Wszyscy pacjenci z białkomoczem &gt;0,5 g/d powinni otrzymywać ACEi lub ARB bez względu na obecność lub nie nadciśnienia tętniczego</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• U normotensyjnych pacjentów włączać blokadę RAS stopniowo zwiększając dawki do maksymalnej tolerowanej.</li> </ul> <p>Decyzja o leczeniu immunosupresyjnym opiera się na następujących zasadach:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wysokie ryzyko progresji IgAN - białkomocz &gt;1g/24h pomimo co najmniej 90 dni optymalnego leczenia zachowawczego</li> <li>• Leki immunosupresyjne powinny być rozważane tylko u pacjentów z ryzykiem progresji PChN mimo maksymalnej terapii podtrzymującej</li> <li>• Pacjenci z ryzykiem progresji PChN powinni mieć możliwość udziału w badaniach klinicznych</li> <li>• Jeśli rozważane jest leczenie immunosupresyjne należy omówić zagrożenia i korzyści każdego leku, częściej działania niepożądane występują przy eGFR poniżej 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup></li> <li>• U pacjentów wysokiego ryzyka progresji należy rozważyć 6-miesięczne leczenie glikokortykosteroidami</li> <li>• Zalecane są GS przy eGFR &gt; 30 ml/min, po dokonaniu bilansu zagrożeń i korzyści</li> <li>• Przy eGFR &lt; 30 ml/min GS nie są zalecane</li> <li>• Redukcja białkomoczu poniżej 1 g/d markerem poprawy przebiegu IgAN.</li> </ul> <p>Inne leki w nefropatii IgA</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Przeciwpłytkowe – nie zalecane</li> <li>• Przeciwwkrzepliwne – nie zalecane</li> <li>• Azatiopryna – nie zalecana</li> <li>• Cyklofosfamid – nie zalecany poza RPGN</li> <li>• Inhibitory kalcyneuryny – nie zalecane</li> <li>• Omega-3 kwasy – nie zalecane</li> <li>• MMF – skuteczny w populacji chińskiej</li> <li>• MMF - rasa kaukaska – nie zalecany, brak skuteczności.</li> </ul> <p>Przyszłość w celowanych terapiach: blokada receptora angiotensyny i endoteliny-1, budesonid, hamowanie dopęniacza, inhibitory kinazy tyrozynowej.</p> <p>Budesonid o przedłużonym uwalnianiu jest doustnym glikokortykosteroidem, który uwalnia się w końcowym odcinku jelita krętego, a jego mała biodostępność, wynikająca z efektu prawie 90-procentowego pierwszego przejścia przez wątrobę z wytworzeniem nieaktywnych lub mało aktywnych metabolitów, minimalizuje ogólnoustrojowe działania niepożądane typowe dla GS. Oddziałuje docelowo na MALT (mucosal associated lymphoid tissue). Ponieważ uważa się, że istnieje związek pomiędzy układem immunologicznym błon śluzowych i IgAN lokalna immunosupresja, celowana na jelitowy MALT reprezentuje nową strategię leczenia IgAN. Zakończyło się badanie kliniczne fazy IIb o akronimie NEFIGAN, wykazano redukcję białkomoczu w 12 miesięcznej obserwacji, potwierdzające rolę osi jelito-nerki w rozwoju nefropatii IgA. Obecnie w toku jest badanie III fazy NeflgArd (NCT03643965).</p>
--	--

## PODSUMOWANIE

Wg wytycznych postępowanie w IgAN powinno się skupiać na wielokierunkowym zoptymalizowanym leczeniu wspomagającym, w tym: maksymalnej dopuszczalnej lub tolerowanej dawce dla blokady układu RAS (inhibitor konwertazy angiotensyny (ACEI) lub bloker receptora angiotensynowego (ARB)), kontroli ciśnienia tętniczego, minimalizacji ryzyka sercowo-naczyniowego, prowadzeniu zdrowego trybu życia (stosowanie się do zaleceń dietetycznych, niepalenie tytoniu, utrzymywanie właściwej masy ciała i podejmowanie aktywności fizycznej).

Odnalezione wytyczne wskazują na rozważenie 6-miesięcznej terapii glikokortykosteroidami (GKS) w określonych przypadkach (utrzymywanie się białkomoczu >0,75–1 g/d pomimo stosowania zoptymalizowanego leczenia wspomagającego przez ≥90 dni) lub udział w badaniu klinicznym. Analizowana technologia jest wymieniana jako jedna z obecnie badanych terapii.

### 3.3 Przegląd wcześniejszych ocen AOTMiT

Produkt leczniczy Kinpeygo nie był dotychczas przedmiotem oceny Agencji.

Wskazanie „nefropatia IgA” było przedmiotem oceny Agencji jako zbadanie zasadności refundacji produktów leczniczych zawierających substancję czynną mycophenolas mofetil oraz azathioprinum we wskazaniach innych niż ujęte w ChPL. Substancje czynne uzyskały pozytywną opinię Rady Przejrzystości we wskazaniach pozarejestacyjnych Opinie Rady Przejrzystości nr 41/2016, nr 138/2021 i 354/2018 dla azatiopryny dotyczącej stosowania tylko w populacji pediatrycznej (dzieci do 18 roku życia).

Szczegółowe informacje w tym zakresie zamieszczono w tabeli poniżej.

**Tabela 6. Wcześniejsze oceny Agencji dotyczące wskazania „nefropatia IgA”**

Opinie Rady Przejrzystości	
Opinia Rady Przejrzystości nr 170/2021 z dnia 15 listopada 2021 roku	<p>Rada Przejrzystości uważa za <b>zasadną</b> kontynuację refundacji leków zawierających substancję czynną <b>mycophenolas mofetil</b> we wskazaniach pozarejestacyjnych: steroidozależny zespół nerczycowy, steroidooporny zespół nerczycowy, cyklosporynozależny zespół nerczycowy, nefropatia toczniowa, zapalenie naczyń, <b>nefropatia IgA</b>, toczeń rumieniowaty układowy, twardzina układowa, stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek, neuropatia zapalna oraz miopatia zapalna.</p> <p><i>Uzasadnienie</i></p> <p>W badaniach dla wskazania zespół nerczycowy wskazano na porównywalną skuteczność mykofenolanu mofetylu (MMF) oraz innych stosowanych w tej chorobie leków immunosupresyjnych. Ze względu na różnice w profilu bezpieczeństwa, lek może być przydatny u niektórych pacjentów z zespołem nerczycowym.</p> <p>W nefropatii IgA MMF także może być alternatywą dla glikokortykosteroidów (GSK) lub może być stosowany, gdy choroba postępuje, pomimo leczenia GSK. Niektórzy zaczynają od stosowania MMF u chorych dużego ryzyka, w przypadku współwystępującego białkomoczu i krwinkomoczu. Jednoczesne stosowanie MMF może pozwolić na zmniejszenie dawki GSK.</p> <p>Podsumowując, odnalezione opracowania wtórne i pierwotne sugerują, że MMF jest terapią skuteczną i bezpieczną w leczeniu: zespołu nerczycowego, nefropatii IgA, zapalenia naczyń, nefropatii toczniowej, tocznia rumieniowatego układowego, twardziny układowej i stanu po przeszczepie narządów i tkanek.</p>
Opinia Rady Przejrzystości nr 343/2018 z dnia 20 grudnia 2018 roku	<p>Rada Przejrzystości uważa za <b>zasadną</b> kontynuację refundacji produktów leczniczych, zawierających substancję czynną <b>mycophenolas mofetil</b> we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego, tj.: steroidozależny zespół nerczycowy, steroidooporny zespół nerczycowy, cyklosporynozależny zespół nerczycowy, nefropatia toczniowa, zapalenie naczyń, <b>nefropatia IgA</b>, toczeń rumieniowaty układowy, twardzina układowa, stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek, neuropatia zapalna oraz miopatia zapalna.</p> <p><i>Uzasadnienie</i></p> <p>Mykofenolan mofetylu jest stosowany w praktyce klinicznej we wszystkich wymienionych wskazaniach. Zidentyfikowane nowe rekomendacje kliniczne odnosiły się jedynie do tocznia rumieniowatego układowego, twardziny układowej, miopatii zapalnej oraz zapalenia naczyń.</p> <p>W poprzednim raporcie (AOTMiT-OT-434-56/2015) zostały odnalezione pozytywne rekomendacje dotyczące steroidoopornego zespołu nerczycowego, steroidozależnego zespołu nerczycowego, tocznia rumieniowatego układowego, nefropatii toczniowej, nefropatii IgA, twardziny układowej, stanu po przeszczepieniu kończyny, rogówki, tkanek lub komórek, zapaleniu naczyń, neuropatii zapalnej i miopatii zapalnej.</p>
Opinia Rady Przejrzystości nr 31/2016 z dnia 25 stycznia 2016 roku	<p>Rada Przejrzystości uważa za <b>zasadne</b> objęcie refundacją produktów leczniczych, zawierających substancję czynną <b>mycophenolas mofetil</b>, we wskazaniach innych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, zgodnie z poniższą tabelą.</p> <p>Wskazanie: steroidozależny zespół nerczycowy; steroidooporny zespół nerczycowy; cyklosporynozależny zespół nerczycowy; nefropatia toczniowa; zapalenie naczyń; <b>nefropatia IgA</b>; toczeń rumieniowaty układowy; twardzina układowa; stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek; neuropatia zapalna; miopatia zapalna.</p> <p><i>Uzasadnienie</i></p> <p>Rada Przejrzystości w 2013 r. pozytywnie zaopiniowała finansowanie produktów leczniczych zawierających substancję czynną mykofenolan mofetylu w zakresie wyżej wymienionych wskazań pozarejestacyjnych, z wyjątkiem steroidoopornego zespołu nerczycowego. W większości wnioskowanych Opinia Rady Przejrzystości AOTMiT nr 31/2016 z dnia 25 stycznia 2016 r. 2 wskazań, zróżnicowanej sily dowody naukowe, opinia eksperta klinicznego oraz rekomendacje międzynarodowe, nadal wskazują na korzyści ze stosowania mykofenolanu mofetylu w przypadku nieskuteczności lub przeciwwskazań do stosowania innych leków immunosupresyjnych. Profil bezpieczeństwa leku jest</p>

<b>Opinie Rady Przejrzystości</b>	
	akceptowalny, jednak należy zachować szczególną ostrożność u dzieci ze względu na większą częstość zdarzeń niepożądanych oraz u kobiet w ciąży z powodu ryzyka wad wrodzonych płodu i poronień.
<b>Opinia Rady Przejrzystości nr 138/2021 z dnia 4 października 2021 roku</b>	<p>Rada Przejrzystości uważa za <b>zasadną</b> kontynuację refundacji leków zawierających substancję czynną azathioprinum we wskazaniach pozarejestacyjnych: • nieswoiste zapalenie jelit inne niż o podłożu autoimmunizacyjnym – u dzieci do 18 roku życia; • nefropatia IgA inna niż o podłożu autoimmunizacyjnym – u dzieci do 18 roku życia; • zapalenie naczyń inne niż o podłożu autoimmunizacyjnym – u dzieci do 18 roku życia.</p> <p><b>Uzasadnienie</b></p> <p>Niniejsza opinia jest kontynuacją pozytywnej Opinii Rady (nr 354/2018, z dnia 20 grudnia 2018 roku) w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych substancji czynnej azatiopryna we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego, tj.:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• nieswoiste zapalenie jelit inne niż o podłożu autoimmunizacyjnym - u dzieci do 18 roku życia;</li> <li>• nefropatia IgA inna niż o podłożu autoimmunizacyjnym - u dzieci do 18 roku życia;</li> <li>• zapalenie naczyń inne niż o podłożu autoimmunizacyjnym - u dzieci do 18 roku życia.</li> </ul> <p>W zakresie praktyki klinicznej w leczeniu: nefropatii IgA innej niż o podłożu autoimmunizacyjnym – u dzieci do 18 r.ż. oraz zapalenia naczyń innym niż o podłożu autoimmunizacyjnym – u dzieci do 18 r.ż., nie odnaleziono bardziej aktualnych wytycznych klinicznych niż dokumenty przedstawione w opracowaniu nr OT.4321.14.2018.</p>
<b>Opinia Rady Przejrzystości nr 354/2018 z dnia 20 grudnia 2018 roku</b>	<p>Rada Przejrzystości uważa za <b>zasadną</b> kontynuację refundacji produktów leczniczych, zawierających substancję czynną azathioprinum we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego, tj.: nieswoiste zapalenie jelit inne niż o podłożu autoimmunizacyjnym - u dzieci do 18 roku życia; nefropatia IgA inna niż o podłożu autoimmunizacyjnym - u dzieci do 18 roku życia; zapalenie naczyń inne niż o podłożu autoimmunizacyjnym - u dzieci do 18 roku życia.</p> <p><b>Uzasadnienie</b></p> <p>Stosowanie azatiopryny w 3 wymienionych wskazaniach pozostają zgodne z aktualnymi zaleceniami i praktyką kliniczną. Nowe rekomendacje z roku 2018 dotyczą tylko dzieci z nieswoistymi zapaleniami jelit, przede wszystkim w podtrzymywaniu remisji. W tym wskazaniu pojawiło się nowe badanie RCT w 2017 roku dotyczące oceny skuteczności i bezpieczeństwa nanocząstek metotretksatu u pacjentów pediatrycznych z nieswoistym zapaleniem jelit w porównaniu azatiopryną. W pozostałych 2 wskazaniach nie są dostępne nowe badania RCT, zatem podobnie jak w czasie wcześniejszej oceny dostępne dane naukowe są niskiej jakości. Wytyczne podkreślają zadawalające bezpieczeństwo terapii azatiopryną. Azatiopryna pozostaje lekiem skutecznym w tych 3 wskazaniach, co wspierają wyniki dostępnych przeglądów systematycznych i wytycznych dotyczących leczenia immunosupresyjnego.</p>
<b>Opinia Rady Przejrzystości nr 41/2016 z dnia 1 lutego 2016 roku</b>	<p>Rada Przejrzystości uważa za <b>zasadne</b> objęcie refundacją produktów leczniczych, zawierających substancję czynną azathioprinum, we wskazaniach innych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, zgodnie z poniższą tabelą.</p> <p>Wskazanie: nieswoiste zapalenie jelit inne niż o podłożu autoimmunizacyjnym - u dzieci do 18 roku życia; nefropatia IgA inna niż o podłożu autoimmunizacyjnym - u dzieci do 18 roku życia; zapalenie naczyń inne niż o podłożu autoimmunizacyjnym - u dzieci do 18 roku życia</p> <p><b>Uzasadnienie</b></p> <p>Dowody na skuteczność kliniczną azathioprinum (AZA) są niskiej jakości, ale często nie ma innej alternatywy w podtrzymującym leczeniu nieswoistych zapaleń jelit, nefropatii IgA i układowego zapalenia naczyń, zwłaszcza u dzieci.</p> <p>Azatiopryna może być też stosowana w podtrzymującym leczeniu niektórych pacjentów, np. z podostrą nefropatią IgA z półksiężycami w biopsji nerki. Na podstawie odnalezionych rekomendacji można stwierdzić, iż leczenie nefropatii IgA (IgAN) może obejmować leczenie immunosupresyjne (cyklofosfamid, azatiopryna, cyklosporyna), jednakże nie rekomenduje się stosowania kortykosteroidów w połączeniu z cyklofosfamidem lub azatiopryną u pacjentów z IgAN. Nie rekomenduje się również stosowania leczenia immunosupresyjnego u pacjentów z GFR&lt;30ml/min/1,73 m2 chyba, że występuje IgAN z półksiężycami z szybko pogarszającymi się funkcjami nerek.</p>

Źródła: [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/off/2021/ORP/U\\_51\\_304\\_15112021\\_o\\_170\\_mycophenolas\\_mofetil\\_off-label\\_cykl\\_zacz.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/off/2021/ORP/U_51_304_15112021_o_170_mycophenolas_mofetil_off-label_cykl_zacz.pdf),  
[https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/off/2021/ORP/U\\_45\\_263\\_04102021\\_o\\_138\\_azathioprinum\\_off\\_label\\_cykl\\_zacz.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/off/2021/ORP/U_45_263_04102021_o_138_azathioprinum_off_label_cykl_zacz.pdf),  
[https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/off/2018/ORP/U\\_48\\_490\\_181220\\_opinia\\_343\\_mycophenolas\\_mofetil\\_off-label\\_cykl.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/off/2018/ORP/U_48_490_181220_opinia_343_mycophenolas_mofetil_off-label_cykl.pdf),  
[https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/off/2018/ORP/U\\_48\\_501\\_181220\\_opinia\\_354\\_azathioprinum\\_off-label\\_cykl.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/off/2018/ORP/U_48_501_181220_opinia_354_azathioprinum_off-label_cykl.pdf),  
[https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2016/008/ORP/U\\_4\\_55\\_160201\\_opinia\\_41\\_azathioprinum\\_off\\_label.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/008/ORP/U_4_55_160201_opinia_41_azathioprinum_off_label.pdf),  
[https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2016/035/ORP/U\\_3\\_38\\_160125\\_opinia\\_31\\_mycophenolas\\_mofetil\\_off\\_label\\_zaczernion\\_e.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/035/ORP/U_3_38_160125_opinia_31_mycophenolas_mofetil_off_label_zaczernion_e.pdf)

### 3.4 Analiza dostępności opcji terapeutycznych w Polsce

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

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

#### 3.4.1. Przegląd opcji terapeutycznych finansowanych w Polsce w mechanizmach refundacyjnych

Opcje terapeutyczne stosowane w ocenianym wskazaniu stanowią:

- wg EPAR: przyjmowanie maksymalnych dawek leków zawierających inhibitory konwertazy angiotensyny (inhibitory ACE, ACEI) lub antagonistów receptora angiotensyny II (ARB)
- wg odnalezionych wytycznych klinicznych:
  - maksymalna dopuszczalna lub tolerowana dawka dla blokady układu RAS (inhibitor konwertazy angiotensyny (ACEI) lub bloker receptora angiotensynowego (ARB)),
  - rozważenie 6-miesięcznej terapii glikokortykosteroidami (GKS) w określonych przypadkach (utrzymywanie się białkomoczu  $>0,75-1$  g/d pomimo stosowania zoptymalizowanego leczenia wspomagającego przez  $\geq 90$  dni) lub udział w badaniu klinicznym.
- wg badań klinicznych włączonych do przeglądu systematycznego przyjmowanie maksymalnych dawek leków zawierających inhibitory konwertazy angiotensyny (inhibitory ACE, ACEI) lub antagonisty receptora angiotensyny II (ARB).

Spośród ww. opcji terapeutycznych wg Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 20 lutego 2023 r. w sprawie wykazu leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2023 r. we wskazaniu: nefropatia IgA refundowane są następujące substancje czynne:

- w refundacji aptecznej:
  - Mycophenolas mofetil:
    - CellCept, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 1 g/5 ml
    - CellCept, kaps. twarde, 250 mg
    - CellCept, tabl., 500 mg
    - Mycofit, kaps. twarde, 250 mg
    - Mycofit, tabl. powl., 500 mg
    - Mycophenolate mofetil Sandoz 250 mg kapsułki twarde, kaps. twarde, 250 mg
    - Mycophenolate mofetil Sandoz 500 mg tabletki powlekane, tabl. powl., 500 mg
    - Myfenax, kaps. twarde, 250 mg
    - Myfenax, tabl. powl., 500 mg
  - Azathioprinum: (wyłącznie dzieci do 18 roku życia)
    - Azathioprine VIS, tabl., 50 mg
    - Imuran, tabl. powl., 50 mg

#### 3.4.2. Uwagi dotyczące dostępności opcji terapeutycznych w Polsce.

Leki są objęte refundacją we wskazaniu pozarejestryjnym (wskazanie off-label).

#### PODSUMOWANIE:

Opcje terapeutyczne dostępne w Polsce nie są zalecane przez odnalezione wytyczne (KDIGO 2021, PTN 2020) w analizowanej populacji (mykofenolanu mofetylu nie zaleca się u chorych nienależących do populacji chińskiej).

Wystąpiono również o opinię do czterech ekspertów klinicznych. Otrzymano jedną odpowiedź, którą przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 7. Zestawienie opinii ankietowanych ekspertów klinicznych.**

Pytanie skierowane do eksperta klinicznego		Odpowiedź: <i>Prof. dr hab. n. med. Magdalena Joanna Durlik Konsultant Wojewódzki w dziedzinie nefrologii</i>				
Jaka jest liczebność populacji w Polsce, w której stosowana wnioskowana technologia medyczna byłaby stosowana po objęciu jej refundacją?	Obecna liczba chorych w Polsce	Dorośli w latach 2009-2014 zdiagnozowano 1330 nefropatii IgA na podstawie biopsji nerki				
	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Dorośli 0,65/100 000 pacjentów na rok, czyli rocznie można się spodziewać 247 nowych przypadków nefropatii IgA				
	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana	Dorośli Okolo 30%, czyli okolo 30 pacjentów rocznie				
	Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi	Perkowska-Ptasinska A, Bartczak A, Wagrowska-Danilewicz M, Halon A, Okon K, Wozniak A, Danilewicz M, Karkoszka H, Marszalek A, Kowalewska J, Mroz A, Korolczuk A, Oko A, Debska-Slizien A, Naumnik B, Hruby Z, Klinger M, Ciechanowski K, Myslak M, Sulowicz W, Rydzewski A, Wiecek A, Manitus J, Gregorczyk T, Niemczyk S, Nowicki M, Gellert R, Stompor , Wieliczko M, Marczewski K, Paczek L, Rostkowska O, DeborskaMaterkowska D, Bogdanowicz G, Miłkowski A, Durlik M; Polish Society of Nephrology. Clinicopathologic correlations of renal pathology in the adult population of Poland. Nephrol Dial Transplant. 2017 Apr 1;32(suppl_2):ii209-ii218. doi:10.1093/ndt/gfw365. PMID:28339709.				
Technologie opcjonalne, aktualnie stosowano we wnioskowanym wskazaniu oraz odsetek pacjentów je stosujących?	Aktualnie stosowane technologie medyczne	Odsetek pacjentów stosujących		Technologia		Krótkie uzasadnienie i/albo odpowiednie referencje bibliograficzne
		aktualnie	w przypadku objęcia refundacją	najtańsza	najskuteczniejsza	
	Glikokortykosteroidy wg. schematu Pozzi	80%	30%	x		KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for The Management of Glomerular Diseases, Kidney International (2021) 1 00, SI-S276
Nefroprotekcja ACEi lub ARB	100%	100%	x		KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for The Management of Glomerular Diseases, Kidney International (2021) 1 00, SI-S276	
Jakie schematy leczenia ogólnoustrojowego stosowane są obecnie w warunkach polskich?	<p>Wszyscy pacjenci z białkomoczem &gt;0,5 g/d powinni otrzymywać ACEi lub ARB bez względu na obecność lub nie nadciśnienia tętniczego.</p> <p>Pacjenci wysokiego ryzyka progresji mimo 6-miesięcznego leczenia ACEi/ARB (utrzymujący się białkomocz 0,75-1,0 g/d) powinni otrzymać 6-miesięczną terapię GS. Najczęściej stosowane są dwa schematy leczenia GS oparte na wynikach przeprowadzonych badań randomizowanych:</p> <p>Schemat wg. Pozzi C.: Pulsy metylprednisolonu 1,0 g przez 3 dni w 1, 3, 5 miesiącu (łącznie 9,0 g MP) oraz doustnie prednizon 0,5mg/kg mc co drugi dzień przez 6 miesięcy. W Polsce stosowany jest schemat wg. Pozzi.</p> <p>Schemat wg. Manno C.: Doustny prednizon przez 6 miesięcy początkowo 0,8-1 mg/kg mc przez 2 miesiące następnie redukcja 0 0,2 mg/kg/d co miesiąc przez kolejne 4 miesiące.</p> <p>W rzadkich przypadkach gwałtownie postępujące kzn z tworzeniem półksiężyców zaleca się leczenie analogiczne do terapii zapalenia naczyń z ANCA- GS w skojarzeniu z cyklofosfamidem.</p>					

Jakie widzą Państwo problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia?	Nieskuteczność leczenia, powikłania leczenia glikokortykosteroidami.
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii?	Stosowanie leku Kinpeygo jest ograniczone do pacjentów z ryzykiem szybkiego pogorszenia czynności nerek. Ponadto zyskać mogą pacjenci z powikłaniami leczenia klasycznymi GS- cukrzyca, osteoporoza, wysokie ryzyko-sercowo-naczyniowe, zespół metaboliczny, choroba wrzodowa żołądka i dwunastnicy.
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które nie skorzystają ze stosowania ocenianej technologii?	Nie skorzystają pacjenci z mniej zaawansowaną chorobą, w badaniu III fazy wykazano, że lek jest mniej skuteczny w mniej zaawansowanej chorobie.
Inne uwagi	<p>Budezonid o przedłużonym uwalnianiu jest doustnym glikokortykosteroidem, który uwalnia się w końcowym odcinku jelita krętego a jego mała biodostępność, wynikająca z efektu prawie 90-procentowego pierwszego przejścia przez wątrobę z wytworzeniem nieaktywnych lub mało aktywnych metabolitów, minimalizuje ogólnoustrojowe działania niepożądane typowe dla GS. Oddziałuje docelowo na MALT (mucosal associated lymphoid tissue). Ponieważ uważa się, że istnieje związek pomiędzy układem immunologicznym błon śluzowych i IgAN lokalna immunosupresja, celowana na jelitowy MALT reprezentuje nową strategię leczenia IgAN. Zakończyło się badanie kliniczne fazy Ib o akronimie NEFIGAN, wykazano redukcję białkomoczu w 12 miesięcznej obserwacji, potwierdzające rolę osi jelito- nerki w rozwoju nefropatii IgA. Część A badania III fazy, u 199 pacjentów leczonych produktem Kinpeygo w dawce 16 mg raz na dobę wykazano statystycznie istotną i znaczącą klinicznie redukcję wskaźnika UPCR o 27% w porównaniu z placebo w całej badanej grupie pacjentów po 9 miesiącach leczenia. Obserwowano także mniejszy ubytek filtracji kłębuszkowej w porównaniu z placebo. NeflgArd (NCT03643965).</p> <p>Dane kliniczne i histologiczne w momencie biopsji mogą służyć do oceny ryzyka progresji z zastosowaniem International IgAN Prediction Tool, jednak International IgAN Prediction Tool nie może służyć do oceny wpływu stosowanych schematów leczenia na progresję IgAN. International IgAN Prediction Tool obejmuje informacje dotyczące rasy, skali MEST-C, stosowania ACEi lub ARB, stosowania immunosupresji przed biopsją, w momencie biopsji: eGFR, skurczowe ciśnienie tętnicze, rozkurczowe ciśnienie tętnicze, białkomocz dobowy i wiek.</p> <p>Dane światowe wskazują na większą częstość nefropatii 2.511 na rok (McGrogan A. Franssen C'FM, de Vries CS. The incidence of primary glomerulonephritis worldwide: A systematic review of the literature. Nephrol Dial Transplant.). Prawdopodobnie w Polsce wykonuje się mniej biopsji nerek. Zapadalność szacowana jest tylko na podstawie pacjentów, którzy mają rozpoznane histopatologiczne nefropatii IgA.</p>

### 3.5 Podsumowanie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

Obecnie nie ma zatwierdzonych produktów leczniczych do leczenia pacjentów z pierwotną nefropatią IgA. W wytycznych KDIGO 2021 zawarto zalecenia dotyczące leczenia wspomagającego.

Standard opieki obejmuje terapię wspomagającą, która koncentruje się na obniżeniu białkomoczu i optymalnej kontroli ciśnienia krwi poprzez maksymalne tolerowane dawki leków hamujących układ RAS, w połączeniu z dietą o niskiej zawartości sodu (KDIGO 2021, PTN 2020). Dla pacjentów z nieustępującym białkomoczem >1 g/dobę, podstawą terapii jest rygorystyczna kontrola ciśnienia krwi za pomocą ACEi i/lub ARB [terapia inhibitorami RAS] w celu osiągnięcia ciśnienia krwi o wartości <130/80 mm Hg.

Jeśli białkomocz utrzymuje się pomimo optymalnego hamowania RAS za pomocą ACEi/ARB, pacjenci są narażeni na ryzyko progresji do końcowego stadium przewlekłej choroby nerek (schyłkowej niewydolności nerek). Nie ma dalszych zalecanych metod leczenia, a dostępne opcje postępowania ograniczają się do rozważenia 6-miesięcznego cyklu leczenia ogólnoustrojowego dużymi dawkami glikokortykosteroidów (GKS).

Sugeruje się inne leki immunosupresyjne poza GKS, takie jak cyklofosfamid tylko w określonych sytuacjach, np. w przypadku nefropatii IgA z półksiężycami, gdy czynność nerek szybko się pogarsza.

Wytyczne KDIGO 2021 sugerują, że mykofenolan mofetylu nie powinien być stosowany u pacjentów z IgAN ze względu na niejednorodność wyników i potencjalne skutki uboczne.

Biorąc pod uwagę brak zatwierdzonych terapii, poważne działania niepożądane związane z ogólnoustrojowym stosowaniem glikokortykosteroidów i możliwość progresji choroby do schyłkowej niewydolności nerek, a także pojawienia się konieczności korzystania z dializ i transplantacji nerki to istnieje niezaspokojona potrzeba zdrowotna wymagająca skutecznego i bezpiecznego leczenia, szczególnie wśród pacjentów z uporczywym białkomoczem pomimo stosowanego leczenia.

### 3.6 Horizon scanning

W wyniku przeszukania bazy Biomedtracker odnaleziono 4 substancje we wskazaniu: nefropatia IgA. W tabeli poniżej przedstawiono przegląd badań.

**Tabela 8. Trwające/zakończone badania kliniczne dotyczące terapii w populacji pacjentów z nefropatią IgA.**

Nazwa badania	Lek	Faza	Aktualny status badania	Data rozpoczęcia	Data zakończenia	Liczba pacjentów	Źródło informacji
Phase III - BRILLIANT-SC (IgA Nephropathy)	Blis bimod	III	wycofane	01.2014	07.2015	0	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02052219">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02052219</a>
Phase II - BRIGHT-SC (IgA Nephropathy)	Blis bimod	II	zakończone	06.2013	30.06.2017	58	<a href="http://clinicaltrials.gov/show/NCT02062684">http://clinicaltrials.gov/show/NCT02062684</a>
Phase II - IgA Nephropathy	SHP652	II	wycofane	31.12.2015		0	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02605525">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02605525</a>
Study of Sparsentan Treatment in Pediatrics With Proteinuric Glomerular Diseases (EPPIK)	Sparsentan	II	rekrutacja				<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05003986">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05003986</a>
A Study of the Safety and Activity of Sparsentan for the Treatment of Incident Patients With Immunoglobulin A Nephropathy (SPARTAN)	Sparsentan	II	rekrutacja				<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04663204">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04663204</a>
Safety and Efficacy Study of Fostamatinib to Treat Immunoglobulin A (IgA) Nephropathy	Tavalisse (fostamatinib)	II	zakończone	10.2014	12.11.2018	76	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02112838">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02112838</a>
Open Label Study of Fostamatinib in the Treatment of IgA Nephropathy	Tavalisse (fostamatinib)	II	wycofane	09.2015		0	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02433236">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02433236</a>

**Tabela 9. Substancje lecznicze badane w populacjach pacjentów z nefropatią IgA.**

Nazwa produktu leczniczego	Wiodący podmiot w badaniach klinicznych/ Podmiot odpowiedzialny	Faza badania/ etap	Prawdopodobieństwo zatwierdzenia (LoA) określone w bazie Biomedtracker na dzień wyszukiwania	Prawdopodobieństwo zatwierdzenia QLS (POA) w określone w bazie Biomedtracker na dzień wyszukiwania	Data zatwierdzenia/ Planowana data zatwierdzenia
Filspari	Travere Therapeutics, Inc.	Dopuszczony do obrotu	100%	100%	02/2023



Nazwa produktu leczniczego	Wiodący podmiot w badaniach klinicznych/ Podmiot odpowiedzialny	Faza badania/ etap	Prawdopodobieństwo zatwierdzenia (LoA) określone w bazie Biomedtracker na dzień wyszukiwania	Prawdopodobieństwo zatwierdzenia QLS (POA) w określone w bazie Biomedtracker na dzień wyszukiwania	Data zatwierdzenia/ Planowana data zatwierdzenia
Tarpeyo	Calliditas Therapeutics AB	Dopuszczony do obrotu	100%	100%	12/2021
HR-19042	Jiangsu Hengrui Medicine Co., Ltd.	Rozwój poza USA	N/A		N/A
KP-104	Kira Pharmaceuticals	Rozwój poza USA	N/A		N/A
VM507	Helixmith Co., Ltd.	Rozwój poza USA	N/A		N/A
TAK-079	Takeda Pharmaceutical Co. Ltd.	I	10%		N/A
BION-1301	Aduro Biotech, Inc.	I/II	18%	16%	N/A
Atacicept	Vera Therapeutics, Inc.	II	17%	16%	N/A
Cemdisiran	Alnylam Pharmaceuticals Inc.	II	16%	28%	N/A
DM199	DiaMedica Therapeutics Inc.	II	15%	7%	N/A
Felzartamab	Human Immunology Biosciences, Inc.	II	15%	7%	N/A
IONIS-FB-LRx	Roche Holding AG	II	18%	28%	N/A
Syfovre	Apellis Pharmaceuticals, Inc.	II	15%	28%	N/A
Telitacicept	Rongchang Pharmaceuticals, Ltd.	II	15%	7%	N/A
Ultomiris	AstraZeneca PLC	II	15%	8%	N/A
Vemircopan	AstraZeneca PLC	II	15%	13%	N/A
Atrasentan	Chinook Therapeutics, Inc.	III	46%	57%	N/A
Iptacopan	Novartis AG	III	44%	73%	N/A
Narsoplimab	Omeros Corporation	III	39%	29%	N/A
VIS649	Otsuka Holdings Co., Ltd.	III	43%	50%	N/A
AP-302	Alembic Pharmaceuticals	IND	N/A		N/A
Tegoprotubart	Eledon Pharmaceuticals, Inc.	IND	N/A		N/A
CellCept	Roche Holding AG	Zainicjowane przez badacza	N/A		N/A
H.P. Acthar Gel	Mallinckrodt plc	Zainicjowane przez badacza	N/A		N/A
Rapamune	Pfizer Inc.	Zainicjowane przez badacza	N/A		N/A
Rituxan	Roche Holding AG	Zainicjowane przez badacza	N/A		N/A
Velcade	Takeda Pharmaceutical Co. Ltd.	Zainicjowane przez badacza	N/A		N/A
AB-001 (AKSO)	AKSO Biopharmaceutical, Inc.	Przedkliniczna	N/A		N/A
ImmTOR + IgA protease	Selecta Biosciences, Inc.	Przedkliniczna	N/A		N/A
Altace	Pfizer Inc.	Zawieszono/wstrzymane	N/A		N/A
ANG-3070	Angion Biomedica Corp.	Zawieszono/wstrzymane	N/A		N/A
Astagraf XL	Astellas Pharma, Inc.	Zawieszono/wstrzymane	N/A		N/A

Nazwa produktu leczniczego	Wiodący podmiot w badaniach klinicznych/ Podmiot odpowiedzialny	Faza badania/ etap	Prawdopodobieństwo zatwierdzenia (LoA) określone w bazie Biomedtracker na dzień wyszukiwania	Prawdopodobieństwo zatwierdzenia QLS (POA) w określone w bazie Biomedtracker na dzień wyszukiwania	Data zatwierdzenia/ Planowana data zatwierdzenia
AVB-500	Aravive, Inc.	Zawieszono/wstrzymane	N/A		N/A
BCX9930	BioCryst Pharmaceuticals, Inc.	Zawieszono/wstrzymane	N/A		N/A
Blisibimod	Anthera Pharmaceuticals, Inc.	Zawieszono/wstrzymane	N/A		N/A
BMN 185	BioMarin Pharmaceutical Inc.	Zawieszono/wstrzymane	N/A		N/A
Lovaza	GSK plc	Zawieszono/wstrzymane	N/A		N/A
OPLCCL2LPM	Osprey Pharmaceuticals USA Inc.	Zawieszono/wstrzymane	N/A		N/A
SHP652	Takeda Pharmaceutical Co. Ltd.	Zawieszono/wstrzymane	N/A		N/A
Tavalisse	Rigel Pharmaceuticals, Inc.	Zawieszono/wstrzymane	N/A		N/A
Tavneos	Amgen, Inc.	Zawieszono/wstrzymane	N/A		N/A

Źródło: Opracowanie własne. Prawdopodobieństwo zatwierdzenia (LoA) - prawdopodobieństwo przyznania dopuszczenia do obrotu) oszacowana wg analityków platformy Biomedtracker.

## **4 WIELKOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ**

### **4.1 Szacowanie wielkości populacji**

#### *4.1.1. Opis metodyki*

Zdaniem Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie nefrologii prof. dr hab. n. med. Magdaleny Joanny Durlik, liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce wynosi 0,65 na 100 tys., czyli ok. 247 nowych przypadków nefropatii IgA. Ekspert wskazuje, że odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana to ok. 30% chorych, czyli ok. 80 pacjentów rocznie.

Jako wariant minimalny i maksymalny częstości występowania choroby przyjęto dane podane w Choroby rzadkie 2020, tj. 0,5-2,5 na 100 tys.. Liczbę ludności Polski do oszacowań oparto na podstawie spisu powszechnego GUS z 2021 r. (dostęp 28.02.2023 r.). Na tej podstawie obliczono, że liczba nowych przypadków w Polsce mogłaby wynieść od ok. 190 do 948 osób rocznie. Założenia dla tych wariantów należy traktować z ostrożnością, mając na względzie, że jest to oszacowany teoretyczny wskaźnik oczekiwanej częstości występowania dla populacji Europy i USA. Mając na uwadze opinię eksperta, ocenianą technologię zastosowano by u ok. 57-285 pacjentów rocznie.

Zgodnie z ChPL produkt Kinpeygo podaje się jeden cykl leczenia, w związku z czym przyjęto, iż nie będzie następować kumulacja liczby osób leczonych. Należy mieć na uwadze, że można rozważyć wznowienie leczenia według uznania lekarza prowadzącego, jednakże bezpieczeństwo stosowania ani skuteczność terapii z zastosowaniem kolejnych cykli leczenia produktem Kinpeygo nie została określona.

#### *4.1.2. Wyniki oszacowań*

Nowe przypadki rocznie: 274 (190-948)

Liczba osób leczonych rocznie: 80 (190-948)

Szacowana docelowa populacja wynosi w skali roku: 80 (57-285)

Szacowana populacja w pierwszym roku: 80 (57-285)

Szacowana populacja w drugim roku: 80 (57-285)

### **4.2 Podsumowanie szacowania populacji**

Wielkość populacji w wariancie prawdopodobnym oszacowano na podstawie opinii eksperta opartej o polskie dane literaturowe, natomiast dla wariantów skrajnych wskaźniki chorobowości przyjęto na podstawie Choroby rzadkie 2020.

Liczbę nowych przypadków w Polsce rocznie w wariancie prawdopodobnym oszacowano na 274 osoby (min: 190, max: 948 osób). Przyjęto, że 30% pacjentów będzie stosowało Kinpeygo. Oceniana technologia byłaby więc stosowana u ok. 80 osób rocznie (min: 57, max: 285 osób). Przyjęto, że nie wystąpi zjawisko kumulacji pacjentów.

Należy mieć na względzie ograniczenia dotyczące przyjętych założeń.

## 5 JAKOŚĆ DOWODÓW NAUKOWYCH

### 5.1 Wyszukiwanie dowodów naukowych

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności i/lub bezpieczeństwa budezonidu we wskazaniu: leczenie pierwotnej nefropatii IgA (IgAN) u osób dorosłych, u których istnieje ryzyko szybkiej progresji choroby, a stosunek stężenia białka do kreatyniny w moczu (UPCR) wynosi  $\geq 1,5$  g/gram, przeprowadzono przegląd następujących medycznych baz informacji Medline (przez PubMed), Embase (przez Ovid) oraz Cochrane Library. Przeszukania źródeł informacji dokonano w dniu 01.02.2023 roku. Zastosowana w bazie strategia wyszukiwania została przedstawiona w załączniku 1 (11.1). Struktura zastosowanych kwerend była dostosowana do ocenianego problemu decyzyjnego. Posługiwano się słowami kluczowymi ograniczającymi wyniki wyszukiwania względem populacji i interwencji, łącząc kwerendy odpowiednimi operatorami logicznymi Boole'a. Wyników wyszukiwania nie ograniczono względem komparatorów i ocenianych punktów końcowych. Prace prowadzono dwuetapowo, najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji.

Tabela 10. Kryteria włączenia publikacji do analizy

	Kryterium włączenia badań	Kryterium wyłączenia badań
Populacja	leczenie pierwotnej nefropatii IgA (IgAN) u osób dorosłych, u których istnieje ryzyko szybkiej progresji choroby, a stosunek stężenia białka do kreatyniny w moczu (UPCR) wynosi $\geq 1,5$ g/gram	populacja inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia
Interwencja	budezonid	niezgodna z tą wskazaną w kryteriach włączenia
Komparator	bez ograniczeń	
Punkty końcowe	bez ograniczeń	
Typ badań	poszukiwano doniesień o najwyższym poziomie wiarygodności	
Inne	publ kacje w języku polskim i angielskim, badania dotyczące ludzi	publikacje w innych językach, publikacje bez abstraktów, doniesienia konferencyjne, badania przeprowadzone na zwierzętach lub <i>in vitro</i>

### 5.2 Opis badań

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono 96 publikacji spełniających kryteria wyszukiwania. Na podstawie abstraktów stwierdzono, że kryteria włączenia do przeglądu spełniają 2 publikacje. Publikacje te opisują wyniki badań klinicznych, będących badaniami rejestracyjnymi ocenianej technologii.

Do przeglądu systematycznego włączono 2 pierwotne badania z randomizacją. Charakterystykę badań włączonych do przeglądu systematycznego przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 11. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencja / Komparator	Punkty końcowe
<p>Nefigard NCT03643965, Nef-301  (Barratt 2022)</p> <p><u>Źródło</u> <u>finansowania:</u> Calliditas Therapeutics AB</p>	<p>Wieloośrodkowe (112 ośrodków), międzynarodowe (20 krajów w tym Belgia, Francja, Niemcy, Polska, Wielka Brytania, Włochy), badanie III fazy z randomizacją (RCT), w układzie grup równoległych (badanie dwuramienne):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zaślepienie: podwójnie zaślepienie</li> <li>• typ hipotezy: superiority;</li> <li>• okres obserwacji:</li> </ul> <p>Część A faza leczenia: 9 mies. faza follow-up: 3 mies.</p> <p>Część B faza follow-up: 12 mies.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• interwencje:</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Nefecon 16 mg (budezonid o zmodyfikowanym uwalnianiu)</li> <li>- placebo</li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wiek <math>\geq</math> 18 lat.</li> <li>• Potwierdzona biopsją nerki nefropatia IgA</li> <li>• Przyjmowanie stałych dawek inhbitorów RAS (ACEI i/lub ARB) w maksymalnej dozwolonej dawce lub maksymalnej tolerowanej dawce (MTD) zgodnie z wytycznymi KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) z 2012 r.</li> <li>• Stosunek stężenia białka do kreatyniny w moczu <math>\geq</math>1 g/24 godz.</li> <li>• eGFR <math>\geq</math>35 ml/min na 1,73 m<sup>2</sup> i <math>\leq</math>90 ml/min na 1,73 m<sup>2</sup> wg CKD-EPI (ang. Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration)</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Choroby ogólnoustrojowe, które mogą powodować odkładanie się mezangialnych IgA.</li> <li>• Pacjenci po przeszczepie nerki.</li> <li>• Ostre lub przewlekłe choroby zakaźne, w tym zapalenie wątroby, gruźlica, ludzki wirusem niedoboru odporności (HIV) i przewlekłe zakażenia dróg moczowych.</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów</u> Nefecon: 97 Placebo: 102</p>	<p>Interwencja: Nefecon 16 mg (budezonid o zmodyfikowanym uwalnianiu) Grupa A: Nefecon 16 mg przez 9 mies.</p> <p>Komparator: placebo Grupa B: placebo przez 9 mies.</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zmiana w białkomoczu, mierzona jako stosunek stężenia białka do kreatyniny w moczu (UPCR) po 9 miesiącach</li> <li>• Czynność nerek mierzona jako szacowany wskaźnik przesączania kłębuszkowego (eGFR)</li> </ul> <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (TEAE)</li> <li>• Czynność nerek mierzona jako eGFR przy użyciu wzoru CKD-EPI</li> </ul>

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencja / Komparator	Punkty końcowe
<p>Nefigan NCT01738035, Nef-202 EudraCT nr 2012-001923-11  (Fellström 2017) <u>Źródło</u> <u>finansowania:</u> <i>Calliditas Therapeutics AB</i></p>	<p>Wieloośrodkowe (62 ośrodki), międzynarodowe (10 krajów w tym Belgia, Czechy, Hiszpania, Niemcy, Wielka Brytania, Włochy), badanie fazy IIb z randomizacją (RCT), w układzie grup równoległych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zaślepienie: podwójnie zaślepienie</li> <li>• typ hipotezy: superiority;</li> <li>• okres obserwacji: faza leczenia: 9 mies. faza follow-up: 3 mies..</li> <li>• interwencje: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Nefecon 8 mg (budezonid o zmodyfikowanym uwalnianiu)</li> <li>- Nefecon 16 mg (budezonid o zmodyfikowanym uwalnianiu)</li> <li>- placebo</li> </ul> </li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wiek <math>\geq 18</math> lat.</li> <li>• Potwierdzona biopsją nerki nefropatia IgA</li> <li>• Przyjmowanie stałych dawek inhibitorów RAS (ACEI i/lub ARB) w maksymalnej dozwolonej dawce lub maksymalnej tolerowanej dawce (MTD) zgodnie z wytycznymi KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) z 2012 r.</li> <li>• Stosunek stężenia białka do kreatyniny w moczu <math>\geq 0.5</math> g/g lub białko w moczu <math>\geq 0,75</math> g/24 godz.</li> <li>• Oszacowany GFR (wzór CKD-EPI) lub zmierzony GFR <math>\geq 50</math> ml/min na <math>1,73</math> m<sup>2</sup> lub <math>\geq 45</math> ml/min na <math>1,73</math> m<sup>2</sup> u pacjentów stosujących maksymalną zalecaną lub maksymalną tolerowaną dawkę ACEI i/lub ARB</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wtórna nefropatia IgA określone przez lekarza prowadzącego (np. pacjenci z płamicą Henocha-Schönleina i chorzy z alkoholową marskością wątroby).</li> <li>• Pacjenci po przeszczepie nerki.</li> <li>• Ciężkie zaburzenia żołądkowo-jelitowe (w tym choroba wrzodowa i nieswoiste zapalenie jelit).</li> <li>• Pacjenci obecnie leczeni ogólnoustrojowymi lekami immunosupresyjnymi lub kortykosteroidami o działaniu ogólnoustrojowym (z wyłączeniem steroidów stosowanych miejscowo lub donosowo).</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów</u> Budezonid 8 mg: 51 Budezonid 16 mg: 48 Placebo: 50</p>	<p>Interwencja: Nefecon (budezonid o zmodyfikowanym uwalnianiu) Grupa A: Nefecon 8 mg przez 9 mies. Grupa B: Nefecon 16 mg przez 9 mies.</p> <p>Komparator: placebo Grupa C: placebo przez 9 mies.</p> <p>Wszyscy pacjenci będą otrzymywać maksymalną zalecaną dawkę dobową ACEI i/lub ARB (lub maksymalną tolerowaną dawkę nieprzekraczającą maksymalnej zalecanej dawki dobowej) przez cały okres leczenia i fazy kontrolne.</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zmiana stosunku stężenia białka do kreatyniny w moczu w porównaniu do wartości początkowej</li> </ul> <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zmiana stosunku stężenia albuminy do kreatyniny w porównaniu do wartości początkowej</li> <li>• Zmiana w 24-godz. albuminurii w porównaniu do wartości początkowej</li> <li>• Zmiana GFR w porównaniu do wartości początkowej</li> </ul>

### 5.3 Dodatkowe informacje o trwających/zakończonych badaniach klinicznych dotyczących ocenianej technologii

Tabela 12. Trwające badania kliniczne dotyczące ocenianej technologii.

Nazwa badania	Lek	Faza	Aktualny status badania	Data rozpoczęcia	Data zakończenia	Liczba pacjentów	Źródło informacji
Efficacy and Safety of Nefecon in Patients With Primary IgA (Immunoglobulin A) Nephropathy (Nefigard)	Kinpegyo /Tarpeyo	III	W trakcie	05.09.2018		365	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03643965">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03643965</a>
Efficacy and Safety in Patients With Primary IgA Nephropathy Who Have Completed Study Nef-301 (Nefigard-OLE)	Kinpegyo /Tarpeyo	III	Rekrutacja uczestników	14.11.2020	31.05.2024	250	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04541043">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04541043</a>

#### PODSUMOWANIE

W wyniku wyszukiwania trwających badań klinicznych oceniających substancję czynną budezonid we wskazaniu: leczenie pierwotnej nefropatii IgA (IgAN) u osób dorosłych, u których istnieje ryzyko szybkiej progresji choroby, a stosunek stężenia białka do kreatyniny w moczu (UPCR) wynosi  $\geq 1,5$  g/gram; w rejestrze National Institutes of Health – [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov), odnaleziono 2 badania - badanie rejestracyjne Nefigard oraz Nefigard-OLE, będące przedłużeniem badania Nefigard, w którym wszyscy pacjenci otrzymają 9 mies. terapię budezonidem. Badanie Nefigard jest prowadzone również w Polsce.

## 5.4 Ocena jakości badań

### 5.4.1. Ocena jakości badań wg Risk of Bias Tool 2.0 The Cochrane Collaboration/NICE

Wiarygodność badań włączonych do analizy oceniono z zastosowaniem narzędzia z Risk of bias Tool 2.0 w przypadku badań RCT lub z wykorzystaniem skali NICE w przypadku badań jednoramiennych.

Poniżej przedstawiono ocenę jakości badań uwzględnionych w przeglądzie.

**Tabela 13. Ocena jakości badania rejestracyjnego Nefigard wg Cochrane RoB 2**

Oceniana domena	Ryzyko
1. Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	niskie
2. Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)	niskie
3. Brakujące dane o wynikach	pewne zastrzeżenia
4. Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	niskie
5. Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	niskie
6. Ogólne ryzyko błędu	pewne zastrzeżenia

Źródło: Opracowanie własne.

**Tabela 14. Ocena jakości badania rejestracyjnego Nefigan wg Cochrane RoB 2**

Oceniana domena	Ryzyko
1. Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	niskie
2. Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)	pewne zastrzeżenia
3. Brakujące dane o wynikach	wysokie
4. Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	niskie
5. Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	niskie
6. Ogólne ryzyko błędu	wysokie

Źródło: Opracowanie własne.

### PODSUMOWANIE

Przeprowadzono ocenę jakości badań z wykorzystaniem narzędzia Cochrane RoB 2 dla badań randomizowanych (RCT). W badaniu Nefigard ryzyko błędu systematycznego w większości domen określono jako niskie, a ogólne jako „pewne zastrzeżenia”. W domenie „Brakujące dane o wynikach” występują „pewne zastrzeżenia” w wyniku utraty pacjentów z powodu zdarzeń niepożądanych, które były częstsze w grupie otrzymującej budezonid.

W badaniu Nefigan ogólne ryzyko błędu systematycznego określono jako wysokie, ze względu na „pewne zastrzeżenia” w domenie „Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji” oraz wysokie ryzyko błędu w domenie „Brakujące dane o wynikach” w wyniku utraty pacjentów z powodu zdarzeń niepożądanych, które były częstsze w grupie otrzymującej wyższą dawkę budezonidu.

### 5.4.2. Opis komparatora

W ocenianych badaniach rejestracyjnych jako komparator przyjęto placebo podawane w identycznych kapsułkach, jak interwencja.

Wszyscy pacjenci przyjmowali leki blokujące układ renina–angiotensyna–aldosteron (RAS) - inhibitor konwertazy angiotensyny (ACEI) lub bloker receptora angiotensynowego (ARB).

### 5.4.3. Opis punktów końcowych

Punkty końcowe odnoszące się do:

- Śmiertelności:
  - Przeżycie całkowite - brak punktów końcowych odnoszących się do przeżycia
- Jakości życia - brak punktów końcowych odnoszących się do jakości życia;
- Wyleczenia - brak punktów końcowych odnoszących się do wyleczenia;
- Inne punkty końcowe (wybrane):



- stosunku stężenia białka do kreatyniny w moczu (UPCR)
- wskaźnik przesączania kłębuszkowego (eGFR)
- stosunku stężenia albuminy do kreatyniny w moczu (UACR)
- **Bezpieczeństwa:**
  - częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (TEAE)

#### 5.4.4. Ocena innych elementów jakości badania

- Brak długoterminowych wyników (powyżej 12 mies.) dla skuteczności i bezpieczeństwa terapii.
- Badanie Nefigard jest aktualnie prowadzone, a dostępne wyniki dotyczą części A badania obejmującą fazę leczenia.

#### 5.4.5. Ograniczenia badania wynikające z metodyki badania

- Badanie Nefigan to badanie II fazy.
- Niewielka liczebność badanych grup (48-102 pacjentów).
- Nie zbierano danych o jakości życia pacjentów.
- Krótki okres obserwacji nie pozwalający w pełni ocenić profilu bezpieczeństwa terapii.

#### 5.4.6. Ograniczenia danych do modelowania wynikające z badania

- W badaniach komparatorem jest placebo.
- Brak danych oceniających jakość życia pacjentów z nefropatią IgA po zastosowaniu budezonidu.
- Krótki okres trwania obserwacji.
- Badanie Nefigan jest badaniem II fazy.

## 5.5 Podsumowanie jakości materiału dowodowego

Zidentyfikowano 2 badania rejestracyjne dla produktu Kinpeygo do stosowania w leczeniu pierwotnej nefropatii IgA (IgAN) u osób dorosłych, u których istnieje ryzyko szybkiej progresji choroby, a stosunek stężenia białka do kreatyniny w moczu (UPCR) wynosi  $\geq 1,5$  g/gram. Są to wieloośrodkowe podwójnie zaślepienie badania kliniczne fazy II i III.

Skuteczność leczenia oceniano na podstawie m.in. zmiany stosunku stężenia białka do kreatyniny w moczu (UPCR), wskaźnika przesączania kłębuszkowego (eGFR), zmiany stosunku stężenia białka do kreatyniny w moczu (UACR).

Jakość badań oceniono na podstawie skali Cochrane RoB 2.0. Zidentyfikowano wysokie ogólne ryzyko błędu systematycznego w badaniu Nefigan, w wyniku utraty pacjentów z powodu zdarzeń niepożądanych, które były częstsze w grupie otrzymującej wyższą dawkę budezonidu. „Pewne zastrzeżenia” przypisano ogólnemu ryzyku błędu systematycznego w badaniu Nefigard, w wyniku utraty pacjentów z powodu zdarzeń niepożądanych, które były częstsze w grupie otrzymującej budezonid.

Głównym ograniczeniem był fakt krótkiego okresu trwania obserwacji, co przekłada się na brak długoterminowej oceny profilu bezpieczeństwa i skuteczności terapii.

Wymienione ograniczenia w znacznym stopniu mogą wpływać na niepewności oszacowań niniejszego opracowania.

## 6 OCENA SIŁY INTERWENCJI

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki badań włączonych do przeglądu.

### 6.1 Ocena skuteczności klinicznej

#### Badanie Nefigard Część A (Nef-301)

Pacjenci przyjmowali leki blokujące układ renina–angiotensyna–aldosteron (RAS, ang. Renin-angiotensin system) (ACEI i/lub ARB) – 97,9% (95/97) w grupie budezonidu i 97,1 % (99/102) w grupie placebo.

Po 9 miesiącach pacjenci, którzy otrzymywali Nefecon (budezonid) osiągnęli 27% (0.73) [95%CI: 12%-39% (0.61-0.88)] redukcję stosunku stężenia białka do kreatyniny w moczu (UPCR) w porównaniu z placebo ( $p=0,0003$ ). Redukcja UPCR względem wartości początkowych wyniosła 31% (21%-39%) i 5% (-8% - 17%), w grupach otrzymujących odpowiednio Nefecon lub placebo. Po 12 miesiącach (3 miesiące po zakończeniu leczenia) zaobserwowano 48% (0.52) [95%CI: 36%-58% (0.42-0.64)] redukcję UPCR w grupie Nefeconu w porównaniu z placebo ( $p<0,0001$ ).

Stosunek wartości UPCR po 9 miesiącach wynosił 0,69 [95%CI: 0,61-0,79] w ramieniu budezonidu i 0,95 [95%CI: 0,83-1,08] w ramieniu placebo. Oznacza to zmniejszenie białkomoczu (UPCR) w stosunku do wartości wyjściowej o 31% u pacjentów leczonych budezonidem w dawce 16 mg, w porównaniu ze zmianą o 5% w grupie otrzymującej placebo. Stosunek średnich geometrycznych wyznaczonych metodą najmniejszych kwadratów (LS, ang. least squares) dla porównania budezonidu z placebo wyniósł 0,73 (27%,  $p=0,0003$ ).

Redukcję białkomoczu można było zaobserwować na wcześniejszych etapach po rozpoczęciu leczenia. Po 12 miesiącach, stosunek średnich geometrycznych metodą najmniejszych kwadratów (LS, ang. least squares) dla porównania budezonidu z placebo wyniósł 0,52 (48%) ( $p < 0,0001$ ).

Poprawa UPCR po leczeniu budezonidem występowała wcześniej u pacjentów z wyższym poziomem UPCR na początku badania ( $\geq 1,5$  g/gram), w porównaniu do pacjentów z niższym wyjściowym poziomem UPCR ( $< 1,5$  g/gram).

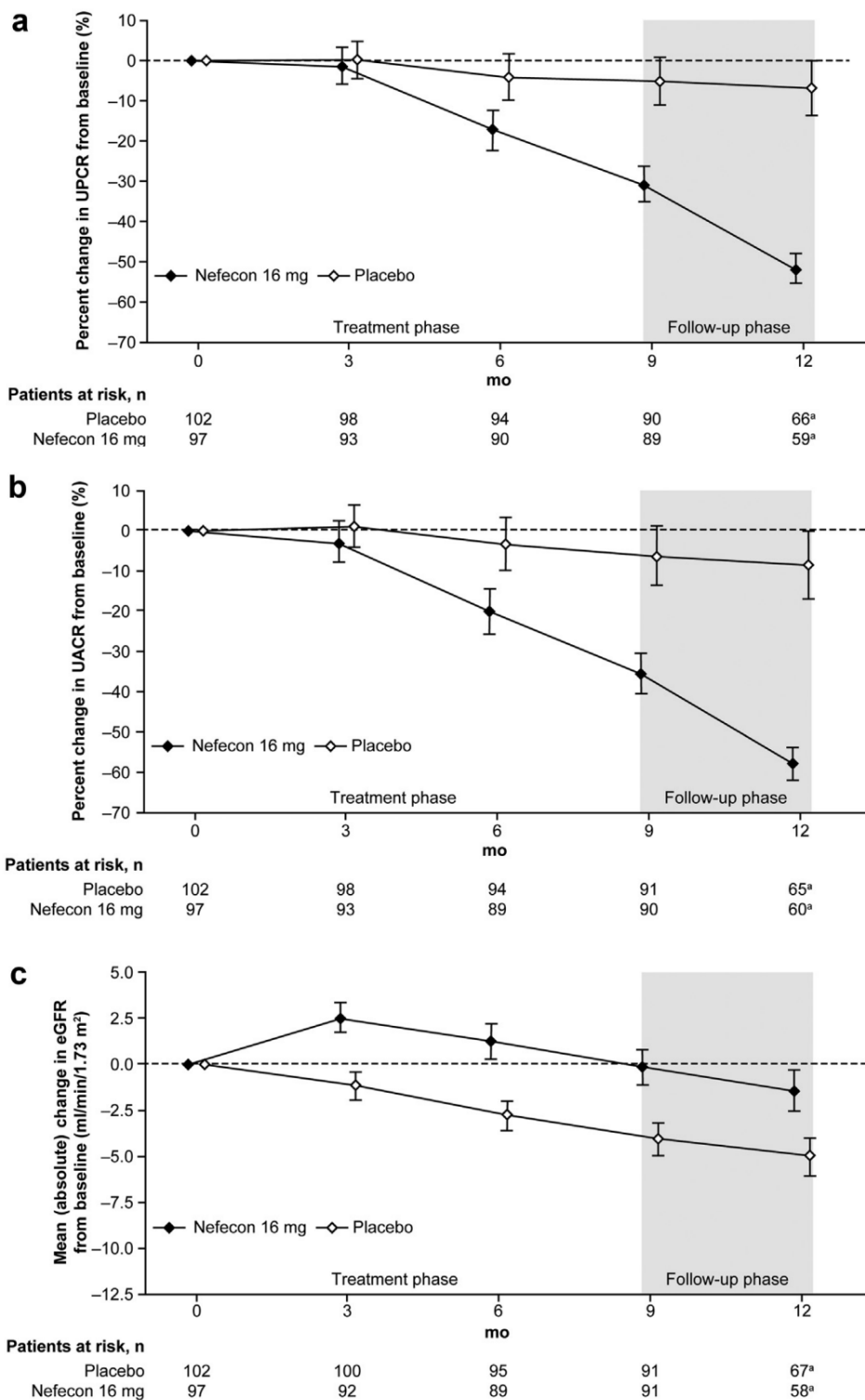
Redukcja stosunku stężenia albuminy do kreatyniny w moczu (UACR) u pacjentów leczonych budezonidem w porównaniu do placebo wyniosła w 9 mies. 0.69 (31%) [95%CI: 14%-45% (0.55-0.86)] ( $p=0.0005$ ), a w 12 mies. 0,46 (54%) [95%CI: 40%-64% (0.36-0.60)] ( $p<0.0001$ ). Stosunek wartości UACR po 9 miesiącach wynosił 0,64 (36%) [95%CI: 0,55-0,75] w ramieniu budezonidu i 0,93 (7%) [95%CI: 0,80-1,09] w ramieniu placebo.

Po 9 miesiącach terapii, u pacjentów leczonych budezonidem, eGFR zmniejszyło się w stosunku do wartości wyjściowych o 0,17 ml/min na 1,73 m<sup>2</sup> w porównaniu ze spadkiem o 4,04 ml/min na 1,73 m<sup>2</sup> w grupie placebo. Dla eGFR po 9 mies. leczenia Kinpeygo uzyskano 7% korzyść z leczenia w porównaniu do placebo [1,07 (95%CI: 1,03-1,13); różnica 3,87 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>,  $p=0,0014$ ]. Wyniki są IS, efekty na korzyść budezonidu utrzymały się przez 12 mies.

W podgrupie pacjentów z wyjściowym UPCR  $\geq 1,5$  g/g, po 12 mies. eGFR zmniejszył się o 10,1 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> w grupie placebo oraz o 1,1 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> w grupie leczonej budezonidem (różnica pomiędzy grupami wyniosła 8,98 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

**Tabela 15. Zmiana UPCR (g/g), UACR (g/g) i eGFR (CKD-EPI) (ml/min na 1,73 m<sup>2</sup>) w 9 i 12 mies. w porównaniu z placebo (część A badania).**

Timepoints	UPCR (g/g), percentage reduction (95% CI); P value	UACR (g/g), percentage reduction (95% CI); P value	eGFR percentage change (95% CI) [corresponding difference in absolute change (ml/min per 1.73 m <sup>2</sup> ); P value
9 mo <sup>a</sup>	27% (13%–39%); $P = 0.0003$	31% (14%–45%); $P = 0.0005$	7% (3%–13%) [3.87]; $P = 0.0014$
12 mo <sup>a</sup>	48% (36%–58%); $P < 0.0001$	54% (40%–64%); $P < 0.0001$	7% (1%–13%) [3.56]; $P = 0.0106$



Wykres 2. Procentowa zmiana (A) stosunku białka do kreatyny w moczu (UPCR) (g/g), (B) stosunku stężenia albuminy do kreatyny w moczu (UACR) (g/g) oraz (C) szacowany współczynnik przesączania kłębuszkowego (eGFR) (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration [CKD-EPI]) (ml/min na 1,73 m<sup>2</sup>) od wizyty początkowej do 12 mies. (część A badania).

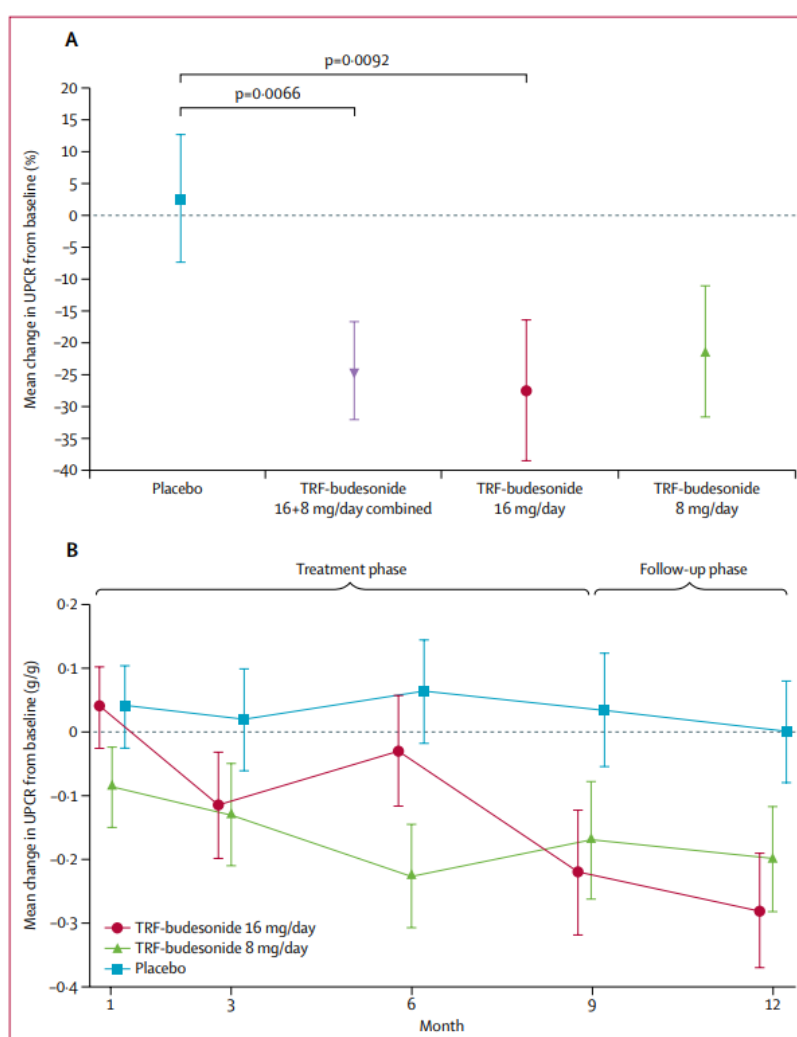
## Badanie Nefigan

Wszyscy pacjenci przyjmowali leki blokujące układ renina–angiotensyna–aldosteron (RAS, ang. Renin-angiotensin system) (ACEI i/lub ARB). U kilku pacjentów, dokonano zmiany dawki lub leku w blokadzie RAS (17 [11%] pacjentów) lub wśród przyjmowanych leków moczopędnych (10 [7%] pacjentów).

Stosunek stężenia białka do kreatyniny w moczu (UPCR) po 9 miesiącach w porównaniu do wartości wyjściowych zmniejszył się o 24,4% (–0,212 g/g) u wszystkich pacjentów leczonych budezonidem-TRF (ang. targeted-release formulation budesonide), a u pacjentów otrzymujących placebo wzrósł o 2,7% (0,024 g/g) ( $[1-0,244]/[1+0,027]=0,74$ ; 95%CI:0,58–0,94;  $p=0,0066$ ). Średnie zmiany wyniosły –27,3% dla dawki 16 mg/dzień budezonidu-TRF i –21,5% dla dawki 8 mg/dzień budezonidu-TRF.

Zmiana UPCR uzyskana po 9 miesiącach była istotna statystycznie dla budezonidu-TRF w dawce 16 mg/dobę w porównaniu z placebo (0,71; 0,53–0,94;  $p=0,0092$ ). Dla dawki 8 mg/dobę budezonidu-TRF w porównaniu z placebo nie uzyskano IS (0,76; 0,58–1,01;  $p=0,0290$ ).

Wyniki dla zmiany UPCR po 12 miesiącach były IS dla obu dawek (16 mg/dobę vs placebo 0,68, 95%CI: 0,57-0,96,  $p=0,0005$ ; 8 mg/dobę vs placebo 0,77, 95%CI:0,62–0,96,  $p=0,0101$ ).



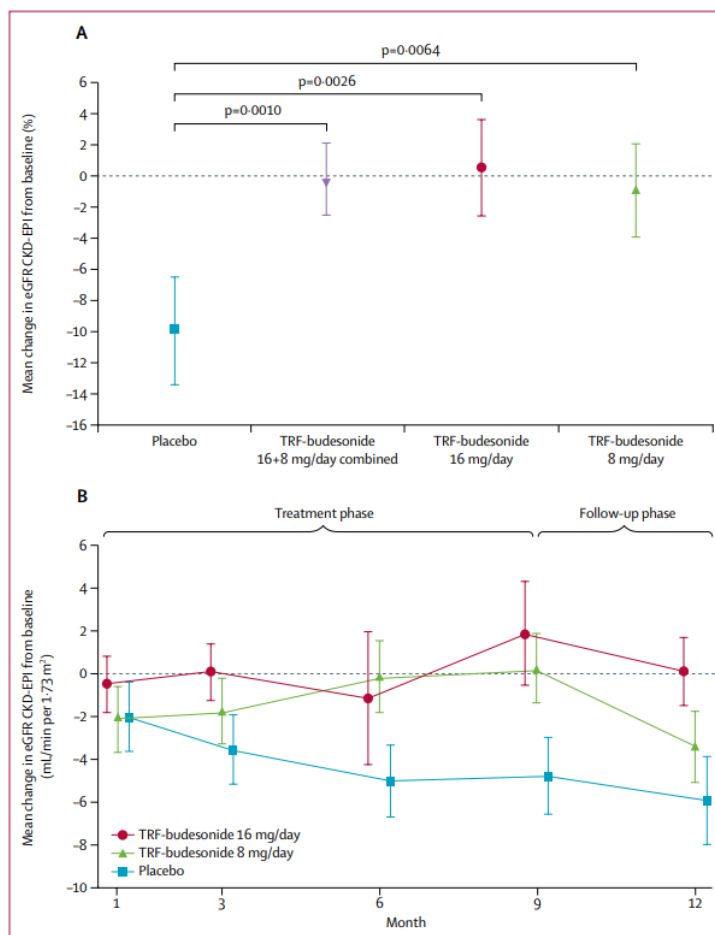
**Wykres 3. Zmiana UPCR względem wartości wyjściowej. Dane pochodzą od 149 pacjentów. (A) Zmiana UPCR względem wartości wyjściowej u pacjentów po otrzymaniu placebo lub budezonidu-TRF (16 mg/dobę i 8 mg/dobę łącznie, 16 mg/dobę i 8 mg/dobę) przez 9 mies. (B) Bezwzględna średnia zmiana UPCR względem wartości wyjściowej u pacjentów otrzymujących budezonid-TRF w dawce 16 mg/dobę, 8 mg/dobę lub placebo po 9 mies. fazie leczenia i 3-mies. fazie follow-up**

Zmiana w 24-godzinny wydalaniu białka z moczem, wskaźnika albumina/kreatynina w moczu (UACR) i 24-godzinny wydalaniu albumin w moczu po 9 mies. i po 12 mies. została przedstawiona w tabeli poniżej. Po upływie 12 mies. dla obu dawek wyniki dla powyższych parametrów są IS.

**Tabela 16: Analiza eGFR, 24-godzinnego wydalania białka, UACR i 24-godzinnego wydalania albumin dla budezonid-TRF vs. placebo**

Treatment vs. placebo		
Analyte Treatments	Geo. LS mean (95% CI)	p-value
eGFR CKD-EPI at 9 months		
TRF-budesonide 8 mg	1·099 (1·021; 1·184)	0·0064
TRF-budesonide 16 mg	1·116 (1·034; 1·205)	0·0026
eGFR CKD-EPI at 12 months		
TRF-budesonide 8 mg	1·032 (0·941; 1·133)	0·2508
TRF-budesonide 16 mg	1·114 (1·013; 1·225)	0·0134
24-hour protein excretion at 9 months		
TRF-budesonide 8 mg	0·795 (0·612; 1·033)	0·0425
TRF-budesonide 16 mg	0·693 (0·529; 0·907)	0·0040
24-hour protein excretion at 12 months		
TRF-budesonide 8 mg	0·764 (0·613; 0·952)	0·0085
TRF-budesonide 16 mg	0·619 (0·492; 0·780)	0·0000
UACR at 9 months		
TRF-budesonide 8 mg	0·817 (0·614; 1·087)	0·0818
TRF-budesonide 16 mg	0·676 (0·502; 0·911)	0·0053
UACR at 12 months		
TRF-budesonide 8 mg	0·720 (0·556; 0·934)	0·0068
TRF-budesonide 16 mg	0·622 (0·473; 0·818)	0·0004
24-hour albumin excretion at 9 months		
TRF-budesonide 8 mg	0·798 (0·596; 1·069)	0·0646
TRF-budesonide 16 mg	0·656 (0·484; 0·889)	0·0035
24-hour albumin excretion at 12 months		
TRF-budesonide 8 mg	0·716 (0·550; 0·932)	0·0067
TRF-budesonide 16 mg	0·569 (0·432; 0·751)	0·0000

Wartości eGFR pozostawały stabilne w grupach budezonidu-TRF, a zmniejszyły się w grupie otrzymującej placebo. eGFR po 9 miesiącach wyniósł –9,8% dla placebo, 0,6% dla dawki 16 mg/dobę i –0,9% dla dawki 8 mg/dobę. Wyniki dla eGFR po 9 miesiącach są IS (16 mg/dzień budezonidu-TRF vs placebo 1,12%, 95%CI:1,03–1,205, p=0,0026; 8 mg/dzień budezonidu-TRF vs placebo 1,10%, 95%CI:1,02–1,18, p=0,0064). Dla dawki 16 mg/dzień wyniki po 12 miesiącach pozostały IS (0,7% vs. –10,9% w grupie placebo; 1,11; 95%CI:1,01-1,225; p=0,0134)



**Wykres 4.** Zmiana eGFR względem wartości wyjściowej. Dane pochodzą od 149 pacjentów. (A) Zmiana wartości eGFR CKD-EPI względem wartości wyjściowej u pacjentów po otrzymaniu placebo lub budesonidu-TRF (16 mg/dobę i 8 mg/dobę łącznie, 16 mg/dobę i 8 mg/dobę) przez 9 mies. (B) Bezwzględna średnia zmiana eGFR CKD-EPI względem wartości początkowych u pacjentów otrzymujących budesonid-TRF w dawce 16 mg/dobę, 8 mg/dobę lub placebo po 9 mies. fazie leczenia i 3-mies. fazie follow-up. CKD-EPI = wzór wg Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Equation.

#### Informacje dodatkowe

#### Przegląd systematyczny Cochrane „Leki immunosupresyjne w leczeniu nefropatii IgA”

Do przeglądu włączono 58 badań z udziałem 3 933 randomizowanych uczestników. W 6 badaniach brały udział dzieci. Cechy charakterystyczne choroby (czynność nerek i poziom białkomoczu) były różne w różnych badaniach. Badania oceniające ogólnoustrojową terapię sterydami obejmowały pacjentów z wydalaniem białka  $\geq 1$  g/dobę.

Przedstawiono wyniki z przeglądu systematycznego dla pacjentów przyjmujących ogólnoustrojowe kortykosteroidy (GKS) w porównaniu z przyjmowaniem terapii niezawierających kortykosteroidów w leczeniu nefropatii IgA.

Populację stanowili dorośli i dzieci z nefropatią IgA potwierdzoną biopsją nerki. Badania obejmowały pacjentów pochodzących z Australii, Chin, Europy, Japonii, USA.

W grupie interwencji pacjenci przyjmowali GKS (wyłącznie GKS lub z blokerami układu RAS) - prednizon, metyloprednizolon, prednizolon. Komparator stanowiła terapia bez GKS.

**Tabela 17. Ogólnoustrojowe kortykosteroidy (GKS) w porównaniu z przyjmowaniem terapii niezawierających kortykosteroidów w leczeniu nefropatii IgA.**

Parametr	Oczekiwane bezwzględne korzyści* (95% CI)		Efekt względny (95% CI)	Liczba uczestników (liczba badań)	Jakość dowodów (GRADE)
	Ryzyko bez GKS	Ryzyko z GKS			
Schyłkowa niewydolność nerek Okres obserwacji: od 2 do 10 lat	141 / 1000	55 / 1000 (32-92)	RR=0,39 (0,23 - 0,65)	741 (8)	⊕⊕⊕⊕ umiarkowana <sup>1</sup>
Całkowita remisja Okres obserwacji: od 2 do 5 lat	364 / 1000	641 / 1000 (375-1000)	RR=1.76 (1.03 - 3.01)	305 (4)	⊕⊕⊕⊖ niska <sup>1,3</sup>
Zmniejszenie GFR ≥50% Okres obserwacji: od 2 do 2,1 lat	96 / 1000	54 / 1000 (24-119)	RR=0.56 (0.25 - 1.24)	326 (2)	⊕⊕⊕⊖ niska <sup>1,2</sup>
Roczne zmniejszenie GFR (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ) Okres obserwacji: od 2,1 do 5 lat	Średnie roczne zmniejszenie GFR wahało się w grupach kontrolnych od 6,17 do 6,95 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	Średnie roczne zmniejszenie GFR w grupie interwencji wynosiło -5,40 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> mniej niż w grupie kontrolnej (95% CI -8,55 do -2,25)	-	359 (2)	⊕⊕⊕⊕ umiarkowana <sup>1</sup>
Śmierć (z dowolnej przyczyny) Okres obserwacji: 2,1 lat	8 / 1000	15 / 1000 (1-162)	RR=1.85 (0.17 - 20.19)	262 (1)	⊕⊕⊕⊖ bardzo niska <sup>1,4</sup>
Infekcje Okres obserwacji: 2,1 lat	Brak zdarzeń	11 / 136**	RR=21.32 (1.27, 358.10)	262 (1)	⊕⊕⊕⊖ bardzo niska <sup>1, 2, 3</sup>
Nowotwory złośliwe Okres obserwacji: 6 lat	23 / 1000	23 / 1000	RR=1.00 (0.06 - 15.48)	86 (1)	⊕⊕⊕⊖ bardzo niska <sup>1, 2, 4</sup>

Ryzyko w grupie interwencji (95% CI) opiera się na założonym ryzyku w grupie komparatora i względnym efekcie interwencji (95% CI). Odpowiednie ryzyko (95% CI) opiera się na założonym ryzyku w grupie komparatora i względnym efekcie interwencji (95% CI). CI: przedział ufności; RR: współczynnik ryzyka

\*\* Częstość zdarzeń wyliczono z surowych danych. Oszacowanie (/1000) jest niepewne, ze względu na niewielką ilość dowodów i brak zdarzeń w grupie komparatora.

<sup>1</sup> Obniżona ocena ze względu na ograniczenia badania, w tym brak ukrycia alokacji i brak zaślepienia.

<sup>2</sup> Obniżona ocena ze względu na niedokładność oszacowania efektów leczenia (korzyść lub szkoda).

<sup>3</sup> Obniżono ocenę ze względu na obecność dowodów na istotną heterogeniczność statystyczną.

<sup>4</sup> Obniżono ocenę o dwa poziomy ze względu na bardzo nieprecyzyjne oszacowania dotyczące leczenia (korzyść lub szkoda).

U pacjentów z nefropatią IgA i białkomoczem > 1 g/dobę, steroidoterapia stosowana zazwyczaj przez 2 do 4 miesięcy ze zmniejszaniem dawki, prawdopodobnie zapobiega progresji do schyłkowej niewydolności nerek w porównaniu z placebo lub standardową opieką (8 badań; 741 uczestników: RR=0,39, [95% CI: 0,23 - 0,65]; umiarkowana jakość dowodów). Steroidoterapia może wywołać całkowitą remisję (4 badania, 305 uczestników: RR=1,76, [95% CI 1,03 - 3,01]; dowody o niskiej jakości), zapobiec podwojeniu stężenia kreatyniny w surowicy (SCr) (7 badań, 404 uczestników: RR=0,43, [95% CI 0,29 - 0,65]; niska jakość danych) i może zmniejszać wydalanie białka z moczem (10 badań, 705 uczestników: MD=-0,58 g/24 h, [95% CI-0,84 do -0,33]; niska jakość danych). Terapia GKS miała nieokreślony wpływ na wskaźnik przesączania kłębuszkowego (GFR), zgon, zakażenia i nowotwory złośliwe. Ryzyko wystąpienia działań niepożądanych związanych z GKS było nieokreślone ze względu na niejednorodność stosowanego leczenia GKS i rzadkość zdarzeń.

Autorzy przeglądu wnioskuje, na podstawie dowodów o umiarkowanej jakości, że terapia kortykosteroidami prawdopodobnie zapobiega spadkowi GFR lub podwojeniu SCr u dorosłych i dzieci z nefropatią IgA i białkomoczem. Ze względu na niewielką ilość badań, działania niepożądane terapii sterydowej są niepewne. Nieliczne dostępne badania są małe, obarczone wysokim ryzykiem błędu systematycznego i nie identyfikują w sposób systematyczny szkód związanych z leczeniem. Z powodu braku badań, analiza podgrup w celu identyfikacji cech pacjenta, które mogłyby wskazywać na lepszą odpowiedź na terapię, nie była możliwa. Nie ma dowodów na to, że inne środki immunosupresyjne, w tym cyklofosfamid, azatiopryna lub mykofenolan mofetylu, poprawiają wyniki kliniczne w nefropatii IgA.

Autorzy przeglądu stwierdzają, iż wyniki są zgodne z przeglądem systematycznym z metaanalizą sieciową Yang 2018, w którym leczenie GKS w połączeniu z blokowaniem układu RAS było najbardziej skutecznym leczeniem zapobiegającym schyłkowej niewydolności nerek wśród pacjentów z białkomoczem powyżej 1 g dziennie. Ryzyko wystąpienia poważnych infekcji podczas leczenia jest nieokreślone.

## 6.2 Ocena bezpieczeństwa stosowania

### Badanie Nefigard Część A (Nef-301)

9-miesięczne leczenie budezonidem było dobrze tolerowane. 9,3% pacjentów w grupie budezonidu i 1,0% w grupie placebo przerwało leczenie z powodu TEAE.

1% TEAE określono jako o ciężkim nasileniu.

TEAE, które wystąpiły częściej w grupie budezonidu w porównaniu z placebo, były nadciśnienie tętnicze, obrzęki obwodowe., skurcze mięśni i trądzik.

Spośród 21 zgłoszonych ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAE), 4 uznano za związane z leczeniem: 2 u pacjentów leczonych produktem Nefecon i 2 u pacjentów otrzymujących placebo.

Zdarzenia niepożądane (AE) związane z infekcją odnotowani u 39,2% pacjentów przyjmujących Nefecon i 41,0% przyjmujących placebo. Nie wystąpiły ciężkie infekcje prowadzące do hospitalizacji. Nie stwierdzono złamań ani martwicy kości w grupie Nefeconu.

Tabela 18. Zdarzenia niepożądane w Części A badania.

Adverse event descriptors	Placebo (n = 100)		Nefecon 16 mg/d (n = 97)	
	n (%)	Events	n (%)	Events
All TEAEs	73 (73.0)	300	84 (86.6)	429
Maximum severity of TEAEs				
Mild	46 (46.0)	243	49 (50.5)	330
Moderate	26 (26.0)	56	31 (32.0)	95
Severe	1 (1.0)	1	4 (4.1)	4
AE of infection	41 (41.0)	–	38 (39.2)	–
Any AESI	0 (0.0)	–	2 (2.1)	–
Severe infection that required hospitalization	0 (0.0)	–	0 (0.0)	–
New onset of diabetes mellitus <sup>a</sup>	0 (0.0)	–	2 (2.1)	–
Confirmed fracture	0 (0.0)	–	0 (0.0)	–
New osteonecrosis	0 (0.0)	–	0 (0.0)	–
GI bleeding requiring hospitalization	0 (0.0)	–	0 (0.0)	–
Reported occurrence of cataract formation	0 (0.0)	–	0 (0.0)	–
Reported onset of glaucoma	0 (0.0)	–	0 (0.0)	–
Any treatment-emergent SAE	5 (5.0)	5	11 (11.3)	16
Any study treatment related treatment-emergent SAE	2 (2.0)	2	2 (2.1)	2
Any AE leading to death	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
Any TEAE leading to discontinuation of study treatment <sup>b</sup>	1 (1.0)	5	9 (9.3)	27



## **Badanie Nefigan**

W badaniu nie wystąpił żaden zgon i u żadnego pacjenta nie rozwinęło się końcowe stadium choroby nerek.

14 pacjentów (3 pacjentów, którzy otrzymali 16 mg budezonidu-TRF /dobę, 4 pacjentów - 8 mg budezonidu-TRF /dobę i 7, którzy otrzymali placebo) zgłosiło zdarzenia niepożądane związanych z leczeniem (TEAE) dotyczące pogorszenia czynności nerek i/lub otrzymało terapię ogólnoustrojową dużą dawką kortykosteroidów.

11 pacjentów zgłosiło 13 ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (serious TEAE). 2 były rozpatrywane przez badaczy jako związane z budezonidem-TRF: zakrzepica żył głębokich (16 mg/dzień); i niewyjaśnione pogorszenie czynności nerek podczas fazy obserwacji po zmniejszeniu dawki z 16 mg/dobę do 8 mg/dzień.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem była podobna we wszystkich leczonych grupach.

Najczęściej zgłaszanym zdarzeniem niepożądany było zapalenie nosogardzieli, zgłaszane przez podobne odsetki pacjentów z każdej grupy. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z przewodem pokarmowym była podobna.

U 18 pacjentów przerwano leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych (11 w grupie 16 mg/dzień, 5 w grupie 8 mg/dzień, 2 w grupie grupa placebo). Większość pacjentów, którzy przerwali leczenie z grup budezonidu-TRF doświadczyła zdarzeń niepożądanych związanych z przyjmowaniem kortykosteroidów.

Tabela 19. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem zgłoszone przez  $\geq 5\%$  pacjentów.

	Placebo (n=50)		TRF-budesonide 8 mg/day (n=51)		TRF-budesonide 16 mg/day (n=49)		Total (n=150)	
	Patients (%)	Events	Patients (%)	Events	Patients (%)	Events	Patients (%)	Events
Any adverse event	42 (84%)	162	48 (94%)	270	43 (88%)	305	133 (89%)	737
Nasopharyngitis	10 (20%)	14	8 (16%)	16	10 (20%)	16	28 (19%)	46
Acne*	3 (6%)	3	8 (16%)	9	9 (18%)	10	20 (13%)	22
Joint swelling	2 (4%)	2	8 (16%)	8	9 (18%)	14	19 (13%)	24
Cushingoid*	3 (6%)	3	5 (10%)	5	8 (16%)	8	16 (11%)	16
Insomnia*	2 (4%)	2	6 (12%)	6	8 (16%)	9	16 (11%)	17
Diarrhoea	7 (14%)	9	1 (2%)	1	5 (10%)	5	13 (9%)	15
Dyspepsia†	4 (8%)	5	2 (4%)	2	7 (14%)	9	13 (9%)	16
Headache	3 (6%)	4	3 (6%)	3	6 (12%)	6	12 (8%)	13
Alopecia*	2 (4%)	2	4 (8%)	5	4 (8%)	4	10 (7%)	11
Back pain	1 (2%)	1	6 (12%)	8	3 (6%)	3	10 (7%)	12
Mood swings*	2 (4%)	2	3 (6%)	3	5 (10%)	5	10 (7%)	10
Oedema peripheral	2 (4%)	3	2 (4%)	3	6 (12%)	9	10 (7%)	15
Blood creatine phosphokinase increased	3 (6%)	3	3 (6%)	4	3 (6%)	3	9 (6%)	10
Hirsutism*	1 (2%)	1	3 (6%)	3	5 (10%)	5	9 (6%)	9
Hypertension	1 (2%)	1	3 (6%)	3	5 (10%)	5	9 (6%)	9
Muscle spasms	2 (4%)	3	5 (10%)	5	2 (4%)	2	9 (6%)	10
Abdominal pain†	1 (2%)	1	4 (8%)	4	3 (6%)	4	8 (5%)	9
Nausea	1 (2%)	1	4 (8%)	4	3 (6%)	5	8 (5%)	10
Upper respiratory tract infection	3 (6%)	3	2 (4%)	3	3 (6%)	3	8 (5%)	9

Adverse events reported by  $\geq 5\%$  of the total patient population. TRF-budesonide=targeted-release formulation-budesonide. \*Corticosteroid-related adverse events solicited by questionnaire at every visit. †Gastrointestinal-related adverse events solicited by questionnaire at every visit.

**Table 2: Treatment-emergent adverse events reported by  $\geq 5\%$  of all patients by preferred term (safety set)**

#### WNIOSKI:

Częstość TEAE prowadzących do odstawienia badanego leku w badaniu Nefigard wyniosła 9 (9,3%) u pacjentów leczonych Kinpeygo w dawce 16 mg w porównaniu z 1 (1%) w grupie placebo.

Częstość występowania TEAE była zrównoważona w grupach leczenia – 86,6% wśród pacjentów leczonych budesonidem w porównaniu z 73% w grupie placebo.

Najczęstsze TEAE, które pojawiły się u 10-20% pacjentów to m.in. skurcze mięśni, nadciśnienie, obrzęk obwodowy i trądzik – działania niepożądane związane z leczeniem budesonidem.

Ciężkie TEAE w badaniu Nefigard wystąpiły u 11,3% pacjentów z grupy budesonidu w porównaniu do 5,0% pacjentów w grupie placebo. 4 uznano za związane z leczeniem: 2 u pacjentów leczonych budesonidem i 2 u pacjentów otrzymujących placebo.

#### Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL)

W tabeli poniżej przedstawiono działania niepożądane leku Kinpeygo. Większość działań występuje często.

Tabela 20. Działania niepożądane zgodnie z ChPL

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane leku
Zaburzenia endokrynologiczne	<b>Często (<math>\geq 1/100</math> do <math>&lt; 1/10</math>)</b> Cechy cushingoidalne
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	<b>Często (<math>\geq 1/100</math> do <math>&lt; 1/10</math>)</b> Cukrzyca*
Zaburzenia oka	<b>Rzadko (<math>&gt; 1/10\ 000</math> do <math>&lt; 1/1\ 000</math>)</b> Nieostre widzenie, niewyraźne widzenie
Zaburzenia naczyniowe	<b>Często (<math>\geq 1/100</math> do <math>&lt; 1/10</math>)</b> Nadciśnienie tętnicze
Zaburzenia żołądka i jelit	<b>Często (<math>\geq 1/100</math> do <math>&lt; 1/10</math>)</b>

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane leku
	Niestrawność
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	<b>Często (<math>\geq 1/100</math> do <math>&lt; 1/10</math>)</b> Reakcje skórne (trądzik, zapalenie skóry)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	<b>Często (<math>\geq 1/100</math> do <math>&lt; 1/10</math>)</b> Skurcze mięśni
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	<b>Często (<math>\geq 1/100</math> do <math>&lt; 1/10</math>)</b> Obrzęki obwodowe Przyrost masy ciała

\*U wszystkich pacjentów z cukrzycą nowo rozpoznaną w trakcie leczenia produktem Kinpeygo lub po leczeniu stężenie glukozy we krwi na czczo i wartość HbA1c przed rozpoczęciem leczenia wskazywały na stan przedcukrzycowy (HbA1c  $\geq 5,7\%$  lub stężenie glukozy we krwi na czczo  $\geq 100$  mg/dL)

Źródło: ChPL Kinpeygo.

#### Komunikaty związane z bezpieczeństwem:

Na stronie Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL) [na dzień 17.02.2023] nie odnaleziono komunikatów związanych z bezpieczeństwem stosowania leku Kinpeygo.

W bazie VigiAccess prowadzonej przez WHO odnaleziono 27 871 [na dzień 17.02.2023] zgłoszeń o działaniach niepożądanych budezonidu. Najczęściej odnotowywano działania:

- zaburzenia żołądkowo-jelitowe (4 966),
- zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (8 349),
- urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach (6 284),
- zaburzenia układu nerwowego (4 419),
- zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (9 221),
- zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (3 506).

W bazie EudraVigillance odnotowano 10 502 zgłoszeń [na dzień 17.02.2023] o działaniach niepożądanych budezonidu. Zgłoszenia dotyczyły (w tym ciężkie działania niepożądane) m.in. zaburzeń żołądkowo-jelitowych – 2 458 (1 929), zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania – 4 024 (3 307), zakażeń i zarażeń – 1 973 (1 804), urazów, zatruc i powikłań po zabiegach – 2 485 (1 912), badań – 1 855 (1 687), zaburzeń układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej – 1 056 (849), zaburzeń układu nerwowego – 1 680 (1 257), zaburzeń psychiatrycznych – 1 319 (1 049), zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia – 3 904 (3 133), zaburzeń skóry i tkanki podskórnej – 1 535 (1 119).

W bazie FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) [na dzień 17.02.2023], zidentyfikowano 25 482 przypadki zdarzeń niepożądanych, w tym 15 251 ciężkie, a w tym 870 zgonów dla budezonidu.

#### PODSUMOWANIE

- Zgodnie z ChPL działaniami niepożądanymi, które mogą występować bardzo często są m.in.: cechy cushingoidalne, cukrzyca, nadciśnienie tętnicze, niestrawność, reakcje skórne (trądzik, zapalenie skóry), skurcze mięśni, obrzęki obwodowe, przyrost masy ciała.

### 6.3 Podsumowanie siły interwencji

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności i/lub bezpieczeństwa budezonidu we wskazaniu: leczenie pierwotnej nefropatii IgA (IgAN) u osób dorosłych, u których istnieje ryzyko szybkiej progresji choroby, a stosunek stężenia białka do kreatyniny w moczu (UPCR) wynosi  $\geq 1,5$  g/gram, przeprowadzono przegląd następujących medycznych baz informacji Medline (przez PubMed), Embase (przez Ovid) oraz Cochrane Library.

#### **Badanie Nefigard Część A (Nef-301)**

Po 9 miesiącach leczenia Kinpeygo w dawce 16 mg raz na dobę u pacjentów wykazano 27% zmniejszenie UPCR (pierwszorzędowy punkt końcowy) w porównaniu z placebo (95%CI: 12% do 39%;  $p=0,0003$ ). Po 12 miesiącach (po 3 miesiącach od zakończenia leczenia) u pacjentów leczonych Kinpeygo w dawce 16 mg na dobę nastąpiło 48% zmniejszenie UPCR w porównaniu z placebo ( $p<0,0001$ ). Wyniki są istotne statystycznie. Redukcję białkomoczu można było zaobserwować już na wcześniejszych etapach po rozpoczęciu leczenia. Po 12 miesiącach, stosunek średnich geometrycznych wyników dla budezonidu vs placebo wyniósł 0,52 ( $p<0,0001$ ).

Dla eGFR (drugorzędowy punkt końcowy), po 9 mies. leczenia Kinpeygo w dawce 16 mg uzyskano 7% korzyść z leczenia w porównaniu do placebo (różnica 3,87 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>,  $p=0,0014$ ). Po 9 miesiącach terapii,

u pacjentów leczonych Kinpeygo, eGFR zmniejszyło się w stosunku do wartości wyjściowych o 0,17 ml/min na 1,73 m<sup>2</sup> w porównaniu ze spadkiem o 4,04 ml/min na 1,73 m<sup>2</sup> w grupie placebo. Wyniki są IS (p=0,0014), a efekty na korzyść Kinpeygo utrzymały się przez 12 mies.

W podgrupie pacjentów z wyjściowym UPCR  $\geq 1,5$  g/g, po 12 mies. eGFR zmniejszył się o 10,1 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> w grupie placebo oraz o 1,1 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> w grupie leczonej budezonidem (różnica pomiędzy grupami wyniosła 8,98 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

Redukcja stosunku stężenia albuminy do kreatyniny w moczu (UACR) u pacjentów leczonych budezonidem w porównaniu do placebo wyniosła w 9 mies. 31% (14%–45%) (p=0.0005), a w 12 mies. 54% (40%–64%) (p< 0.0001).

### **Badanie Nefigan (Nef-202)**

Po 9 miesiącach leczenia Kinpeygo w dawce 16 mg raz na dobę u pacjentów wykazano 26% zmniejszenie UPCR w porównaniu z placebo (p=0,0051).

Po 9 mies. leczenia Kinpeygo w dawce 16 mg, dla eGFR uzyskano 12% (7,63 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) korzyść z leczenia w porównaniu z placebo (p=0,0026). Zaobserwowano stabilizację eGFR (wzrost o 0,44 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> w stosunku do wartości wyjściowych) u pacjentów przyjmujących Kinpeygo w dawce 16 mg. U pacjentów, którzy otrzymywali placebo eGFR zmniejszył się o 7,19 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> w stosunku do wartości początkowej.

Zmiana UPCR uzyskana po 9 miesiącach była istotna statystycznie dla budezonidu-TRF w dawce 16 mg/dobę w porównaniu z placebo (0,71; 0,53–0,94; p=0,0092).

### **Bezpieczeństwo**

Częstość TEAE prowadzących do odstawienia badanego leku w badaniu Nefigard wyniosła 9 (9,3%) u pacjentów leczonych Kinpeygo w dawce 16 mg w porównaniu z 1 (1%) w grupie placebo.

Częstość występowania TEAE była zrównoważona w grupach leczenia – 86,6% wśród pacjentów leczonych budezonidem w porównaniu z 73% w grupie placebo.

Najczęstsze TEAE, które pojawiły się u 10-20% pacjentów to m.in. skurcze mięśni, skurcze mięśni, nadciśnienie, obrzęk obwodowy i trądzik – działania niepożądane związane z leczeniem budezonidem.

Ciężkie TEAE w badaniu Nefigard wystąpiły u 11,3% pacjentów z grupy budezonidu w porównaniu do 5,0% pacjentów w grupie placebo. 4 uznano za związane z leczeniem: 2 u pacjentów leczonych budezonidem i 2 u pacjentów otrzymujących placebo.

## 7 OCENA EKONOMICZNA INTERWENCJI

### 7.1 Dane wejściowe do modelu

W związku z wyłonieniem istotnych ograniczeń danych do modelowania wynikających z badania rejestracyjnego, analitycy Agencji odstąpili od wykonania modelu farmakoekonomicznego dla ocenianego produktu leczniczego. Podjęto natomiast próbę przybliżenia oszacowań efektywności kosztowej ocenianej technologii przy najkorzystniejszych dla niej założeniach.

### 7.2 Oszacowanie kosztów terapii i komparatora

#### 7.2.1. Założenia

- Zgodnie z ChPL Kinpeygo założono, że lek będzie przyjmowany w dawce 16 mg raz na dobę przez 9 miesięcy.
- Jeśli leczenie ma być zakończone, dawkę należy zmniejszyć do 8 mg raz na dobę przez 2 tygodnie terapii; tę dawkę można zmniejszyć do 4 mg raz na dobę na dodatkowe 2 tygodnie, według uznania lekarza prowadzącego.
- W kosztach terapii uwzględniono koszt Kinpeygo, nie uwzględniono innych kosztów dodatkowych.
- Na czas pobierania danych z bazy EURIPID tj. 20.01.2023 dane o cenie leku nie były dostępne.
- Cena produktu leczniczego Kinpeygo pochodzi ze strony <https://www.drugs.com/price-guide/tarpeyo> [data dostępu 10.02.2023].
- Do przeliczenia ceny z waluty lokalnej, czyli dolara amerykańskiego na złote polskie użyto średniego kursu NBP z 09.01.2023 r. wynoszącego 4,401 PLN za 1 USD (Tabela nr 005/A/NBP/2023 z dnia 2023-01-09). Uzyskaną cenę, rozumianą jako cenę hurtową brutto jednego opakowania leku zastosowano w obliczeniach kosztu terapii. Cenę przeliczono na jednostkę rozliczeniową 1 mg substancji czynnej.

#### 7.2.2. Dane wejściowe

Zgodnie z danymi ze strony <https://www.drugs.com/price-guide/tarpeyo> koszt jednego opakowania produktu leczniczego Kinpeygo wynosi:

- budesonid 4 mg, opakowanie 120 kapsułek – 15 934,0 USD tj. 70 125,53 PLN.

W przeliczeniu ceny leku na złotówki uwzględniono średni kurs dolara amerykańskiego z dnia 09.01.2023 wynoszący 4,401 PLN.

Tabela 21. Dane wejściowe

Założenie	Wartość	Źródło
Średni kurs NBP za 1 USD [PLN]	4,401	Tabela nr 005/A/NBP/2023 z dnia 09.01.2022 r.
Dawka zalecana budesonidu na podanie [mg]	16	ChPL Kinpeygo
Zmniejszenie wielkości dawki budesonidu na podanie przy zakończeniu leczenia [mg]	8	ChPL Kinpeygo
Drugie zmniejszenie wielkości dawki budesonidu na podanie przy zakończeniu leczenia [mg]	4	ChPL Kinpeygo
Cykl leczenia budesonidem [dni]	1	ChPL Kinpeygo
Liczba podań budesonidu w cyklu leczenia [szt.]	1	ChPL Kinpeygo
Cena za 1 mg budesonidu [PLN]	144,03	<a href="https://www.drugs.com/price-guide/tarpeyo">https://www.drugs.com/price-guide/tarpeyo</a>

Źródło: Opracowanie własne.

#### 7.2.3. Wyniki

Oszacowany koszt terapii lekiem Kinpeygo wyniósł:

- ok. 638 355 PLN w przypadku pacjentów, którzy przyjmują dawkę 8 mg przy zakończeniu leczenia,
- ok. 646 421 PLN w przypadku pacjentów wymagających zmniejszenia dawki do 4 mg przy zakończeniu leczenia.

**Tabela 22. Oszacowanie kosztów interwencji u pacjentów, którzy przyjmują dawkę 8 mg przy zakończeniu leczenia**

Modyfikacja dawkowania	Dawka na 1 podanie [mg]	Liczba podań na dobę	Dawka dobową [mg]	Dawka w analizowanym horyzoncie czasowym [mg]	Dawka dobową koszt [PLN]	Koszt dawki w analizowanym horyzoncie czasowym [PLN]
Dawka początkowa	16	1	16	4 320	2 305	622 223
Pierwsze zmniejszenie dawki	8	1	8	112	1 152	16 132

Źródło: Opracowanie własne.

**Tabela 23. Oszacowanie kosztów interwencji u pacjentów wymagających zmniejszenia dawki do 4 mg przy zakończeniu leczenia**

Modyfikacja dawkowania	Dawka na 1 podanie [mg]	Liczba podań na dobę	Dawka dobową [mg]	Dawka w analizowanym horyzoncie czasowym [mg]	Dawka dobową koszt [PLN]	Koszt dawki w analizowanym horyzoncie czasowym [PLN]
Dawka początkowa	16	1	16	4 320	2 305	622 223
Pierwsze zmniejszenie dawki	8	1	8	112	1 152	16 132
Drugie zmniejszenie dawki	4	1	4	56	576	8 066

Źródło: Opracowanie własne.

### 7.3. Model farmakoekonomiczny

W związku z wyłonieniem istotnych ograniczeń danych do modelowania wynikających z badania rejestracyjnego, analitycy Agencji odstąpili od wykonania modelu farmakoekonomicznego dla ocenianego produktu leczniczego. Podjęto natomiast próbę przybliżenia oszacowań efektywności kosztowej ocenianej technologii przy najkorzystniejszych dla niej założeniach.

W wyniku przeglądu analiz ekonomicznych w bazie MEDLINE (16.02.2023) nie zidentyfikowano publikacji pełnotekstowych zawierających opis modelowania, założeń i wyników oceny farmakoekonomicznej dla stosowania budezonidu w analizowanym wskazaniu. Na podstawie niesystematycznego wyszukiwania abstraktów w bazie ISPOR odnaleziono jeden abstrakt konferencyjny Ramjee 2022, w którym przedstawiono wyniki analizy ekonomicznej w której porównano budesonid (nazwa handlowa Nefecon) dodany do standardowej terapii ze standardową terapią w leczeniu pierwotnej nefropatii IgA (IgAN). W analizie wykorzystano model semi-Markowa, prognozujący efekty terapii w horyzoncie dożywotnym. Uwzględnione kategorie kosztowe obejmowały koszty leczenia, rutynowej opieki medycznej, dializ, przeszczepienia, zdarzeń niepożądanych, powikłań długookresowych, śmiertelności oraz koszty pośrednie.

W analizie oszacowano, że przeciętne łączne koszty leczenia w horyzoncie dożywotnym w ramieniu budezonidu wyniosą 1,2 mln USD natomiast w ramieniu komparatora 1,2 mln USD i wiążą się z inkrementalnym kosztem na poziomie 3810 USD. Jednocześnie w ramieniu budezonidu zanotowano wzrost jakości życia o ok. 0,25 QALY. Tym samym inkrementalny współczynnik kosztów-żyteczności dla wnioskowanej technologii wyniósł 15,4 tys. USD. Przy założeniu progu opłacalności na poziomie 150 tys. USD stosowanie budezonidu wiązało się z wysokim prawdopodobieństwem opłacalności kosztowej.

Z uwagi na fakt, że odnalezione źródło stanowi abstrakt konferencyjny, nie jest możliwa weryfikacja ani struktury modelu, ani danych wejściowych ani wiarygodności założeń dotyczących terapii w ramach analizy Ramjee 2022. Do wyników zatem należy odnieść się ze szczególną ostrożnością. Z uwagi na fakt, że w badaniach klinicznych dla budezonidu stosowanego w leczeniu IGaN w odniesieniu do skuteczności nie oceniano tzw. twardych punktów końcowych (np. śmiertelność, jakość życia, czas do progresji choroby) a jedynie surogaty czyli wyniki parametrów biochemicznych można wnioskować, że modelowanie w abstrakcie Ramjee 2022 wiąże się z przyjęciem szeregu założeń dotyczących wpływu wartości parametrów biochemicznych na ryzyko wystąpienia klinicznie istotnych zdarzeń generujących koszty (np. dializy, transplantacje nerek, zgony). Takie modelowanie w długim okresie czasowym wiąże się z dużą niepewnością.

W celu oszacowania efektywności kosztowej dla budezonidu przyjęto następujące założenia:

- Inkrementalny efekt zdrowotny z zastosowania terapii wynosi 0,25 (Ramjee 2022), co jest założeniem optymistycznym i korzystnym dla technologii ocenianej.
- Uwzględniono koszt jednego cyklu budezonidu.
- Nie uwzględniono innych kategorii kosztowych, ze względu na ocenę kliniczną wyłącznie surogatowych punktów końcowych, które nie przekładają się jednoznacznie na ryzyko wystąpienia zdarzeń generujących koszty (np. transplantacje) lub jakość życia

Zakładając, że koszt budezonidu wynosi 646,4 tys. PLN przy braku innych kosztów oraz, że jeden cykl leczenia wygeneruje inkrementalny efekt zdrowotny przyniesie efekt na poziomie 0,25 QALY można oszacować, że inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności wyniesie 2,59 mln PLN/QALY.

### 7.3. Przegląd opublikowanych analiz HTA

W celu odnalezienia zagranicznych analiz ekonomicznych dotyczących oceny farmakoekonomicznej produktu leczniczego Kinpeygo (budezonid) we wskazaniu: leczenie pierwotnej nefropatii IgA (IgAN) u osób dorosłych, u których istnieje ryzyko szybkiej progresji choroby, a stosunek stężenia białka do kreatyniny w moczu (UPCR) wynosi  $\geq 1,5$  g/gram; przeprowadzono przegląd medycznych baz informacji Medline (przez PubMed). Przeszukania źródeł informacji dokonano w dniu 16.02.2023. Zastosowana strategia wyszukiwania została przedstawiona w Załącznik 3.

Wyszukiwaniem objęto strony internetowe następujących agencji i organizacji:

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

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono rekomendacji zagranicznych analiz ekonomicznych.

### 7.4. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji refundacyjnych dotyczących stosowania Kinpeygo (budezonid) we wskazaniu: leczenie pierwotnej nefropatii IgA (IgAN) u osób dorosłych, u których istnieje ryzyko szybkiej progresji choroby, a stosunek stężenia białka do kreatyniny w moczu (UPCR) wynosi  $\geq 1,5$  g/gram przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Ontario – <http://www.health.gov.on.ca/en/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>

- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>
- Szwecja – <https://www.tlv.se/>
- Japonia - <https://www.pmda.go.jp/english/>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 09.02.2023 przy zastosowaniu słów kluczowych: „Kinpeygo”, „budesonid”, „IgA nephropathy”, „Tarpeyo”. W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dla ocenianej technologii.

## 7.5. Podsumowanie oceny ekonomicznej

W związku z wyłonieniem istotnych ograniczeń danych do modelowania wynikających z badania rejestracyjnego, analitycy Agencji odstąpili od wykonania modelu farmakoekonomicznego dla ocenianego produktu leczniczego. Podjęto natomiast próbę przybliżenia oszacowań efektywności kosztowej ocenianej technologii przy najkorzystniejszych dla niej założeniach.

Koszt 9 mies. terapii lekiem Kinpeygo wyniósł:

- ok. 638 355 PLN w przypadku pacjentów, którzy przyjmują dawkę 8 mg przy zakończeniu leczenia,
- ok. 646 421 PLN w przypadku pacjentów wymagających zmniejszenia dawki do 4 mg przy zakończeniu leczenia.

Zakładając, że koszt budesonidu wynosi 646,4 tys. PLN przy braku innych kosztów oraz, że jeden cykl leczenia wygeneruje inkrementalny efekt zdrowotny przyniesie efekt na poziomie 0,25 QALY można oszacować, że inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności wyniesie 2,59 mln PLN/QALY.

Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dla ocenianej technologii.



## 8. OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA

### 8.1. Niepewność metodyki materiału dowodowego

- Brak jest długoterminowych danych dotyczących skuteczności 9 mies. terapii budezonidem i jego wpływu na wyniki UPCR, UACR, eGFR u pacjentów z nefropatią IgA oraz na zapobieganie/opóźnienie pojawienia się końcowego stadium niewydolności nerek oraz wiążącej się z tym konieczności dializoterapii i/lub transplantacji nerki.
- Dane dotyczące bezpieczeństwa są ograniczone. Zgodnie z wymogiem EMA, w celu potwierdzenia skuteczności i bezpieczeństwa stosowania leku u pacjentów z IgAN, podmiot odpowiedzialny zobowiązany jest do przedłożenia dodatkowych wyników z badania głównego, które jest nadal w toku.
- Badanie Nefigard jest aktualnie prowadzone. Dostępne wyniki dotyczą części A badania.

### 8.2. Przenoszalność wyników badania do warunków polskich (*transferability*)

- Badanie Nefigard jest prowadzone m.in. w warunkach polskich.
- Biała rasa w badaniu Nefigard stanowiła 85,9% (87,6% w grupie budezonidu 16mg i 84,3% w grupie placebo) oraz 97% wszystkich badanych w badaniu Nefigan.

### 8.3. Niepewność dodatkowych danych

- Ze względu na przyjęte założenia, przedstawione oszacowania populacji objętej leczeniem mogą być ograniczone błędem i stanowią wartości orientacyjne.

### 8.4. Niepewność założeń modelu ekonomicznego

- Oszacowany koszt terapii jednego pacjenta lekiem Kinpeygo wyniósł:
  - ok. 638 355 PLN w przypadku pacjentów, którzy przyjmują dawkę 8 mg przy zakończeniu leczenia,
  - ok. 646 421 PLN w przypadku pacjentów wymagających zmniejszenia dawki do 4 mg przy zakończeniu leczenia.
- Cena produktu leczniczego Kinpeygo pochodzi ze strony internetowej. Nie odnaleziono ceny leku w bazie EURIPID, brak jest również rekomendacji refundacyjnych z innych krajów.
- Koszt terapii może się różnić od oszacowanego, ze względu na zmiany w kursie walut.

### 8.5. Niepewność konstrukcji modelu farmakoekonomicznego

Nie dotyczy.

### 8.6. Podsumowanie oceny niepewności wnioskowania

Wymienione ograniczenia w znacznym stopniu mogą wpływać na niepewności oszacowań niniejszego opracowania.

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

### **9.1. Populacja docelowa**

Populację docelową stanowią osoby dorosłe z pierwotną nefropatią IgA (IgAN), u których istnieje ryzyko szybkiej progresji choroby, a stosunek stężenia białka do kreatyniny w moczu (UPCR) wynosi  $\geq 1,5$  g/gram.

### **9.2. Wskaźniki oceny efektywności**

- zmiana stosunku stężenia białka do kreatyniny w moczu (UPCR) w porównaniu do wartości początkowej
- zmiana eGFR w porównaniu do wartości początkowej
- zmiana stosunku stężenia albuminy do kreatyniny (UACR) w porównaniu do wartości początkowej

### **9.3. Oczekiwane korzyści zdrowotne**

- zmniejszenie stosunku stężenia białka do kreatyniny w moczu (UPCR) w porównaniu do wartości początkowej:
  - o ok. 27% (12%-39%) po 9 miesiącach leczenia;
  - o ok. 48% po 12 miesiącach (po 3 miesiącach od zakończenia leczenia);
- niewielka zmiana eGFR w porównaniu do wartości początkowej po 9 miesiącach:
  - oczekiwana wartość zmniejszenia eGFR to 0,17 ml/min na 1,73 m<sup>2</sup> ;
  - zmniejszenie eGFR nie większe niż 4,04 ml/min na 1,73 m<sup>2</sup> ;
- zmniejszenie stosunku stężenia albuminy do kreatyniny (UACR) w porównaniu do wartości początkowej:
  - o ok. 31% (14%–45%) po 9 miesiącach leczenia;
  - o ok. 54% (40%–64%) po 12 miesiącach (po 3 miesiącach od zakończenia leczenia).

## 10. PIŚMIENNICTWO

Badania pierwotne i wtórne	
<b>Barratt 2022</b>	Barratt, Jonathan Fragale, Guillermo et al., Results from part A of the multi-center, double-blind, randomized, placebo-controlled NeflgArd trial, which evaluated targeted-release formulation of budesonide for the treatment of primary immunoglobulin A nephropathy, <i>Kidney International</i> , Volume 103, Issue 2, 391 – 402.
<b>Fellström 2017</b>	Fellström, Bengt C et al., Targeted-release budesonide versus placebo in patients with IgA nephropathy (NEFIGAN): a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2b trial, <i>The Lancet</i> , Volume 389, Issue 10084, 2117 – 2127.
<b>Natale 2020</b>	Natale P, Palmer SC, Ruospo M, Saglimbene VM, Craig JC, Vecchio M, Samuels JA, Molony DA, Schena FP, Strippoli GFM. Immunosuppressive agents for treating IgA nephropathy. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> 2020, Issue 3. Art. No.: CD003965. DOI: 10.1002/14651858.CD003965.pub3.
Rekomendacje kliniczne i finansowe	
<b>KDIGO 2021</b>	Rovin, Brad H. et al., KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases, <i>Kidney International</i> , Volume 100, Issue 4, S1 - S276, <a href="https://doi.org/10.1016/j.kint.2021.05.021">https://doi.org/10.1016/j.kint.2021.05.021</a>
<b>PTN 2020</b>	Magdalena Durlik, <i>Nefropatia IgA, NEFROL DIAL POL.</i> 2020; 24: 51-56, <a href="https://nefroidialpol.pl/wp-content/uploads/2021/02/NDP-3-4-2020_ZALEC-1-M-Durlik.pdf">https://nefroidialpol.pl/wp-content/uploads/2021/02/NDP-3-4-2020_ZALEC-1-M-Durlik.pdf</a>
Pozostałe publikacje	
<b>Biomedtracker</b>	<a href="https://www.biomedtracker.com/">https://www.biomedtracker.com/</a> [data dostępu: 03.02.2023]
<b>GHDx</b>	<a href="http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool">http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool</a> [data dostępu: 13.02.2023]
<b>EMA, Assessment raport, Kinpeygo</b>	<a href="https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/kinpeygo-epar-public-assessment-report_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/kinpeygo-epar-public-assessment-report_en.pdf</a> [data dostępu: 17.02.2023]
<b>EMA, ChPL Kinpeygo</b>	<a href="https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/kinpeygo-epar-product-information_pl.pdf">https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/kinpeygo-epar-product-information_pl.pdf</a> [data dostępu: 17.02.2023]
<b>Obwieszczenie-Ministra Zdrowia z dnia 20 lutego 2023 r.</b>	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 lutego 2023 r. w sprawie wykazu leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2023 r. <a href="https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-20-lutego-2023-r-w-sprawie-wykazu-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-na-1-marca-2023-r">https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-20-lutego-2023-r-w-sprawie-wykazu-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-na-1-marca-2023-r</a> [data dostępu: 28.02.2023]
<b>Choroby rzadkie 2020</b>	Anna Dobrzańska, Łukasz Obrycki i inni. <i>Choroby rzadkie</i> . Media-Press sp. z o.o. Warszawa 2020. Wydanie: I
<b>Perkowska-Ptasinska 2017</b>	Perkowska-Ptasinska, Agnieszka et al. "Clinicopathologic correlations of renal pathology in the adult population of Poland." <i>Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association</i> vol. 32,suppl_2 (2017): ii209-ii218. doi:10.1093/ndt/gfw365
<b>GUS</b>	<a href="https://bdl.stat.gov.pl/bdl/dane/podgrup/tablica">https://bdl.stat.gov.pl/bdl/dane/podgrup/tablica</a> (data dostępu: 28.02.2023)
<b>Ramjee 2022</b>	Ramjee, L et al., EE440 Economic Evaluation of Nefecon in Primary IgA Nephropathy in The United States., <i>Value in Health</i> , Volume 25, Issue 7, S421

# 11. ZAŁĄCZNIKI

## 11.1. Załącznik 1

### Strategie wyszukiwania

Tabela 24. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania: 01.02.2023 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	"Kinpeygo"[Title/Abstract]	0
#2	"Nefecon"[Title/Abstract]	5
#3	"budesonide"[Title/Abstract]	6060
#4	#1 or #2 or #3	6060
#5	"primary IgA nephropathy"[Title/Abstract]	276
#6	"primary immunoglobulin A nephropathy"[Title/Abstract]	27
#7	"IgAN"[Title/Abstract]	3302
#8	"berger's disease"[Title/Abstract]	200
#9	"berger disease"[Title/Abstract]	24
#10	"Glomerulonephritis, IGA"[Mesh]	7011
#11	#5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10	7809
#12	#4 and #11	34

Tabela 25. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data wyszukiwania: 31.01.2023 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	Kinpeygo	0
#2	nefecon.ab,kw,ti.	40
#3	budesonide	19623
#4	#1 or #2 or #3	19628
#5	primary IgA nephropathy	710
#6	primary immunoglobulin A nephropathy	67
#7	IgAN	9202
#8	Berger's disease	481
#9	berger disease	66
#10	Glomerulonephritis, IGA	405
#11	#5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10	10433
#12	#4 and #11	96

Tabela 26. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane Library (data wyszukiwania:01.02.2023 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	Kinpeygo	0
#2	Nefecon	30
#3	budesonide	5419
#4	#1 or #2 or #3	5424
#5	primary IgA nephropathy	290
#6	primary immunoglobulin A nephropathy	187
#7	IgAN	332
#8	Berger's disease	1146

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#9	berger disease	1146
#10	Glomerulonephritis, IGA	404
#11	#5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10	1785
#12	#4 and #11	52

## 11.2. Załącznik 2 - Fragmenty EPAR dla leku Kinpeygo

### 3.1.1. Disease or condition

Kinpeygo (budesonide) is intended for the treatment of primary IgAN in adults at risk of rapid disease progression with a UPCr  $\geq 1.5$  g/gram, based on the request of the CHMP to restrict the previously claimed broader indication.

IgAN, sometimes referred to as Berger's disease, is a serious, immune complex-mediated autoimmune kidney disease, that is the most prevalent primary chronic glomerulonephritis worldwide.

Glomerulonephritis is an inflammatory condition affecting the glomeruli, characterised by intraglomerular inflammation and cellular proliferation associated with haematuria. The hallmark of which is the predominance of galactose-deficient IgA1 (Gd-IgA1) deposits, either alone or with IgG, IgA, or both, in the glomerular mesangium. The disease can be classified into primary or secondary forms. In the primary form, there are no relevant associated co-morbidities, whereas in the secondary form, the condition may be diagnosed in patients with non-renal diseases, ranging from chronic liver disease and inflammatory states to chronic infections and neoplasms.

It is a life-threatening condition that is chronically debilitating due to progressive loss of kidney function that results in reduced quality of life and shortened life expectancy.

IgA nephropathy is an orphan disease that is estimated to affect approximately 200,000 people in the EU (including the United Kingdom), and approximately 130,000 people in the United States (National Organization for Rare Disorders [NORD]).

### 2.1.2. Epidemiology

IgA nephropathy is the most prevalent primary chronic glomerulonephritis worldwide (KDIGO 2021).

IgAN is an orphan disease that is estimated to affect approximately 200,000 people in the EU and in the United Kingdom. There are geographical differences in the disease prevalence, with a higher prevalence in individuals of East Asian origin compared with Caucasians and an even lower prevalence in individuals of African origin. There are also notable differences in sex distribution, with a markedly higher male predominance in Caucasian populations compared to an equal prevalence in males and females in Asia (Feehally and Cameron 2011, Schena and Nistor 2018, Wyatt and Julian 2013). Primary IgAN can occur at any age, but the clinical onset is common during the second or third decades of life (Donadio and Grande 2002). Patients with IgAN are therefore younger and often have a lower comorbid condition burden than most other patients with chronic kidney disease (Knoop et al 2013).

It is a life-threatening condition that is chronically debilitating due to progressive loss of kidney function that results in reduced quality of life and shortened life expectancy (Glassock et al 2019, Jarrick et al 2019, Knoop et al 2013). Up to 50% of patients with IgAN develop End Stage Renal Disease (ESRD), requiring haemodialysis and kidney transplantation, within 20 years of diagnosis (Lai et al 2016, Moriyama et al 2014, Schena 1990, Vecchio et al 2015, Wyatt and Julian 2013).

### 2.1.4. Clinical presentation, diagnosis and stage/prognosis

The disease can be classified into primary or secondary forms. In the primary form, there are no relevant associated co-morbidities, whereas in the secondary form, the condition may be diagnosed in patients with non-renal diseases, ranging from chronic liver disease and inflammatory states to chronic infections and neoplasms. In the Kinpeygo clinical development programme, patients with primary IgAN only were studied.

Primary IgAN can occur at any age, but the clinical onset is common during the second or third decades of life (Donadio and Grande 2002). Children and adolescents with IgAN typically present with painless macroscopic haematuria during an acute upper respiratory tract or GI illness, whereas adults usually present with proteinuria, microscopic haematuria, or hypertension. The first indication of IgAN, that may be detected incidentally through dipstick or laboratory testing of a urine sample, is usually the appearance of protein and/or blood in the urine (proteinuria and haematuria, respectively), indicating leakage through the damaged glomeruli in the kidney. IgAN

can only be diagnosed with a kidney biopsy. There are no validated diagnostic serum or urine biomarkers for IgAN.

Most commonly, IgAN is asymptomatic and follows a slowly progressive course with approximately 25% to 30% of any cohort developing kidney failure within 20 to 25 years of presentation. There is good evidence that the epidemiology, clinical presentation, disease progression, and long-term outcome of IgAN differ across ethnic populations around the world. IgAN is most prevalent and more likely to cause kidney failure in people of East Asian ancestry, followed by Caucasians, and is relatively rare in individuals of African descent. It is currently unclear if these observations are due to differences in pathogenesis and/or the contribution of varying genetic and environmental influences.

Clinical predictors of progression of IgA nephropathy include a reduction in GFR (manifested by elevated serum creatinine), hypertension (>140/90 mmHg), and persistent protein excretion above 1g/day. Patients who have recurrent episodes of gross haematuria without proteinuria are at low risk for progressive kidney disease. Other potentially modifiable risk factors for progressive disease include obesity, hypertriglyceridemia and hyperuricemia and smoking.

Certain findings on renal biopsy (Histologic predictors of progression) in patients with IgA nephropathy have also been associated with an increased risk of progressive disease. These include markers of more severe inflammatory disease, such as crescent formation and immune deposits in the capillary loops in addition to the mesangial deposits that are present in all patients, and markers of chronic fibrotic disease such as glomerulosclerosis, tubular atrophy, interstitial fibrosis, and vascular disease.

### 2.1.5. Management

There are currently no treatments approved for the management of patients with primary IgAN in the European Union. Standard of care comprises supportive therapy, which focuses on lowering of proteinuria and optimising blood pressure control by maximum tolerated inhibition of the renin angiotensin system (RAS), together with a low sodium diet (KDIGO 2021 guideline). When proteinuria persists despite optimal RAS inhibition with angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEIs) and/or angiotensin II type I receptor blockers (ARBs), patients are at risk of progression to ESRD. There are no further recommended treatments, and therapeutic options are generally limited to consideration of a 6-month treatment course of high-dose systemic glucocorticosteroids (GCS). However, the benefit-risk balance for the use of GCS over optimised supportive care in IgAN has been questioned, based on the increased risk of serious steroid-related adverse effects, in particular life-threatening serious infections reported in two recent randomised controlled trials in IgAN patients (STOP-IgAN and TESTING, Lv et al 2017<sup>25</sup>, Rauen et al 2015<sup>26</sup>, Rauen et al 2020<sup>27</sup>). Additional immunosuppressants beyond GCS, such as cyclophosphamide, are suggested for specific situations only, for example in cases of crescentic IgAN where renal function is rapidly deteriorating. Therefore, there is a high unmet medical need for a targeted treatment with a favourable benefit-risk profile for patients with primary IgAN at risk of progressing to ESRD.

## 11.3. Załącznik 3

### Strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych

**Tabela 27. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania: 16.02.2023 r.)**

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	"cost effectiveness"[All Fields] OR "cost utility"[All Fields] OR "economic analysis"[All Fields] OR "economic evaluation"[All Fields] OR "pharmacoeconomic"[All Fields] OR "ICER"[All Fields] OR "ICUR"[All Fields] OR "Markov model"[All Fields] OR "budget impact"[All Fields] OR "QALY"[All Fields] OR "cost benefit"[All Fields] OR "cost analysis"[All Fields] OR "cost consequence"[All Fields] OR "economic assessment"[All Fields]	203 489
#2	"budesonide" OR "OMS271" OR "budesonid" OR "formoterol"	8 882
#3	immunoglobulin A nephropathy" OR "IGA nephropathy" OR "Nephritis" OR "Berger disease" OR "Berger's disease" OR "Glomerulonephritis"	78 997
#4	#1 AND #2 AND #3	0