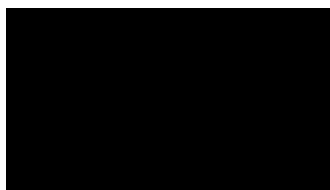




**BUDEZONID O ZMODYFIKOWANYM UWALNIANIU  
(PRODUKT LECZNICZY KINPEYGO®)  
DO STOSOWANIA W LECZENIU PIERWOTNEJ NEFROPATII IGA  
U OSÓB DOROSŁYCH, U KTÓRYCH ISTNIEJE RYZYKO SZYBKIEJ  
PROGRESJI CHOROBY ROZUMIANEJ JAKO UTRZYMUJĄCY SIĘ  
BIAŁKOMOCZ (stosunek stężenia białka do kreatyniny w moczu  
UPCR  $\geq 1,5$  g/g) POMIMO ZOPTYMALIZOWANEGO LECZENIA  
NEFROPROTEKCYJNEGO**

**ANALIZA KLINICZNA (AK)  
– PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY BADAŃ**



Kraków, grudzień 2023-luty 2024

## LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY KLINICZNEJ

<b>Analizę kliniczną opracowało (nazwa firmy, dane kontaktowe)</b>	Centrum HTA Sp. z o.o. os. Mozarta 1/29, 31 - 232 Kraków e-mail: centrumhta@centrumhta.com telefon: 0 607 345 792		
<b>Autorzy analizy klinicznej</b>	<b>Imię i nazwisko (inicjały)</b>	<b>Stanowisko</b>	<b>Wkład pracy</b>
<b>Analiza kliniczna została wykonana na zlecenie i sfinansowana przez (nazwa firmy, dane kontaktowe)</b>	<b>Stada Pharm Sp. z o.o. ul. Krakowiaków 44, 02-255 Warszawa</b>		
<b>Konflikt interesów</b>	Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów		

## SPIS TREŚCI

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY KLINICZNEJ.....	5
ZDEFINIOWANIE NIEKTÓRYCH OKREŚLEŃ UŻYTYCH W ANALIZIE KLINICZNEJ NA PODSTAWIE ROZPORZĄDZENIA MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 24 PAŹDZIERNIKA 2023 ROKU .....	7
STRESZCZENIE .....	8
1. CEL PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK).....	22
2. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK) .....	22
2.1. SPOSÓB PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK).....	22
2.2. METODY WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH .....	23
2.3. METODY WYSZUKIWANIA PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH .....	24
2.4. KRYTERIA WŁĄCZENIA I WYKLUCZENIA BADAŃ W RAMACH PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO .....	26
2.5. OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA .....	28
2.6. SELEKCJA INFORMACJI .....	28
2.7. METODY OCENY WIARYGODNOŚCI BADAŃ WŁĄCZONYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ .....	29
2.8. METODY EKSTRAKЦИИ DANYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ .....	32
2.9. SYNTEZA DANYCH .....	33
3. ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO – NA PODSTAWIE SCHEMATU PICO .....	37
4. PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH .....	43
4.1. WSTĘP .....	43
4.2. WYNIKI PRZEGLĄDU MEDYCZNYCH BAZ DANYCH .....	44
5. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ BUDEZONIDU O ZMODYFIKOWANYM UWALNIANIU W PORÓWNIANIU Z PLACEBO, W POPULACJI DOROSŁYCH PACJENTÓW Z NEFROPATIA IgA.....	46
5.1. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ BUDEZONIDU O ZMODYFIKOWANYM UWALNIANIU Z PORÓWNIANIU Z PLACEBO W SUBPOPULACJI PACJENTÓW Z NEFROPATIA IgA i UPCR $\geq 1,5$ g/gram – wyniki części A badania NefIgArd.....	50
5.2. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA BUDEZONIDU O ZMODYFIKOWANYM UWALNIANIU Z PORÓWNIANIU Z PLACEBO W POPULACJI OGÓLNEJ PACJENTÓW Z NEFROPATIA IgA– wyniki części A badania NefIgArd .....	56
5.3. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ BUDEZONIDU O ZMODYFIKOWANYM UWALNIANIU Z PORÓWNIANIU Z PLACEBO W SUBPOPULACJI PACJENTÓW Z NEFROPATIA IgA i UPCR $\geq 1,5$ g/gram – wyniki części B badania NefIgArd.....	63
5.4. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA BUDEZONIDU O ZMODYFIKOWANYM UWALNIANIU Z PORÓWNIANIU Z PLACEBO W SUBPOPULACJI PACJENTÓW Z NEFROPATIA IgA i UPCR $\geq 1,5$ g/gram – wyniki części B badania NefIgArd.....	70
5.5. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA BUDEZONIDU O ZMODYFIKOWANYM UWALNIANIU Z PORÓWNIANIU Z PLACEBO W POPULACJI OGÓLNEJ PACJENTÓW Z NEFROPATIA IgA– wyniki części B badania NefIgArd .....	76
6. PORÓWNIANIE SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ BUDEZONIDU O ZMODYFIKOWANYM UWALNIANIU W PORÓWNIANIU Z AKTYWNYMI KOMPparatorAMI, W POPULACJI DOROSŁYCH PACJENTÓW Z NEFROPATIA IgA – wyniki porównania pośredniego .....	84
6.1. PORÓWNIANIE SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ BUDEZONIDU O ZMODYFIKOWANYM UWALNIANIU W PORÓWNIANIU Z AKTYWNYMI KOMPparatorAMI, W POPULACJI DOROSŁYCH PACJENTÓW Z NEFROPATIA IgA – wyniki meta-analazy sieciowej.....	91
6.2. PORÓWNIANIE SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ BUDEZONIDU O ZMODYFIKOWANYM UWALNIANIU W PORÓWNIANIU Z AKTYWNYMI KOMPparatorAMI, W POPULACJI DOROSŁYCH PACJENTÓW Z NEFROPATIA IgA – wyniki porównania pośredniego z dopasowaniem populacji .....	96
7. BADANIA O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI DLA BUDEZONIDU O ZMODYFIKOWANYM UWALNIANIU W POPULACJI DOROSŁYCH PACJENTÓW Z NEFROPATIA IgA .....	98
8. DODATKOWA OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA BUDEZONIDU O ZMODYFIKOWANYM UWALNIANIU.....	102
8.1. PODSUMOWANIE DODATKOWEJ OCENY PROFILU BEZPIECZEŃSTWA BUDEZONIDU O ZMODYFIKOWANYM UWALNIANIU	

.....	10
2	
9.	OPRACOWANIA (BADANIA) WTÓRNE..... 104
9.1.	PODSUMOWANIE WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z PRZEGLĄDÓW SYSTEMATYCZNYCH ..... 104
10.	DYSKUSJA ..... 106
11.	OGRANICZENIA ANALIZY KLINICZNEJ..... 115
12.	WNIOSKI KOŃCOWE..... 118
13.	BIBLIOGRAFIA..... 120
14.	SPIS TABEL, SCHEMATÓW I WYKRESÓW ..... 128
15.	ANEKS..... 136
15.1.	PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH ..... 136
15.2.	TABELARYCZNE ZESTAWIENIE PUBLIKACJI WYKLUCZONYCH Z ANALIZY KLINICZNEJ..... 143
15.3.	CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO..... 143
15.4.	CHARAKTERYSTYKI BADAŃ KLINICZNYCH WŁĄCZONYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ (ANG. <i>CRITICAL APPRAISAL</i> ) ORAZ CHARAKTERYSTYKI WYJŚCIOWE POPULACJI PACJENTÓW BIORĄCYCH UDZIAŁ W TYCH BADANIACH..... 144
15.5.	ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ BUDEZONIDU O ZMODYFIKOWANYM UWALNIANIU W PORÓWNIANIU Z PLACEBO, W POPULACJI DOROSŁYCH PACJENTÓW Z NEFROPATIA IgA – wyniki w populacji ogólnej z badania NEFIGARD .....162
15.6.	PORÓWNIANIE POŚREDNIE SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ BUDEZONIDU O ZMODYFIKOWANYM UWALNIANIU W PORÓWNIANIU Z AKTYWNYMI KOMPARATORAMI, W POPULACJI DOROSŁYCH PACJENTÓW Z NEFROPATIA IgA – dodatkowe analizy ..... 184
15.7.	ANALIZA WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z DODATKOWEGO BADANIA RANDOMIZOWANEGO DLA BUDEZONIDU O ZMODYFIKOWANYM UWALNIANIU ..... 188
15.8.	ANALIZA WYNIKÓW Z BADANIA DLA AKTYWNEGO KOMPARATORA - MANNO i wsp. 2009..... 205
15.9.	BADANIA NIEOPUBLIKOWANE..... 210
15.10.	WYNIKI DODATKOWEJ OCENY PROFILU BEZPIECZEŃSTWA BUDEZONIDU O ZMODYFIKOWANYM UWALNIANIU.....212
15.11.	WYNIKI I WNIOSKI Z PRZEGLĄDÓW SYSTEMATYCZNYCH..... 232
15.12.	OCENA RYZYKA BŁĘDU SYSTEMATYCZNEGO DLA RANDOMIZOWANYCH BADAŃ KLINICZNYCH (RCT)..... 236
15.13.	OCENA METODOLOGII PRZEGLĄDÓW SYSTEMATYCZNYCH W SKALI AMSTAR 2..... 240
15.14.	OPIS SKALI I KWESTIONARIUSZY WYKORZYSTANYCH W BADANIACH KLINICZNYCH WŁĄCZONYCH DO ANALIZY .... ..... 245
15.15.	TABELE POMOCNICZE..... 246
15.16.	ANKIETA ZGODNOŚCI PRZEPROWADZENIA ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO ORAZ ANALIZY KLINICZNEJ Z „ROZPORZĄDZENIEM MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 24 PAŹDZIERNIKA 2023 ROKU W SPRAWIE MINIMALNYCH WYMAGAŃ, JAKIE MUSZĄ SPEŁNIAĆ ANALIZY UWZGLĘDNIONE WE WNIOSKACH O OBJĘCIE REFUNDACJĄ I USTALENIE URZĘDOWEJ CENY ZBYTU, O OBJĘCIE REFUNDACJĄ I USTALENIE URZĘDOWEJ CENY ZBYTU TECHNOLOGII LEKOWEJ O WYSOKIEJ WARTOŚCI KLINICZNEJ ORAZ O PODWYŻSZENIE URZĘDOWEJ CENY ZBYTU LEKU, ŚRODKA SPECJALNEGO PRZEZNACZENIA ŻYWIENIOWEGO, WYROBU MEDYCZNEGO, KTÓRE NIE MAJĄ ODPOWIEDNIKA REFUNDOWANEGO W DANYM WSKAZANIU” .....252
15.17.	ANKIETA ZGODNOŚCI PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ Z „WYTYCZNYMI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH”, OPUBLIKOWANYMI NA STRONACH AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI (AOTMiT) WE WRZEŚNIU 2016 ROKU ..... 255

## INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY KLINICZNEJ

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
<b>ACEi</b>	ang. <i>Angiotensin-converting-enzyme inhibitors</i> ; Inhibitory konwertazy angiotensyny
<b>AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>APD</b>	Analiza problemu decyzyjnego
<b>ARB</b>	ang. <i>Angiotensin receptor blockers</i> ; Blokery receptora angiotensynowego/ antagoniści receptora angiotensyny II (sartany)
<b>BSC</b>	ang. <i>Best supportive care</i> ; Najlepsza opieka wspomagająca
<b>CADTH</b>	ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> ; Kanadyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
<b>CDK</b>	ang. <i>Chronic kidney disease</i> ; Przewlekła choroba nerek
<b>CENTRAL</b>	ang. <i>The Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> ; Rejestr kontrolowanych badań klinicznych Biblioteki Cochrane'a
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b>	ang. <i>Confidence Interval</i> ; Przedział ufności
<b>CrI</b>	ang. <i>Credible interval</i> ; Przedział wiarygodności
<b>DAPA</b>	Dapagliflozyna
<b>EBM</b>	ang. <i>Evidence Based Medicine</i> ; Medycyna oparta na dowodach naukowych
<b>eGFR</b>	ang. <i>Estimated glomerular filtration rate</i> ; Szacunkowy wskaźnik przesączania kłębuszkowego [filtracji kłębuszkowej]
<b>EMA</b>	ang. <i>European Medicines Agency</i> ; Europejska Agencja ds. Leków
<b>EMBASE</b>	ang. <i>Excerpta Medica Database</i> ; Baza bibliograficzna z dziedziny medycyny i nauk pokrewnych
<b>EMTREE</b>	ang. <i>Elsevier's Life Science Thesaurus</i> ; Język haseł przedmiotowych z zakresu medycyny i nauk pokrewnych
<b>EPAR</b>	ang. <i>European Public Assessment Report</i> ; Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające
<b>ESRD</b>	ang. <i>End-stage renal disease</i> ; Schyłkowa niewydolność nerek
<b>FAS</b>	ang. <i>Full analysis set</i> ; Populacja objęta pełną analizą
<b>FDA</b>	ang. <i>Food and Drug Administration</i> ; Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
<b>Gd-IgA1</b>	ang. <i>Galactose-deficient IgA1</i> ; Immunoglobulina IgA1 o nieprawidłowej budowie, nie zawierająca w rejonie zawiasowym dołączanych w czasie glikozylacji cząsteczek galaktozy
<b>GKS</b>	Kortykosteroidy, glikokortykosteroidy
<b>HAS</b>	fr. <i>Haute Autorité de Santé</i> ; Francuska Agencja Oceny Technologii Medycznych
<b>HbA1c</b>	Hemoglobina glikowana
<b>HR</b>	ang. <i>Hazard ratio</i> ; Ryzyko względne
<b>HRQoL</b>	ang. <i>Health-related quality of life</i> ; Jakość życia warunkowana stanem zdrowia
<b>HTA</b>	ang. <i>Health Technology Assessment</i> ; Ocena Technologii Medycznych
<b>ICD-10</b>	ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Health Related Problems 10<sup>th</sup> Revision</i> ; Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, wersja 10.
<b>IgA</b>	Immunoglobulina A

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
<b>IgAN</b>	Nefropatia IgA – nefropatia zależna od immunoglobuliny A
<b>INAHTA</b>	ang. <i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment</i> ; Międzynarodowa sieć rządowych Agencji Oceny Technologii Medycznych
<b>IQR</b>	Rozstęp międzykwartyłowy
<b>MAIC</b>	ang. <i>Matching-adjusted indirect comparison</i> ; Porównanie pośrednie z dopasowaniem populacji
<b>MEDLINE</b>	ang. <i>Medical Literature Analysis and Retrieval System Online</i> ; Baza bibliograficzna z dziedziny medycyny i nauk pokrewnych
<b>MedDRA</b>	ang. <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> ; Słownik Medyczny do Działań Regulacyjnych
<b>MESH</b>	ang. <i>Medical Subject Headings</i> ; Język haseł przedmiotowych z zakresu medycyny i nauk pokrewnych
<b>MMRM</b>	ang. <i>Mixed-effect model for repeated measures</i> ; Model mieszanego efektu dla powtarzanych pomiarów
<b>N</b>	Liczebność próby (grupy badanej lub kontrolnej) w badaniu klinicznym
<b>n</b>	Liczba pacjentów, u których wystąpił analizowany punkt końcowy
<b>NICE</b>	ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> ; Narodowy Instytut Standardów Zdrowotnych i Klinicznych
<b>NMA</b>	ang. <i>Network meta-analysis</i> ; Meta-analiza sieciowa
<b>NNH</b>	ang. <i>Number Needed to Harm</i> ; Liczba pacjentów, u których stosowanie danej technologii medycznej zamiast komparatora spowoduje pojawienie się niekorzystnego efektu w określonym czasie
<b>NNT</b>	ang. <i>Number Needed to Treat</i> ; Liczba, która określa, ile osób musi zostać poddanych danej terapii, aby zapobiec wystąpieniu jednego niekorzystnego wyniku klinicznego lub uzyskać efekt pozytywny, w określonym czasie
<b>NOS</b>	ang. <i>Newcastle - Ottawa Quality Assessment Scale</i> ; Skala oceny nierandomizowanych badań klinicznych z grupą kontrolną
<b>OR</b>	ang. <i>Odds ratio</i> ; Iloraz szans
<b>OR Peto</b>	ang. <i>Peto Odds Ratio</i> ; Iloraz szans obliczany metodą Peto
<b>P</b>	Wartość p (współczynnik istotności statystycznej); miara prawdopodobieństwa popełnienia błędu I rodzaju (błąd alfa)
<b>PICO</b>	ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i> ; Populacja, interwencja wnioskowana, komparator, wynik
<b>PICOS</b>	ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome, Study</i> ; Populacja, interwencja wnioskowana, komparator, wyniki, badanie
<b>PRISMA</b>	ang. <i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i> ; Wytyczne przygotowania przeglądów systematycznych i meta-analiz
<b>RAS</b>	ang. <i>Renin-angiotensin system</i> ; Układ renina-angiotensyna
<b>RB</b>	ang. <i>Relative Benefit</i> ; Korzyść względna
<b>RCT</b>	Randomizowane badanie kliniczne
<b>RR</b>	ang. <i>Relative Risk</i> ; Ryzyko względne
<b>SD</b>	ang. <i>Standard Deviation</i> ; Odchylenie standardowe
<b>SE</b>	ang. <i>Standard error</i> ; Błąd standardowy
<b>SF-36</b>	ang. <i>Short Form Health Survey 36-item</i> ; Krótki, 36-elementowy kwestionariusz do oceny jakości życia
<b>UACR</b>	Wskaźnik albumina/kreatynina w moczu
<b>UPCR</b>	Stosunek stężenia białka do kreatyniny w moczu

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
<b>URPLWMIpB</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>WHO</b>	ang. <i>World Health Organization</i> ; Światowa Organizacja Zdrowia

## ZDEFINIOWANIE NIEKTÓRYCH OKREŚLEŃ UŻYTYCH W ANALIZIE KLINICZNEJ NA PODSTAWIE ROZPORZĄDZENIA MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 24 PAŹDZIERNIKA 2023 ROKU

Pojęcie	Definicja na podstawie Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 roku [99]
<b>Porównanie</b>	Przedstawienie badań, których przedmiotem jest wykazanie lub opis różnic pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, a w przypadku braku takich badań – przedstawienie odrębnych badań odnoszących się do technologii wnioskowanej oraz technologii opcjonalnej lub naturalnego przebiegu choroby.
<b>Refundowana technologia opcjonalna</b>	Technologia opcjonalna finansowana ze środków publicznych na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.
<b>Technologia</b>	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42b ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r. poz. 1389, z późn. zm.) lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt. 21 i 28 ustawy.
<b>Technologia opcjonalna</b>	Procedura medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.

## STRESZCZENIE

### *Cel analizy klinicznej*

Celem niniejszej analizy klinicznej jest ocena efektywności klinicznej i praktycznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) budezonidu o zmodyfikowanym uwalnianiu (produktu leczniczego Kinpeygo®, kapsułki twarde o zmodyfikowanym uwalnianiu) w leczeniu pierwotnej nefropatii IgA (IgAN) u osób dorosłych, u których istnieje ryzyko szybkiej progresji choroby rozumianej jako utrzymujący się białkomocz (stosunek stężenia białka do kreatyniny w moczu (UPCR) wynosi  $\geq 1,5$  g/gram) pomimo zoptymalizowanego leczenia nefroprotekcijnego tj. maksymalnej tolerowanej lub maksymalnej dozwolonej dawki inhibitora konwertazy angiotensyny (ACEi) lub antagonisty receptora angiotensyny (ARB) przez  $\geq 3$  miesiące.

Niniejszy dokument został sporządzony w celu analizy możliwości objęcia finansowaniem ze środków publicznych produktu leczniczego Kinpeygo® (budezonid 4 mg, kapsułki twarde o zmodyfikowanym uwalnianiu), stosowanego w rozpatrywanym wskazaniu, w ramach proponowanego programu lekowego „LECZENIE PACJENTÓW Z PIERWOTNĄ NEFROPATIA IgA (ICD-10: N02.8)” [97].

Schemat PICO (populacja, interwencja, komparator, punktu końcowe) określony w ramach Analizy problemu decyzyjnego i uwzględniony w ramach niniejszego opracowania obejmuje:

**(P) populację docelową** (populację pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku), którą stanowią dorośli pacjenci z pierwotną nefropatią IgA, u których istnieje ryzyko szybkiej progresji choroby, a stosunek stężenia białka do kreatyniny w moczu wynosi  $\geq 1,5$  g/gram [97]; wnioskowane wskazanie jest tożsame ze wskazaniem zarejestrowanym [54];

**(I) interwencję wnioskowaną**, którą stanowi podanie budezonidu w postaci kapsułek twardych o zmodyfikowanym uwalnianiu (produkt leczniczy Kinpeygo®) zgodnie ze schematem dawkowania przedstawionym w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL) [54] [łącznie ze stosowaniem najlepszej opieki wspomagającej; BSC];

**(C) komparator** (interwencję alternatywną stosowaną w analizowanym wskazaniu), który stanowi najlepsza opieka wspomagająca (bez zastosowania budezonidu<sup>1</sup>);

**(O) wyniki zdrowotne** (punkty końcowe istotne klinicznie) z zakresu skuteczności klinicznej, jakości życia, profilu bezpieczeństwa.

### *Metody*

- problem zdrowotny, aktualną praktykę kliniczną, zalecenia postępowania klinicznego oraz szczegółowe uzasadnienie dla wyboru komparatora zostały opisane w Analizie problemu decyzyjnego opracowanej przez Centrum HTA Sp. z o.o. [100];
- analizę przygotowano z wykorzystaniem kryteriów oceny wiarygodności publikacji naukowych oraz na podstawie wytycznych, dotyczących przeprowadzania klinicznej oceny technologii medycznych według Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [95], jak również w oparciu o wytyczne opracowane przez *Cochrane Collaboration* - „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 5.1.0 z marca 2011 roku [98] oraz Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 roku [99];
- analizę przeprowadzono w oparciu o randomizowane badania kliniczne oceniające skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa analizowanej interwencji oraz komparatorów;
- przeszukano najważniejsze źródła informacji medycznej (w tym *MEDLINE* – dostęp przez *PubMed*, *EMBASE*, *Cochrane*, *CRD* oraz inne);
- wiarygodność badań klinicznych, spełniających kryteria włączenia do analizy została określona za pomocą narzędzia *Cochrane Collaboration* (badania prospektywne z grupą kontrolną i randomizacją), oraz skali AMSTAR 2 (przeglądy systematyczne);

<sup>1</sup> U niektórych, pacjentów BSC [oprócz stosowania blokerów układu renina-angiotensyna] może obejmować stosowanie ogólnoustrojowych GKS; w ramach BSC może być też stosowana dapagliflozyna - potencjalnie jednocześnie z wnioskowaną interwencją.



- na wszystkich etapach selekcja odnalezionych publikacji była dokonywana przez co najmniej dwóch analityków, pracujących w sposób niezależny;
- przy opracowaniu wyników korzystano z MS Excel 2016 oraz programu StatsDirect 3.

### ***Badania włączone do analizy klinicznej***

- 1 randomizowane badanie kliniczne III fazy o akronimie NefIgArd [1]-[18], uwzględniające porównanie budezonidu o zmodyfikowanym uwalnianiu względem placebo, w populacji dorosłych pacjentów z IgAN i wysokim ryzykiem progresji choroby, w tym w subpopulacji z UPCR wynoszącym  $\geq 1,5$  g/gram;
- 1 dodatkowe randomizowane badanie kliniczne II fazy o akronimie NEFIGAN [19]-[38], uwzględniające porównanie budezonidu o zmodyfikowanym uwalnianiu względem placebo, w populacji dorosłych pacjentów z IgAN i wysokim ryzykiem progresji choroby;
- 5 opracowań wtórnych, w tym:
  - przegląd systematyczny z porównaniem pośrednim uzyskany od Zamawiającego [39]-[41] (porównanie budezonidu względem glikokortykosteroidów i dapagliflozyny);
  - 3 przeglądy systematyczne bez meta-analizy: Liao i wsp. 2022 [50], Zhang i wsp. 2018 [51], Doumas i wsp. 2023 [53];
  - 1 przegląd systematyczny z meta-analizą: Natale i wsp. 2020 [52];
- 1 randomizowane badanie kliniczne uwzględniające zastosowanie glikokortykosteroidów (GKS) w schemacie stosowanym w Polsce - Manno i wsp. 2009 [49]<sup>2</sup>;
- 5 referencji uwzględnionych w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa budezonidu o zmodyfikowanym uwalnianiu, w tym:
  - Charakterystykę Produktu Leczniczego (ChPL) Kinpeygo® [54];
  - streszczenie Europejskiego Publicznego Sprawozdania Oceniającego (EPAR) [55];
  - Plan Zarządzania Ryzykiem produktu leczniczego (ChPL) Kinpeygo® [56];
  - ulotkę informacyjną dla produktu leczniczego Tarpeyo® zamieszczoną na stronie agencji FDA [57];
  - dane ze strony *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb* [58].
- 1 badanie nieopublikowane (w toku) Nefigard-OLE [59]-[60].

### ***WYNIKI***

#### **Efektywność kliniczna budezonidu o zmodyfikowanym uwalnianiu w porównaniu z placebo, w leczeniu dorosłych pacjentów z IgAN i wysokim ryzykiem progresji choroby - wyniki badania NefIgArd**

Celem randomizowanego, podwójnie zaślepionego badania klinicznego III fazy o akronimie NefIgArd [1]-[18] była ocena efektów stosowania budezonidu o zmodyfikowanym uwalnianiu w porównaniu z placebo, u pacjentów z IgAN. Do badania kwalifikowano pacjentów w wieku 18 lat lub starszych z potwierdzoną biopsją diagnozą IgAN, z proteinurią (UPCR  $\geq 0,8$  g/g lub proteinurią  $\geq 1$  g/24 godz.) pomimo stosowania zoptymalizowanej opieki wspomagającej (obejmującej blokadę układu renina-angiotensyna [RAS] – tj. stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny [ACEi] lub blokerów receptora angiotensynowego [ARB] w maksymalnych tolerowanych lub dostępnych dawkach) i z szacunkowym wskaźnikiem filtracji kłębuszkowej (eGFR)  $\geq 35$  do  $\leq 90$  ml/min w przeliczeniu na  $1,73$  m<sup>2</sup> [1], [4], [5]. Ponadto przedstawiono wyniki w subpopulacji chorych z UPCR  $\geq 1,5$  g/g [2].

<sup>2</sup> Schemat stosowania glikokortykosteroidów (GKS) opisany w badaniu Manno i wsp. 2009 [42] został wymieniony jako stosowany w Polsce przez eksperta klinicznego ankietowanego przez AOTMiT na potrzeby raportu dla budezonidu o zmodyfikowanym uwalnianiu. Z uwagi na fakt, że w badaniu Manno i wsp. [42] moment rozpoczęcia zoptymalizowanej terapii inhibitorami RAS był inny niż w badaniach dla wnioskowanej interwencji, czyli budezonidu o zmodyfikowanym uwalnianiu, nie było możliwe przeprowadzenie wiarygodnego porównania pośredniego. W związku z powyższym wyniki badania Manno i wsp. 2009 [49] przedstawiono jedynie pogładowo.

Badanie składało się z dwóch części:

- części A, obejmującej 15-35 dniową fazę przesiewową, 9-miesięczny okres leczenia po randomizacji i 3-miesięczny okres obserwacji po zakończeniu leczenia;
- części B, która stanowiła dodatkowy, 12-miesięczny okres dodatkowej obserwacji, w celu oceny trwałości efektu terapii, po jej zakończeniu [1].

Ogółem, pacjentów zrandomizowano do dwóch grup:

- grupy badanej, w której stosowano budezonid, w postaci kapsułek twardych o zmodyfikowanym uwalnianiu w dawce 16 mg/dobę przez 9 miesięcy, następnie dawka była stopniowo obniżana w ciągu 2 tygodni, aż do zaprzestania leczenia (N=182<sup>3</sup>; w tym N=65 w subpopulacji z UPCR  $\geq 1,5$  g/g);
- grupy kontrolnej, w której stosowano placebo imitujące budezonid o zmodyfikowanym uwalnianiu (N=182<sup>4</sup>; w tym N=64 w subpopulacji z UPCR  $\geq 1,5$  g/g) [1].

Jednocześnie przez cały czas trwania badania wszyscy pacjenci mogli stosować zoptymalizowaną terapię wspomagającą, obejmującą maksymalne lub dostępne dawki inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACEi) lub blokerów receptora dla angiotensyny II (ARB), z wyjątkiem steroidów.

Wyniki badania NefIgArd [1]-[18] przedstawiono:

- z pierwszej, pierwotnej [końcowej formalnej] analizy danych po ukończeniu przez 199 pacjentów części A (dane zbierane do października 2020 roku) – 9 i 12 miesięcy od randomizacji;
- z drugiej, końcowej analizy danych obejmującej wszystkich zrandomizowanych pacjentów obserwowanych do lutego 2023 roku – po 12 i 24 miesiącach od randomizacji, w tym analizę danych z przeprowadzoną we wrześniu/październiku 2023.

Główne punkty końcowe:

- część A: ocena zmniejszenia białkomoczu na podstawie wskaźnika białko/kreatynina w moczu (ang. urine protein creatinine ratio, UPCR) po 9 miesiącach w porównaniu z wartością wyjściową;
- część B: średni ważony czasowo eGFR w ciągu 2 lat, z eGFR obliczonym przez laboratorium centralne w każdym punkcie czasowym (przeprowadzono dwa oddzielne pomiary zarówno na początku badania, jak i po 24 miesiącach).

#### Skuteczność kliniczna

Wykazano, że stosowanie budezonidu o zmodyfikowanym uwalnianiu w porównaniu z placebo, w subpopulacji pacjentów z IgAN z wyjściowym UPCR  $\geq 1,5$  g/g wiąże się z:

- **istotnie/istotną statystycznie ( $p < 0,05$ ):**
  - redukcją nasilenia białkomoczu, ocenianego na podstawie UPCR, po 9, 12 od randomizacji; efekt ten utrzymywał się nawet 15 miesięcy po zakończeniu terapii, tj. po 24 miesiącach od randomizacji;
  - poprawą czynności nerek ocenianą na podstawie szacunkowego wskaźnika filtracji kłębuszkowej (eGFR) po 9, 12 od randomizacji; efekt ten utrzymywał się nawet 15 miesięcy po zakończeniu terapii, tj. po 24 miesiącach od randomizacji; w grupie badanej odnotowano istotną redukcję rocznego spadku eGFR, co świadczy o wyhamowaniu progresji tego parametru;
  - wydłużeniem czasu do potwierdzonej  $\geq 30\%$  redukcji eGFR lub wystąpienia niewydolności nerek;

<sup>3</sup> w przypadku uwzględnienia dodatkowo pacjentów narodowości chińskiej po zakończeniu oficjalnej rekrutacji, N=195.

<sup>4</sup> w przypadku uwzględnienia dodatkowo pacjentów narodowości chińskiej po zakończeniu oficjalnej rekrutacji, N=194.

[REDACTED]

Należy zaznaczyć, że powyższe korzyści kliniczne ze stosowania wnioskowanej interwencji odnotowano także w populacji ogólnej pacjentów z IgAN włączonych do badania NefIgArd [1]-[18], niemniej jednak w subpopulacji z **wyjściowym UPCR  $\geq 1,5$  g/g efekt działania budezonidu o zmodyfikowanym działaniu był największy.**

Zestawienie wyników badania NefIgArd dla najważniejszych punktów końcowych dotyczących skuteczności klinicznej budezonidu o zmodyfikowanym uwalnianiu w porównaniu z placebo w populacji dorosłych pacjentów z IgAN i UPCR  $\geq 1,5$  g/g.

Punkt końcowy	Data odcięcia zbierania danych	Grupa badana – budezonid 16 mg	Grupa kontrolna – placebo	Stosunek średnich geometrycznych [95% CI]*	Wartość p
<b>UPCR – stosunek stężenia białka do kreatyniny w moczu</b>					
<b>Zmiana UPCR [g/g] po 9 miesiącach, redukcja względem wartości wyjściowej</b>	Październik 2020 [1] (częściowa analiza)	0,64	0,98	0,65 [0,49; 0,88]	<b>&lt;0,05</b>
<b>UACR - stosunek stężenia albuminy do kreatyniny w moczu</b>					
<b>gGFR – szacunkowy wskaźnik filtracji kłębuszkowej</b>					
<b>Zmiana eGFR po 9 miesiącach, względem wartości wyjściowej</b>	Październik 2020 [1] częściowa analiza)	0,99	0,84	1,17 [1,08; 1,27]	<b>&lt;0,05<sup>^</sup></b>

Punkt końcowy	Data odcięcia zbierania danych	Grupa badana – budezonid 16 mg	Grupa kontrolna – placebo	Stosunek średnich geometrycznych [95% CI]*	Wartość p
Zmiana eGFR [ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ], średnia liczona metodą najmniejszych kwadratów	Luty 2023 [3]	-6,03	-12,63	Różnica w średnich: 6,59 [3,59; 10,46]	<b>&lt;0,05</b>
<b>Złożony punkt końcowy – czas do redukcji eGFR o ≥30% względem wartości wyjściowych lub wystąpienia niewydolności nerek</b>					
Czas do randomizacji do potwierdzonej, 30% redukcji eGFR lub wystąpienia niewydolności nerek, mediana [miesiące]	Luty 2023 [3], [9]	-	-	HR=0,42 [0,21; 0,83]	<b>&lt;0,05<sup>^</sup></b>
Pacjenci z 30% redukcją eGFR lub wystąpieniem niewydolności nerek, n/N (%)		12/65 (18%)	23/64 (36%)	RR=0,51 [0,28; 0,93]	<b>&lt;0,05<sup>^</sup></b> <b>NNT [95% CI]: 6 [4; 48]</b>

\*wartości podane w referencji; <sup>^</sup>wartości obliczone przez Autorów analizy. eGFR – szacunkowy wskaźnik przesączania kłębuszkowego; UPCR – stosunek stężenia białka do kreatyniny w moczu; UACR – wskaźnik albuminy do kreatyniny w moczu.

**Zestawienie wyników badania NefIgArd dla najważniejszych punktów końcowych dotyczących skuteczności klinicznej budezonidu o zmodyfikowanym uwalnianiu w porównaniu z placebo w populacji ogólnej dorosłych pacjentów z IgAN.**

Punkt końcowy	Data odcięcia zbierania danych	Grupa badana – budezonid 16 mg	Grupa kontrolna – placebo	Różnica w procentowej redukcji pomiędzy grupami [95% CI] lub inny parametr [95% CI]*	Wartość p
<b>UPCR – stosunek stężenia białka do kreatyniny w moczu</b>					
Zmiana UPCR [g/g] po 9 miesiącach, redukcja względem wartości wyjściowej	Październik 2020 [1] (częściowa analiza)	31%	5%	27% [13; 39]	<b>0,0003*</b>

Punkt końcowy	Data odcięcia zbierania danych	Grupa badana – budezonid 16 mg	Grupa kontrolna –placebo	Różnica w procentowej redukcji pomiędzy grupami [95% CI] lub inny parametr [95% CI]*	Wartość p
<b>UACR - stosunek stężenia albuminy do kreatyniny w moczu</b>					
<b>gGFR – szacunkowy wskaźnik filtracji kłębuszkowej</b>					
<b>Zmiana eGFR po 9 miesiącach, względem wartości wyjściowej</b>	Październik 2020 [1] częściowa analiza)	-0,17	-4,04	7% [3; 13]	<b>0,0014</b>
<b>Bezwzględna zmiana ważonego czasowo eGFR [ml/min na 1,73 m<sup>2</sup>] w ciągu 2 lat, średnia [95% CI] – główny punkt końcowy</b>	Luty 2023 [3]	-2,47 [-3,88; -1,02]	-7,52 [-8,83; -6,18]	Różnica w średniej zmianie: 5,05 [3,24; 7,38]	<b>&lt;0,0001*</b>
<b>Złożony punkt końcowy – czas do redukcji eGFR o ≥30% względem wartości wyjściowych lub wystąpienia niewydolności nerek</b>					
<b>Czas do randomizacji do potwierdzonej, 30% redukcji eGFR lub wystąpienia niewydolności nerek, mediana [miesiące]</b>	Luty 2023 [3], [9]	-	-	HR=0,45 [0,26; 0,75]	<b>0,0014*</b>

Punkt końcowy	Data odcięcia zbierania danych	Grupa badana – budezonid 16 mg	Grupa kontrolna –placebo	Różnica w procentowej redukcji pomiędzy grupami [95% CI] lub inny parametr [95% CI]*	Wartość p
<b>Pacjenci z 30% redukcją eGFR lub wystąpieniem niewydolności nerek, n/N (%)</b>		21/182 (12%)	39/182 (21%)	RR=0,54 [0,33; 0,87]	<b>&lt;0,05<sup>^</sup></b> <b>NNT=11</b> <b>[6; 44]</b>
<b>Pacjenci bez mikrohematurii w czasie części B, n/N (%)</b>	Luty 2023 [3]	94/158 (59%)	59/152 (39%)	OR=2,5 [1,6; 4,1] RR=1,53 [1,21; 1,95]	<b>0,0001*</b> <b>&lt;0,05<sup>^</sup></b> <b>NNT=5</b> <b>[4; 11]</b>

\*wartości podane w referencji; ^wartości obliczone przez Autorów analizy; eGFR – szacunkowy wskaźnik przesączania kłębuszkowego; UPCR – stosunek stężenia białka do kreatyniny w moczu; UACR – wskaźnik albuminy do kreatyniny w moczu.

Profil bezpieczeństwa – subpopulacja z UPCR  $\geq 1,5$  g/g

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

### Profil bezpieczeństwa – populacja ogólna

Profil bezpieczeństwa budezonidu o zmodyfikowanym uwalnianiu stosowanego w subpopulacji pacjentów z IgAN i UPCR  $\geq 1,5$  g/g był zbliżony do profilu bezpieczeństwa w populacji ogólnej pacjentów z IgAN, w związku z czym poniżej podsumowano kluczowe wyniki z zakresu bezpieczeństwa gromadzone dla wszystkich chorych poddanych ocenie bezpieczeństwa w badaniu NefIgArd.

Ogólnie terapia budezonidem była dobrze tolerowana przez pacjentów. Wykazano, że stosowanie budezonidu o zmodyfikowanym uwalnianiu w porównaniu z placebo, w populacji ogólnej pacjentów z IgAN wiąże się z brakiem istotnych statystycznie różnic ( $p > 0,05$ ) pod względem ryzyka wystąpienia:

- łagodnych, umiarkowanych czy poważnych TEAE;
- ciężkich TEAE;
- ciężkich działań niepożądanych;
- zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu;
- infekcji;
- ciężkich infekcji;

w czasie 9 miesięcy terapii.

Stosowanie budezonidu wiązało się natomiast z istotnie statystycznie wyższym ( $p < 0,05$ ) ryzykiem wystąpienia jakichkolwiek TEAE (NNH=5) czy TEAE prowadzących do przerwania terapii (NNH=13), w czasie 9 miesięcy leczenia.

### **Ogólny profil bezpieczeństwa w populacji pacjentów z IgAN leczonych budezonidem o zmodyfikowanym uwalnianiu względem placebo – dane z 9-miesięcznego okresu aktywnego leczenia w fazie A [3].**

Punkt końcowy, n (%)	Grupa badana – budezonid 16 mg, N=182	Grupa kontrolna – placebo, N=182	RR/Peto OR [95% CI]^	Wartość p^	NNH [95% CI]^
<b>TEAE</b>	159 (87%)	125 (69%)	1,27 [1,14; 1,43]	<b>&lt;0,05</b>	<b>NNH=5 [3; 9]</b>
<b>Jakiegokolwiek ciężkie TEAE</b>	18 (10%)	9 (5%)	2,00 [0,94; 4,27]	>0,05	-
<b>Jakiegokolwiek ciężkie działania niepożądane</b>	4 (2%)	4 (2%)	1,00 [0,28; 3,60]	>0,05	-
<b>Jakiegokolwiek działania niepożądane zakończone zgonem</b>	1 (1%)	0 (0%)	Peto OR=7,39 [0,15; 372,38]	>0,05	-
<b>TEAE prowadzące do przerwania terapii</b>	17 (9%)	3 (2%)	5,67 [1,82; 17,90]	<b>&lt;0,05</b>	<b>NNH=13 [7; 30]</b>
<b>Jakakolwiek infekcja</b>	63 (35%)	57 (31%)	1,11 [0,83; 1,48]	>0,05	-
<b>Ciężka infekcja [ciężkie zdarzenie związane z infekcją]</b>	5 (3%)	2 (1%)	2,50 [0,57; 11,08]	>0,05	-
<b>Maksymalne nasilenie TEAE</b>					
<b>Łagodne</b>	93 (51%)	75 (41%)	1,24 [0,99; 1,56]	>0,05	-
<b>Umiarkowane</b>	57 (31%)	46 (25%)	1,24 [0,89; 1,72]	>0,05	-
<b>Poważne</b>	9 (5%)	4 (2%)	2,25 [0,75; 6,80]	>0,05	-

^wartości obliczone przez Autorów analizy. TEAE – zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia.

**Ogólny profil bezpieczeństwa w populacji ogólnej pacjentów z IgAN leczonych budezonidem o zmodyfikowanym uwalnianiu względem placebo – dane z 15-miesięcznego okresu obserwacji (3 miesiące w części A + 12 miesięcy w części B) [3].**

Punkt końcowy, n (%)	Grupa badana – budezonid 16 mg, N=175#	Grupa kontrolna –placebo, N=174#	RR/Peto OR [95% CI]^	Wartość p^	NNH [95% CI]^
<b>TEAE</b>	127 (73%)	124 (71%)	1,02 [0,89; 1,16]	>0,05	-
<b>Jakiegokolwiek ciężkie TEAE</b>	14 (8%)	14 (8%)	0,99 [0,50; 2,00]	>0,05	-
<b>Jakiegokolwiek ciężkie działania niepożądane</b>	0 (0%)	1 (1%)	Peto OR=7,35 [0,15; 370,27]	>0,05	-
<b>Jakiegokolwiek działania niepożądane zakończone zgonem</b>	1 (1%)	0 (0%)	Peto OR=0,14 [0,003; 6,78]	>0,05	-
<b>Infekcja SARS-CoV-2</b>	26 (15%)	30 (17%)	0,86 [0,53; 1,39]	>0,05	-
<b>Maksymalne nasilenie TEAE</b>					
<b>Łagodne</b>	62 (35%)	73 (42%)	0,84 [0,65; 1,10]	>0,05	-
<b>Umiarkowane</b>	49 (28%)	43 (25%)	1,13 [0,80; 1,61]	>0,05	-
<b>Poważne</b>	16 (9%)	8 (5%)	1,99 [0,90; 4,44]	>0,05	-

^wartości obliczone przez Autorów analizy. # Liczba pacjentów, którzy odbyli wizytę w okresie obserwacji. TEAE – zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia.

Wykazano, że stosowanie budezonidu o zmodyfikowanym uwalnianiu w porównaniu z placebo, w populacji ogólnej pacjentów z IgAN wiąże się z brakiem istotnych statystycznie różnic ( $p > 0,05$ ) pod względem ryzyka wystąpienia:

- jakiegokolwiek TEAE;
- łagodnych, umiarkowanych czy poważnych TEAE;
- ciężkich TEAE;
- ciężkich działań niepożądanych;
- zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu;
- infekcji SARS-CoV-2;

w czasie 15 miesięcy obserwacji, po zakończeniu 9 miesięcy terapii.

Najczęściej zgłaszanymi TEAE w czasie stosowania budezonidu o zmodyfikowanym uwalnianiu były obrzęki obwodowe, nadciśnienie, skurcze mięśni, trądzik i ból głowy. Odnotowany zgon nie był związany z zastosowanym leczeniem. Obserwowane TEAE były na ogół o łagodnym nasileniu i odwracalne w trakcie leczenia lub po jego zakończeniu.

**Wyniki dodatkowego badania dla budezonidu o zmodyfikowanym uwalnianiu**

Celem randomizowanego, podwójnie zaślepionego badania fazy IIb o akronimie NEFIGAN [19]-[38] była ocena efektów stosowania budezonidu o zmodyfikowanym uwalnianiu w porównaniu z placebo, oraz ustalenie optymalnej dawki, u pacjentów z IgAN. Do badania kwalifikowano pacjentów w wieku 18 lat lub starszych z potwierdzoną biopsją diagnozą IgAN, ryzykiem progresji choroby, z utrzymującą się proteinurią (UPCR  $> 0,5$  g/g lub całkowite wydalenie białka z moczem  $0,75$  g/24 godz.) pomimo stosowania zoptymalizowanej opieki wspomagającej (obejmującej blokadę układu RAS – tj. stosowanie ACEi lub ARB w maksymalnych tolerowanych lub dostępnych dawkach) i eGFR (obliczony przy użyciu wzoru CKD-EPI) lub zmierzony GFR  $\geq 50$  ml/min na  $1,73$  m<sup>2</sup> LUB  $\geq 45$  ml/min na  $1,73$  m<sup>2</sup>. **Z uwagi na fakt, że wnioskowaną populację dla budezonidu o zmodyfikowanym uwalnianiu stanowią chorzy u których istnieje ryzyko szybkiej progresji choroby, a stosunek stężenia białka do kreatyniny w moczu (UPCR) wynosi  $\geq 1,5$  g/gram, wyniki badania NEFIGAN [19]-[38] przedstawiono jedynie dodatkowo.**



Badanie składało się z:

- 6-miesięcznej fazy wstępnej, podczas której pacjenci otrzymywali zoptymalizowaną blokadę układu renina-angiotensyna, z zastosowaniem dopasowanego dawkowania ACEi lub ARB (w maksymalnych lub maksymalnie tolerowanych dawkach) w celu osiągnięcia docelowego ciśnienia krwi poniżej 130/80 mmHg, UPCR <0,5 g/g i dobowego wydalania białka z moczem <0,75 g/dobę;
- 9-miesięcznej fazy leczenia, po randomizacji;
- 3-miesięcznej fazy obserwacji po zaprzestaniu leczenia [19].

Ogółem, 153 pacjentów, którzy ukończyli fazę wstępną i spełnili kryteria włączenia, zrandomizowano do trzech grup:

- grupy badanej I (N=51), w której stosowano budezonid, w postaci kapsułek twardych o zmodyfikowanym uwalnianiu w dawce 16 mg/dobę przez 9 miesięcy, następnie dawka była stopniowo obniżana o połowę w ciągu 2 tygodni, aż do zaprzestania leczenia;
- grupy badanej II (N=51), w której stosowano budezonid, w postaci kapsułek twardych o zmodyfikowanym uwalnianiu w dawce 8 mg/dobę przez 9 miesięcy, następnie dawka była stopniowo obniżana o połowę w ciągu 2 tygodni, aż do zaprzestania leczenia;
- grupy kontrolnej (N=51), w której stosowano placebo imitujące budezonid o zmodyfikowanym uwalnianiu [19].

Jednocześnie przez cały czas trwania badania wszyscy pacjenci mogli stosować zoptymalizowaną terapię wspomagającą, obejmującą maksymalne lub dostępne dawki inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACEi) lub blokerów receptora dla angiotensyny II (ARB).

Wykazano, że stosowanie budezonidu o zmodyfikowanym uwalnianiu w porównaniu z placebo, w populacji pacjentów z IgAN wiąże się z:

- istotną statystycznie ( $p < 0,05$ ):
  - poprawą odnośnie białkomoczu, mierzonego na podstawie zmiany UPCR, po 9 miesiącach terapii i 12 miesiącach od randomizacji;
  - poprawą UACR, po 9 miesiącach terapii i 12 miesiącach od randomizacji;
  - prawdopodobieństwem uzyskania  $\geq 40\%$  redukcji i  $\geq 50\%$  redukcji UACR, po 9 miesiącach terapii;
  - redukcją dobowego wydalania białka i albumin z moczem, zarówno po 9 miesiącach terapii i 12 miesiącach od randomizacji;
  - poprawą funkcji nerek, mierzoną na podstawie zmiany eGFR, po 9 i 12 miesiącach od randomizacji;
  - mniejszym ryzykiem wystąpienia mikrohematurii po 9 miesiącach od randomizacji;
- brakiem istotnych statystycznie różnic ( $p > 0,05$ ) w zakresie:
  - prawdopodobieństwa uzyskania  $\geq 30\%$ ,  $\geq 40\%$  czy  $\geq 50\%$  redukcji UPCR względem wartości wyjściowych, po 9 miesiącach terapii. Niemniej jednak był widoczny wyraźny trend na korzyść budezonidu;
  - prawdopodobieństwa uzyskania  $\geq 30\%$ , UACR względem wartości wyjściowych;
  - ryzyka wystąpienia mikrohematurii po 12 miesiącach od randomizacji.

W badaniu NEFIGAN żaden pacjent nie zmarł jak również nie odnotowano przypadków progresji IgAN do schyłkowej niewydolności nerek [19]. Wykazano, że stosowanie budezonidu o zmodyfikowanym uwalnianiu w porównaniu z placebo, w populacji ogólnej pacjentów z IgAN wiąże się z brakiem istotnych statystycznie różnic ( $p > 0,05$ ) pod względem ryzyka wystąpienia:

- TEAE;
- ciężkich TEAE;
- TEAE związanych z funkcją nerek lub zastosowaniem wysokodawkowych ogólnoustrojowych sterydów lub obydwoma zdarzeniami;

w czasie 9 miesięcy terapii i dodatkowej obserwacji.

Stosowanie budezonidu wiązało się natomiast z istotnie statystycznie wyższym ( $p < 0,05$ ) ryzykiem wystąpienia TEAE prowadzących do przerwania terapii (NNH=5), w czasie 9 miesięcy leczenia i dodatkowej obserwacji.

U większości pacjentów, którzy przegrali leczenie budezonidem o zmodyfikowanym uwalnianiu, wystąpiły działania niepożądane związane ze stosowaniem kortykosteroidów [19].

***Wyniki porównania pośredniego budezonidu o zmodyfikowanym uwalnianiu z aktywnymi komparatorami***

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

### **Wyniki badania Manno i wsp. 2009 [49]<sup>5</sup> dla dodatkowego schematu stosowania glikokortykosteroidów**

W otwartym, randomizowanym badaniu Manno i wsp. 2009 [49], 97 pacjentów z IgAN potwierdzoną biopsją, z umiarkowanymi zmianami histologicznymi, 24-godzinnym białkomoczem  $\geq 1,0$  g i eGFR  $\geq 50$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> zostało losowo przydzielonych do:

- grupy badanej otrzymującej 6-miesięczny kurs doustnego prednizonu w dawce 1,0 mg/kg/dobę przez 2 miesiące a następnie zwiększanie dawki o 0,2 mg/kg/dobę co miesiąc (maksymalna stała dawka 75 mg/dobę) w skojarzeniu z ramiprylem (rozpoczęcie leczenia od dawki 2,5 mg/dobę a następnie co miesiąc zwiększanie o 1,25 mg/dobę w celu osiągnięcia i utrzymania ciśnienia krwi  $< 120/80$  mmHg przez cały okres obserwacji), N=48;
- grupy kontrolnej otrzymującej ramipryl (rozpoczęcie leczenia od dawki 2,5 mg/dobę a następnie co miesiąc zwiększanie o 1,25 mg/dobę w celu osiągnięcia i utrzymania ciśnienia krwi  $< 120/80$  mmHg), przez cały okres obserwacji, N=49.

Analizy przeprowadzono, gdy pacjentów obserwowano przez co najmniej 3 (zakres 3–9) lata, a mediana czasu obserwacji wyniosła 5 lat; 50/97 pacjentów ukończyło 5-letnią obserwację.

Wykazano, że stosowanie terapii skojarzonej prednizonem+ramiprylem w porównaniu ze stosowaniem samego ramiprylu w populacji pacjentów z IgAN wiąże się z:

- istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ):
  - niższym ryzykiem wystąpienia głównego punktu końcowego, tj. progresji choroby nerek, definiowanej jako podwojenie poziomu kreatyniny w surowicy lub wystąpienie schyłkowej niewydolności nerek;
  - niższym ryzykiem schyłkowej niewydolności nerek;
  - niższym obniżeniem rocznego spadku eGFR (różnica pomiędzy grupami:  $-5,61$  ml/min./1,73 m<sup>2</sup>/rok);
- brakiem istotnych statystycznie różnic ( $p > 0,05$ ):
  - w zakresie prawdopodobieństwa na uzyskanie proteinurii o nasileniu  $< 1$  g/24 godz.;
  - w zakresie zmiany ciśnienia krwi.

Podsumowując, terapia IgAN doustnym prednizonem wiąże się z korzyściami klinicznymi, jednakże fakt, że pacjenci w badaniu Manno i wsp. rozpoczęli jednocześnie stosowanie blokady RAS (ramiprylu) i GKS, oznacza, że trudno jest ocenić, jakie początkowe korzyści płyną z blokady RAS a jakie ze stosowania GKS, a tym samym wiarygodnie porównać efekty terapii z budezonidem o zmodyfikowanym uwalnianiu.

### **Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa budezonidu o zmodyfikowanym uwalnianiu**

**Uwzględniając dane z dodatkowej oceny bezpieczeństwa budezonidu o zmodyfikowanym uwalnianiu można wnioskować o akceptowalnym profilu bezpieczeństwa leku, którego stosowanie wiąże się z wystąpieniem najczęściej łagodnie lub umiarkowanie nasilonych, możliwych do opanowania zdarzeń/działań niepożądanych, ogólnie typowych dla budezonidu. Znamienne korzyści kliniczne wynikające z zastosowanego leczenia, w postaci**

<sup>5</sup> Z uwagi na fakt, że w badaniu Manno i wsp. [42] moment rozpoczęcia zoptymalizowanej terapii inhibitorami RAS był inny niż w badaniach dla wnioskowanej interwencji, czyli budezonidu o zmodyfikowanym uwalnianiu, nie było możliwe przeprowadzenie wiarygodnego porównania pośredniego. W związku z powyższym wyniki badania Manno i wsp. 2009 [49] przedstawiono jedynie poglądowo.

**przede wszystkim spowolnienia progresji pogorszenia funkcji nerek przewyższają ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, co zostało podkreślone podczas oceny wnioskowanej interwencji przeprowadzonej przez EMA.**

Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych w trakcie stosowania wnioskowanej interwencji w populacji pacjentów z IgAN zaliczono: trądzik, nadciśnienie tętnicze, obrzęki obwodowe, obrzęk twarzy i niestrawność. Pomimo niskiej ekspozycji ogólnoustrojowej na budezonid o zmodyfikowanym uwalnianiu, zaleca się przestrzeganie ogólnych ostrzeżeń dotyczących stosowania kortykosteroidów [54]-[58].

#### **Wyniki i wnioski z przeglądów systematycznych**

Wyniki i wnioski ze zidentyfikowanych przeglądów systematycznych [50]-[53] są spójne z wynikami niniejszej analizy klinicznej, ponieważ również opierają się na wynikach badania NEFIGAN [19]-[38] i wskazują, że stosowanie budezonidu o zmodyfikowanym uwalnianiu w porównaniu z placebo stanowi skuteczną opcję leczenia dorosłych pacjentów z IgAN, z wysokim ryzykiem progresji choroby. Rozpatrywana interwencja poprawia funkcję nerek mierzoną na podstawie eGFR a także nasilenia białkomoczu i albuminurii.

#### **Wnioski z analizy klinicznej:**

**Nefropatia IgA jest stanem zagrażającym życiu, który prowadzi do przewlekłego osłabienia z powodu postępującej utraty funkcji nerek, skutkującej obniżeniem jakości życia i skróceniem jego oczekiwanej długości. Zatem kluczowe jest odpowiednio wczesne rozpoczęcie leczenia, które opóźniłoby lub zapobiegłoby progresji IgAN do schyłkowej niewydolności nerek, szczególnie wśród pacjentów z uporczywym białkomoczem pomimo stosowanego leczenia blokerami układu renina-angiotensyna.**

**Produkt leczniczy Kinpeygo® zawiera budezonid w innowacyjnej technologicznie postaci kapsułek twardych o zmodyfikowanym, celowanym uwalnianiu, która łączy w sobie takie właściwości, jak opóźniony rozpad kapsułki i przedłużony czas uwalniania substancji czynnej w jelicie krętym; stanowi jedyną opcję terapeutyczną zarejestrowaną w Unii Europejskiej bezpośrednio w leczeniu IgAN. Kinpeygo jest tak zaprojektowany, żeby uwalniać budezonid w obszarze jelita odpowiadającym zagęszczeniu kepek Peyera w dystalnym odcinku jelita krętego, w miejscu, w którym nefropatia IgA (IgAN) bierze swój początek.**

Zastosowanie budezonidu o zmodyfikowanym uwalnianiu w porównaniu z placebo (jednocześnie ze zoptymalizowaną opieką wspomagającą) u osób dorosłych z IgAN, u których istnieje ryzyko szybkiej progresji choroby, a UPCR wynosi  $\geq 1,5$  g/gram wiąże się z istotną

[REDACTED]

Budezonid o zmodyfikowanym uwalnianiu (produkt leczniczy Kinpeygo®) do stosowania w leczeniu pierwotnej nefropatii IgA u osób dorosłych, u których istnieje ryzyko szybkiej progresji choroby. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.

---



**W związku z powyższymi udokumentowanymi korzyściami, refundacja budezonidu o zmodyfikowanym uwalnianiu może stanowić odpowiedź na niezaspokojone potrzeby medyczne pacjentów z nefropatią IgA, którzy aktualnie w Polsce mają utrudniony dostęp do ukierunkowanego i wysoce skutecznego leczenia.**

## 1. CEL PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)

Celem niniejszej analizy klinicznej jest ocena efektywności klinicznej i praktycznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) budezonidu o zmodyfikowanym uwalnianiu (produktu leczniczego Kinpeygo®, kapsułki twarde o zmodyfikowanym uwalnianiu) 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.

Niniejszy dokument został sporządzony w celu analizy możliwości objęcia finansowaniem ze środków publicznych produktu leczniczego Kinpeygo® (budezonid 4 mg, kapsułki twarde o zmodyfikowanym uwalnianiu), stosowanego w rozpatrywanym wskazaniu w ramach proponowanego programu lekowego „LECZENIE PACJENTÓW Z PIERWOTNĄ NEFROPATIA IgA (ICD-10: N02.8)” [97].

## 2. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)

### 2.1. SPOSÓB PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)

Analizę przygotowano z wykorzystaniem kryteriów oceny wiarygodności publikacji naukowych oraz w oparciu o „Wytyczne Przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych” opublikowanych na stronach Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) we wrześniu 2016 roku [95] oraz Rozporządzenie Ministra Zdrowia z 24 października 2023 roku [99].

Schemat przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej analizowanego produktu leczniczego polega na:

- zdefiniowaniu elementów pytania klinicznego, zgodnie ze schematem PICO (ang. *Population, Intervention, Comparator, Outcome*), odnoszącym się do populacji pacjentów (P), zastosowanej interwencji wnioskowanej (I), komparatorów/ technologii opcjonalnych (C), poszukiwanych punktów końcowych – wyników zdrowotnych (O);
- opracowaniu strategii wyszukiwania doniesień naukowych (korygowaną metodą iteracyjną) w bazach informacji medycznych w odniesieniu do: opracowań (badań) wtórnych i badań pierwotnych z uwzględnieniem słów kluczowych według schematu PICOS; ang. *Population, Intervention, Comparator, Outcome, Study* – populacja (P), interwencja wnioskowana (I), komparatory/ technologie opcjonalne (C), wyniki zdrowotne (O), badania (S);
- przeszukaniu najważniejszych baz danych medycznych oraz światowych rejestrów badań klinicznych w poszukiwaniu opracowań (badań) wtórnych, badań pierwotnych oraz badań o niższej wiarygodności (dokonane niezależnie, przez co najmniej dwie osoby);

- przeprowadzeniu selekcji odnalezionych doniesień, w pierwszej kolejności na podstawie tytułów i streszczeń, eliminacji powtórzeń, wstępnej selekcji publikacji na podstawie abstraktów oraz selekcji publikacji z wykorzystaniem pełnych tekstów (dokonane niezależnie przez co najmniej dwie osoby);
- ocenie wiarygodności badań włączonych do analizy (dokonane niezależnie przez co najmniej dwie osoby);
- ekstrakcji danych zawartych w doniesieniach naukowych;
- analizie i interpretacji wyników badań klinicznych włączonych do analizy;
- interpretacji wyników uzyskanych poprzez analizę porównawczą;
- dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa w oparciu o wyniki inne niż pochodzące z badań prowadzonych w warunkach klinicznych;
- przedstawieniu dyskusji wraz z ograniczeniami wynikającymi z przeprowadzenia analizy;
- opracowaniu wniosków końcowych i streszczenia analizy (kluczowych informacji z analizy klinicznej oraz streszczenia).

Punktem wyjścia dla przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej w analizowanym wskazaniu był przegląd medycznych baz danych, w wyniku którego uzyskano opracowania (badania) wtórne oraz pierwotne badania kliniczne, które oceniono wstępnie pod kątem wiarygodności (czyli zgodności z zasadami prawidłowego przeprowadzania badań klinicznych).

## 2.2. METODY WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH

Zgodnie z zaleceniami zawartymi w Wytycznych Oceny Technologii Medycznych [95] w pierwszej kolejności zidentyfikowano opracowania (badania) wtórne, tj. niezależne przeglądy systematyczne, meta-analizy oraz opracowania HTA (ang. *Health Technology Assessment*) dotyczące analizowanego problemu zdrowotnego.

Strategię wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych projektowano metodą ciągu prób i korekt przez dwóch analityków pracujących niezależnie (██████████). W strategii wyszukiwania wykorzystano indeksację synonimów MeSH (ang. *Medical Subject Headings*) oraz Emtree (ang. *Elsevier's Life Science Thesaurus*).

W celu odnalezienia opracowań (badań) wtórnych (raportów HTA, meta-analiz, przeglądów systematycznych oraz analiz zbiorczych), dotyczących efektywności klinicznej ocenianych w opracowaniu schematów leczenia, przeprowadzono przegląd medycznych baz danych oraz baz danych organizacji zajmujących się oceną technologii medycznych (poniżej przedstawiono najważniejsze bazy danych, w których przeprowadzono wyszukiwanie):

- *Medline* – dostęp przez *PubMed*;

- *Embase®*;
- *Cochrane Library*;
- *Centre for Reviews and Dissemination (CRD)*;
- *National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)*;
- *International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA)*;
- *European Medicines Agency (EMA)*;
- *Health Canada*.

Hasła, kwerendy, strategię wyszukiwania oraz wyniki zaprezentowano w Aneksie do niniejszego opracowania. W momencie odnalezienia wiarygodnych opracowań (badań) wtórnych, w których uwzględniono poszukiwaną populację, wnioskowaną interwencję oraz punkty końcowe, brano pod uwagę pierwotne badania kliniczne włączone do tych opracowań (badań) wtórnych. Wyszukiwanie opracowań (badań) wtórnych dla interwencji wnioskowanej przeprowadzono w bazach: *PubMed*, *Cochrane Library*, *Embase* oraz w innych bazach w dniach 17-18.12.2023 roku. Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem nie był ograniczony (uwzględniono wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania).

Wnioski płynące z odnalezionych opracowań (badań) wtórnych przedstawiono w rozdziale poświęconym opracowaniom (badaniom) wtórnym oraz w Dyskusji. Opracowania (badania) wtórne w postaci: przeglądów systematycznych, meta-analiz oraz raportów HTA (o ile takie odnaleziono), przedstawiono w formie tabel, natomiast pozostałe opracowania i publikacje przeglądowe dotyczące rozpatrywanej interwencji wnioskowanej wykluczono z analizy.

### **2.3. METODY WYSZUKIWANIA PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH**

W pierwszej kolejności do analizy włączano pierwotne badania kliniczne uwzględnione w zidentyfikowanych, wiarygodnych opracowaniach (badaniach) wtórnych.

Następnie, punktem wyjścia dla przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej w analizowanym wskazaniu był przegląd medycznych baz danych, w wyniku którego uzyskano dodatkowe pierwotne badania kliniczne, nieujęte w opracowaniach (badaniach) wtórnych, które oceniono wstępnie pod kątem wiarygodności.

W celu odnalezienia wszystkich pierwotnych badań klinicznych, dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego, skonstruowano strategię wyszukiwania o wysokiej czułości. Poszukiwano zarówno badań opublikowanych, jak i badań nieopublikowanych, a także badań będących w toku. Przeszukiwanie



medycznych baz danych objęło badania dotyczące efektywności eksperymentalnej oraz efektywności praktycznej.

Strategię wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych projektowano metodą ciągu prób i korekt przez dwóch analityków pracujących niezależnie (██████████). W strategii wyszukiwania wykorzystano indeksację synonimów MeSH (ang. *Medical Subject Heading*) oraz Emtree (ang. *Elsevier's Life Science Thesaurus*).

W celu odnalezienia najbardziej wiarygodnych doniesień naukowych, dotyczących efektywności klinicznej ocenianych schematów leczenia, przeprowadzono przegląd medycznych baz danych:

- *Medline* – dostęp przez *Pubmed*;
- *Embase*®;
- *Cochrane Library*;

oraz medycznych serwisów internetowych (w celu odnalezienia doniesień i streszczeń pochodzących z konferencji naukowych).

Sprawdzono również doniesienia w źródłach innych niż bazy informacji medycznej – rejestry badań klinicznych (lista w Aneksie do niniejszego opracowania), a także przeszukano piśmiennictwo zawarte w zidentyfikowanych pierwotnych doniesieniach naukowych w celu odnalezienia literatury odpowiadającej założeniom analizy.

W trakcie wyszukiwania konsultowano się z Zamawiającym opracowanie w celu odnalezienia dodatkowych, nieopublikowanych badań pierwotnych i opracowań (badań) wtórnych. Odnalezione pierwotne badania kliniczne oceniono wstępnie pod kątem wiarygodności (czyli zgodności z zasadami prawidłowego przeprowadzania badań klinicznych).

Hasła, kwerendy, strategie wyszukiwania oraz wyniki przedstawiono w Aneksie do niniejszego opracowania. Wyszukiwanie pierwotnych badań klinicznych dla interwencji wnioskowanej przeprowadzono w bazach: *PubMed*, *Cochrane Library*, *Embase* oraz w innych bazach w dniach 17-18.12.2023 roku. Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem nie był ograniczony (uwzględniono wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania).

## 2.4. KRYTERIA WŁĄCZENIA I WYKLUCZENIA BADAŃ W RAMACH PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO

### Kryteria włączenia badań pierwotnych

Predefiniowane kryteria zawarte w protokole włączenia badań do analizy klinicznej (określone na podstawie schematu PICOS) zawierały następujące elementy:

- **(P) populację docelową pacjentów** - (ang. *population*) którą stanowią osoby dorosłe z pierwotną IgAN, u których istnieje ryzyko szybkiej progresji choroby, a stosunek stężenia białka do kreatyniny w moczu (UPCR) wynosi  $\geq 1,5$  g/gram (zgodnie z kryteriami włączenia i wykluczenia zawartymi w proponowanym programie lekowym [97]); dopuszczono włączenie kluczowych badań rejestracyjnych, przeprowadzonych w szerszej populacji dorosłych pacjentów z IgAN (tj. niezależnie od wyjściowej wartości UPCR);
- **(I) interwencję wnioskowaną**, którą stanowi podanie budezonidu w postaci kapsułek twardych o zmodyfikowanym uwalnianiu (produkt leczniczy Kinpeygo®) zgodnie ze schematem dawkowania przedstawionym w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL) [54] [łącznie ze stosowaniem najlepszej opieki wspomagającej<sup>6</sup>; BSC];
- **(C) komparator** (ang. *comparison*), czyli interwencję alternatywną stosowaną w analizowanym wskazaniu), który stanowi najlepsza opieka wspomagająca (bez zastosowania budezonidu<sup>7</sup>);
- **(O) punkty końcowe** – wyniki (ang. *outcomes*) z zakresu skuteczności klinicznej i praktycznej, jakości życia oraz profilu bezpieczeństwa;
- **(S) rodzaj badań klinicznych** (ang. *study*):
  - badania dla oceny efektywności klinicznej (badania eksperymentalne: randomizowane, z grupą kontrolną bez randomizacji, badania jednoramienne) oraz badania dla oceny efektywności praktycznej (badania obserwacyjne: badania kohortowe, kliniczno-kontrolne, opisy/ serie przypadków);
  - badania w postaci pełnotekstowych publikacji lub dostępne tylko w formie abstraktów, danych z rejestrów badań klinicznych;
  - badania opublikowane w języku angielskim oraz polskim;
  - badania przeprowadzone na ludziach.

### Kryteria włączenia opracowań wtórnych

- **(P) populacja pacjentów** (ang. *population*) - którą stanowią osoby dorosłe z pierwotną IgAN, u których istnieje ryzyko szybkiej progresji choroby, a stosunek stężenia białka do kreatyniny w moczu (UPCR) wynosi  $\geq 1,5$  g/gram (zgodnie z kryteriami włączenia i wykluczenia zawartymi w

<sup>6</sup> Obejmującą stosowanie blokady układu renina-angiotensyna (RAS), takich jak inhibitory konwertazy angiotensyny (ACEi) czy sartany (ARB), zmianę stylu życia itp. (szczegóły w rozdziale 3), ale bez stosowania GKS.

<sup>7</sup> U niektórych, wybranych pacjentów BSC może obejmować stosowanie ogólnoustrojowych GKS lub dapagliflozyny (przy czym dapagliflozyna może być stosowana wraz z wnioskowaną interwencją).

proponowanym programie lekowym [97]); dopuszczono włączenie opracowań dotyczących szerszej populacji dorosłych pacjentów z IgAN (tj. niezależnie od wyjściowej wartości UPCR);

- **(I) interwencję wnioskowaną**, którą stanowi podanie budezonidu w postaci kapsułek twardych o zmodyfikowanym uwalnianiu (produkt leczniczy Kinpeygo®) zgodnie ze schematem dawkowania przedstawionym w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL) [54] [łącznie ze stosowaniem najlepszej opieki wspomagającej<sup>8</sup>; BSC];
- **(C) komparator** - (ang. *comparison*), czyli interwencję alternatywną stosowaną w analizowanym wskazaniu), który stanowi najlepsza opieka wspomagająca (bez zastosowania budezonidu<sup>9</sup>);
- **(O) punkty końcowe** – wyniki (ang. *outcomes*) z zakresu skuteczności klinicznej i praktycznej, jakości życia oraz profilu bezpieczeństwa;
- **(S) rodzaj badań klinicznych** (ang. *study*):
  - opracowania o cechach przeglądu systematycznego;
  - meta-analizy lub raporty HTA;uwzględniające badania opublikowane w języku angielskim oraz polskim, przeprowadzone na ludziach, dotyczące zastosowania budezonidu o zmodyfikowanym uwalnianiu w rozpatrywanej populacji pacjentów.

W analizie skuteczności klinicznej nie będą brane pod uwagę publikacje:

- dotyczące badań pierwotnych, w których budezonid o zmodyfikowanym uwalnianiu podawano:
  - w leczeniu innych wskazań / chorób niż IgAN;
  - w skojarzeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi, takimi jak np. sterydy;
  - w populacji pacjentów w wieku poniżej 18. roku życia;
- dotyczące badań:
  - oceniających właściwości farmakokinetyczne lub farmakodynamiczne;
  - przeprowadzonych na zdrowych ochotnikach;
  - przeprowadzonych z zastosowaniem modeli zwierzęcych;
  - oceniających efektywność kosztową;
  - przeprowadzonych na liniach komórkowych i tkankach, w warunkach *in vitro*;
- stanowiące opracowania wtórne o charakterze artykułów poglądowych (spośród opracowań wtórnych wykluczono wszystkie publikacje, które nie miały formy przeglądu systematycznego, meta-analizy lub raportu HTA);
- stanowiące opracowania wtórne o charakterze analiz kosztowych, wytycznych i raportów agencji dopuszczających leki do obrotu.

<sup>8</sup> Obejmującą stosowanie blokady układu renina-angiotensyna (RAS), takich jak inhibitory konwertazy angiotensyny (ACEi) czy sartany (ARB), zmianę stylu życia itp. (szczegóły w rozdziale 3).

<sup>9</sup> U niektórych, wybranych pacjentów BSC może obejmować stosowanie ogólnoustrojowych GKS lub dapagliflozyny.

## 2.5. OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA

Ze względu na fakt, iż dane dotyczące oceny bezpieczeństwa, pochodzące z badań włączonych do analizy klinicznej wymagają rozszerzenia w celu oceny różnorodnych zdarzeń niepożądanych, zarówno zidentyfikowanych w badaniach randomizowanych, jak i innych, zdecydowano o przeprowadzeniu dodatkowej oceny bezpieczeństwa stosowania ocenianej technologii w szerszej od zdefiniowanej w opracowaniu populacji chorych (tj. populacji ogólnej pacjentów z IgAN, niezależnie od wyjściowej wartości UPCR). Rozszerzenie oceny bezpieczeństwa jest szczególnie istotne w przypadku technologii innowacyjnych, leków o nowym mechanizmie działania lub występowaniu zdarzeń niepożądanych generujących wysokie koszty.

W celu zidentyfikowania rzadkich, ujawniających się w długich okresach obserwacji zdarzeń niepożądanych uwzględniano dane pochodzące z długoterminowych badań obserwacyjnych, a w przypadku braku takich badań korzystano ze źródeł informacji, takich jak:

- agencja EMA (ang. *European Medicines Agency*), publikująca EPAR – ang. *European Public Assessment Reports*, w szczególności Kartę Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL);
- amerykańska agencja FDA (ang. *Food and Drug Administration*);
- URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych);
- *Health Canada*;
- WHO (ang. *World Health Organisation*) poprzez *The Uppsala Monitoring Centre*;
- *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb*.

Do oceny bezpieczeństwa włączono wyniki raportowane w doniesieniach naukowych, zarówno tych o wysokiej wiarygodności, jak i w badaniach obserwacyjnych czy opisach serii przypadków, dotyczących zastosowania analizowanego produktu leczniczego (o ile takie zidentyfikowano). W celu odnalezienia tych badań przeprowadzono szeroki przegląd medycznych baz danych oraz wymienionych powyżej źródeł dodatkowych.

## 2.6. SELEKCJA INFORMACJI

Poszukiwane w toku analizy klinicznej dane dotyczyły zarówno efektywności eksperymentalnej (ang. *efficacy*), jak i efektywności praktycznej (ang. *effectiveness*). Wyszukiwanie i selekcja danych odbyła się w oparciu o szczegółowy protokół (por. Aneks do niniejszego opracowania; tabele pomocnicze; formularz ekstrakcji danych), opracowany przed przystąpieniem do tego działania.

Selekcja źródeł informacji klinicznej została przeprowadzona dwuetapowo w oparciu o kryteria włączenia/wyłączenia badań z analizy. W pierwszej kolejności analizowano tytuły oraz tytuły i abstrakty badań, na podstawie których opracowano listę publikacji wstępnie spełniających kryteria włączenia do analizy. Następnym krokiem była selekcja na podstawie pełnych wersji publikacji z uwzględnieniem wszystkich kryteriów włączenia do analizy. Na tej podstawie ustalono ostateczną listę badań, które następnie poddano dokładnej ocenie pod kątem wiarygodności i opisywanych wyników. Selekcja badań przeprowadzona była przez dwóch analityków pracujących niezależnie (██████████). W przypadku niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań pierwotnych i wtórnych w oparciu o pełne teksty doniesień naukowych, ostateczne stanowisko uzgadniano w drodze konsensusu (z udziałem osoby trzeciej ██████████). Proces selekcji przeprowadzony zgodnie z zaleceniami PRISMA przedstawiono w Aneksie do niniejszego opracowania.

Stopień zgodności pomiędzy analitykami dokonującymi selekcji na etapie analizy pełnych tekstów publikacji był bardzo wysoki (około 99%), a niezgodność rozwiązano w drodze konsensusu.

Wyselekcjonowane badania pierwotne, spełniające kryteria włączenia, oceniono następnie pod kątem wiarygodności oraz ich przydatności do analizy.

## **2.7. METODY OCENY WIARYGODNOŚCI BADAŃ WŁĄCZONYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ**

Zestawienie badań włączonych do analizy skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa analizowanych produktów leczniczych wykonane będzie zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii proponowaną przez AOTMiT [95].

### **2.7.1. OCENA WIARYGODNOŚCI OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH**

Ocenę jakości metodologii przeglądów systematycznych przeprowadzona będzie zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) opublikowanymi we wrześniu 2016 roku [95], w oparciu o aktualną skalę AMSTAR (ang. *A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews*). Najnowsza skala AMSTAR 2 [102] zawiera łącznie 16 pytań pozwalających ocenić jakość przeglądu systematycznego, uwzględniającego badania z randomizacją (RCT) i/lub badania bez randomizacji (nie-RCT). Dla każdego pytania sformułowane są jego składowe, których spełnienie przez przegląd determinuje, jaką odpowiedź należy przydzielić. Na pytania można udzielić odpowiedzi: „tak” lub „nie”, a dodatkowo niektóre z nich uwzględniają również odpowiedź „częściowo tak”.

W przypadku niespełnienia składowych dla odpowiedzi „tak” lub „częściowo tak”, należy przyjąć odpowiedź „nie”. Spośród 16 ocenianych pozycji, autorzy skali AMSTAR 2 wyróżnili 7 kluczowych domen, mających szczególne znaczenie przy ocenie przeglądu systematycznego:

- realizację przeglądu na podstawie wcześniej zarejestrowanego protokołu (pytanie 2.);
- odpowiednie przeprowadzenie wyszukiwania badań pierwotnych (pytanie 4.);
- uzasadnienie przyczyn wykluczenia poszczególnych badań z przeglądu, analizowanych na podstawie pełnych tekstów (pytanie 7.);
- ocenę ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (ang. *risk of bias*) dla każdego włączonego do przeglądu badania (pytanie 9.);
- ocenę poprawności zastosowanej metody meta-analizy (pytanie 11.);
- rozważenie wpływu ryzyka wystąpienia błędu systematycznego na interpretację wyników przeglądu (pytanie 13.);
- ocenę ryzyka wystąpienia błędu publikacji (ang. *publication bias*) i omówienie jego prawdopodobnego wpływu na wyniki przeglądu (pytanie 15.) [102].

Końcowa jakość (wiarygodność) przeglądu systematycznego wg autorów skali AMSTAR 2 oceniana jest jako:

- wysoka – w przypadku, gdy brak negatywnych odpowiedzi lub występuje jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanej za niekluczową; przegląd systematyczny zapewnia dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań;
- umiarkowana - w przypadku, gdy występuje więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanej za niekluczową; przegląd systematyczny może zapewniać dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań;
- niska - w przypadku, gdy występuje jedna negatywna odpowiedź w kluczowej domenie bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach niekluczowych; przegląd systematyczny może nie zapewniać dostatecznie dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań;
- krytycznie niska - w przypadku, gdy występuje więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej z lub bez negatywnych odpowiedzi w domenach niekluczowych; nie należy traktować przeglądu systematycznego jako dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań [102].

### **2.7.2. OCENA WIARYGODNOŚCI BADAŃ PIERWOTNYCH**

Odnalezione i włączone do analizy badania kliniczne oceniane będą pod kątem:

- wielkości badanej populacji,
- liczby ośrodków biorących udział w badaniu,
- czasu obserwacji,

- protokołu dawkowania porównywanych leków,
- parametrów klinicznych ocenianych w badaniu.

Po przeszukaniu medycznych baz danych i odnalezieniu pełnych tekstów badania klinicznych z randomizacją, przeprowadzona będzie ocena wiarygodności włączonych badań zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w *Cochrane Handbook*, zgodnie z wytycznymi AOTMiT z września 2016 [95], [98]. Ocena oparta na kategoriach (ang. *domain-based evaluation*) jest to narzędzie dwuczęściowe, uwzględniające siedem określonych kategorii takich jak: dobór próby, utajenie kodu randomizacji, zaślepienie uczestników i personelu, zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktu końcowego, niekompletne dane dotyczące wyników, wybiórcze publikowanie wyników oraz inne kwestie nieuwzględnione w powyższych kategoriach. Każda z kategorii narzędzia służącego ocenie wiarygodności badania składa się z jednej lub więcej pozycji. W pierwszej części narzędzia przedstawia się szczegółowy opis ocenianego elementu w oparciu o dane z badania. Opis ten powinien być na tyle szczegółowy by zapewnić przejrzystość uzyskanej oceny. Należy zaznaczyć, że zgodnie z zasadami opracowanymi przez *Cochrane* opis ten w szczególnych przypadkach może zostać przedstawiony w postaci cytatu z referencji źródłowej. Dodatkowo dopuszczalne jest dokonanie oceny poszczególnych badań z uwzględnieniem różnych doniesień jak: abstrakty konferencyjne, protokoły z badań, publikacje pełnotekstowe, komentarze do badań, itp. W oparciu o opis przedstawiony w pierwszej części dokonuje się oceny danej kategorii w odniesieniu do ryzyka wystąpienia błędu systematycznego. Narzędzie *Cochrane Collaboration* dopuszcza przypisanie trzech wariantów odpowiedzi: niskie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego (ang. *low risk of bias*), wysokie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego (ang. *high risk of bias*) oraz niejasny wpływ na ryzyko wystąpienia błędu systematycznego (ang. *unclear risk of bias*) [98].

Ocena wiarygodności badania jednoramiennych (bez grupy kontrolnej) zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) z września 2016 roku przeprowadzona będzie w oparciu o skalę opracowaną przez NICE (ang. *National Institute for Health and Clinical Excellence*). Skala ta zawiera 8 pytań pozwalających ocenić jakość badania, na każde pytanie można udzielić odpowiedzi: TAK przyznając 1 punkt lub NIE przyznając 0 punktów. Maksymalna ocena badania jednoramiennego w skali opracowanej przez NICE wynosi 8 punktów [103].

Ocena wiarygodności nierandomizowanych badań klinicznych z grupą kontrolną przeprowadzona będzie w oparciu o skalę NOS (ang. *Newcastle - Ottawa Quality Assessment Scale*), rekomendowaną przez *Cochrane Non-Randomized Studies Methods Working Group* oraz zalecaną przez wytyczne AOTMiT [95]. Kwestionariusz ten przy użyciu serii pytań pozwala na ocenę poziomu wiarygodności badań nierandomizowanych (kohortowych i typu *case-control*). Pytania dotyczące badań o niższej



wiarygodności dotyczą wyboru typu badania, możliwości porównania analizowanych grup oraz ich ekspozycji na badany czynnik, jak i dostępnych wyników i ich jakości.

Szczegółowy opis powyższych skal przedstawiono w Aneksie do niniejszego opracowania (rozdz. 15.15. Tabele pomocnicze).

### **2.7.3. WIARYGODNOŚĆ ZEWNĘTRZNA WYNIKÓW**

Wiarygodność zewnętrzną wyników, uzyskanych w ramach analizy klinicznej (czyli sposób, w jaki uzyskane wyniki można uogólnić na populację, której ma dotyczyć analiza badań), oceniono według następujących kryteriów:

- reprezentatywności populacji badanej w stosunku do populacji docelowej (w kontekście oceny demograficznej i klinicznej),
- identyczności technologii wnioskowanej podawanej w doświadczeniach do stosowanej w praktyce (dostępność samej technologii wnioskowanej, jak i dodatkowych usług medycznych, w warunkach polskiej praktyki medycznej),
- prawdopodobieństwa uzyskania oczekiwanego efektu leczenia w praktyce do efektu obserwowanego w próbach klinicznych (rola ang. „*compliance*”).

### **2.8. METODY EKSTRAKЦИИ DANYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ**

Ekstrakcja danych z badania prowadzona była niezależnie przez dwóch analityków (██████████) w oparciu o uprzednio przygotowane, jednolite arkusze ekstrakcji danych (por. Aneks do niniejszego opracowania; tabele pomocnicze; formularz ekstrakcji danych).

Ekstrahując dane z badania, brano pod uwagę dwa rodzaje danych:

- dane jakościowe:
  - kryteria włączenia/wykluczenia pacjentów z badania,
  - charakterystykę pacjentów w poszczególnych grupach,
  - charakterystykę interwencji,
  - definicję oraz metodę pomiaru poszczególnych punktów końcowych,
  - okres obserwacji,
  - podejście do testowanej hipotezy (badanie przewagi [ang. *superiority*] czy badanie wykazujące, że wnioskowana interwencja jest co najmniej równie skuteczna, co wybrany komparator [ang. *non-inferiority*]).



- dane ilościowe:
  - dla zmiennych dychotomicznych: liczbę osób, u których wystąpił badany punkt końcowy (n) oraz całkowitą liczebność grupy (N) lub w przypadku braku przedstawienia liczby zdarzeń w grupie określano ją na podstawie wskazanego w badaniu odsetka pacjentów, u których wystąpił,
  - dla zmiennych ciągłych: średnią wraz z miarą jej rozrzutu w postaci odchylenia (SD; ang. *standard deviation*) lub błędą standardowego (SE; ang. *standard error*) lub medianę wraz z miarą jej rozrzutu (zakres) oraz dane dotyczące wielkości zmiany pomiędzy analizowanymi grupami.

Dodatkowo dla każdego z badań podano następujące informacje: liczbę ośrodków biorących udział w badaniu, listę sponsorów, informacje dotyczące metodyki badania, a także typ badania zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych.

## 2.9. SYNTEZA DANYCH

### 2.9.1. SYNTEZA JAKOŚCIOWA

Szczegółowe dane z badań klinicznych włączonych do opracowania przedstawiono w tabelach oraz omówiono w tekście.

Dla zmiennych dychotomicznych, wyniki przedstawiono w formie parametrów względnych: korzyści względnej (ang. *Relative Benefit*, RB), ryzyka względnego (ang. *Relative Risk*, RR) lub ilorazu szans obliczanego metodą Peto (Peto OR) wraz z 95% przedziałem ufności (95% CI, ang. *Confidence Interval*).

O istotności statystycznej wyniku wnioskowano, gdy zarówno parametr względny, jak i bezwzględny dla różnicy pomiędzy analizowanymi grupami osiągnął poziom istotności statystycznej ( $p < 0,05$ ). W takich przypadkach obliczano parametry NNT/NNH wraz z 95% przedziałem ufności: dla pozytywnych punktów końcowych NNT (ang. *Number Needed to Treat*) określał liczbę osób, które należy leczyć, aby u jednej uzyskać pozytywny efekt terapeutyczny w określonym czasie, a NNH (ang. *Number Needed to Harm*) - liczbę osób, u których podanie określonej technologii wnioskowanej przez określony czas wiąże się z brakiem wystąpienia jednego dodatkowego, korzystnego punktu końcowego. Dla negatywnych punktów końcowych parametr NNT określał liczbę osób, które należy leczyć, aby uzyskać pozytywny efekt terapeutyczny w określonym czasie obserwacji, natomiast NNH - liczbę osób, u których podanie określonej technologii wnioskowanej wiąże się z wystąpieniem niekorzystnego punktu końcowego w

określonym czasie obserwacji. Zaokrąglenie parametrów NNT/NNH do liczb całkowitych dokonywano w sposób konserwatywny tj. NNT zaokrąglano zawsze w górę, natomiast NNH – w dół [101].

Wyniki dla zmiennych ciągłych przedstawiano w formie mediany oraz zakresu obserwowanych wartości lub średniej i odchylenia standardowego, a porównania pomiędzy grupami dokonywano za pomocą wartości różnicy średnich ważonych (ang. *Weighted Mean Difference*, WMD) dla pojedynczych badań z 95% przedziałem ufności (95% CI) oraz wartości p.

Wyniki dla zmiennych typu czas do wystąpienia (ang. *time to event*) przedstawiano w formie wartości hazardu względnego (ang. *Hazard Ratio*; HR) wraz z podaniem 95% przedziału ufności (95% CI) oraz wartości p. Za poziom wyznaczający istotność statystyczną przyjęto  $p < 0,05$  (wartość p dla różnicy pomiędzy analizowanymi grupami  $< 0,05$ ).

Jeżeli było to możliwe, dokonywano obliczeń dotyczących wartości RB/RR/HR/WMD oraz wartości p; jeżeli nie można było obliczyć jednej lub więcej wartości, wtedy wyszukiwano odpowiednie wartości w artykułach referencyjnych.

Ekstrakcji danych oraz ich syntezy jakościowej dokonano przy uwzględnieniu powszechnie akceptowanych metod ekstrakcji i analizy statystycznej. Przy opracowywaniu wyników korzystano z MS Excel 2016 oraz programu StatsDirect 3.

### **2.9.2. SYNTEZA ILOŚCIOWA (W TYM META-ANALIZA)**

Agregację wyników planowano przeprowadzić dla tych prób klinicznych, które charakteryzowały się:

- podobnym poziomem wiarygodności badań klinicznych,
- zbliżoną charakterystyką analizowanych populacji,
- zastosowaniem analogicznej procedury medycznej, tego samego lub bardzo zbliżonego schematu podawania oraz dawkowania analizowanych preparatów, zbliżonego okresu badania klinicznego,
- analizą tych samych punktów końcowych badania klinicznego w porównywalnym okresie obserwacji.

W ramach opracowania przeprowadzono ocenę heterogeniczności klinicznej i metodologicznej badań włączonych do poszczególnych analiz. W pierwszym etapie oceniano badania pod względem zgodności w zakresie populacji, interwencji wnioskowanej oraz refundowanej technologii opcjonalnej, punktów końcowych i metodyki. Wyniki badań ocenionych na tej podstawie jako jednorodne, włączane były do metaanalizy. W dalszej kolejności przeprowadzono analizę heterogeniczności statystycznej w oparciu o wyniki badań klinicznych. Przyjmowano, że badania włączone do analizy są homogenne, jeżeli w teście statystycznym dla heterogeniczności wartość p przy teście *Cochran Q* była większa lub równa 0,1

( $p \geq 0,1$ ). W przypadku stwierdzenia heterogeniczności badań klinicznych na podstawie ich wyników (wartość  $p < 0,1$ ), przeprowadzono kumulację wyników tych badań metodą *random effects*. W innych przypadkach przeprowadzono kumulację wyników metodą *fixed effects*.

### 2.9.3. PORÓWNANIE POŚREDNIE

W przypadku braku wiarygodnych badań klinicznych umożliwiających przeprowadzenie bezpośredniego porównania (ang. *head-to-head*) planowano posłużyć się metodą porównania pośredniego (ang. *adjusted indirect comparison*) z wykorzystaniem tzw. wspólnego komparatora [105]-[109].

Pomimo doniesień na temat niskiej wiarygodności przeprowadzenia porównania pośredniego [106] większość opublikowanych doniesień naukowych świadczy, iż wyniki porównania pośredniego w zadowalający sposób odzwierciedlają wyniki otrzymane w ramach bezpośredniego porównania skuteczności klinicznych interwencji medycznych [108]-[110].

Metoda ta polega na porównaniu pośrednim efektywności klinicznej dwóch substancji aktywnych, które oceniono w odrębnych badaniach pierwotnych lub meta-analizach, w których wykorzystano taki sam komparator (substancję referencyjną) w grupach kontrolnych. W takiej sytuacji wspólny komparator stanowił rodzaj pomostu umożliwiającego odniesienie do siebie wyników badań klinicznych dotyczących pośrednio porównywanych substancji aktywnych.

By pośrednio porównać ze sobą efektywność kliniczną substancji badanych A i C odniesiono do siebie efekt kliniczny wspomnianych interwencji medycznych w grupach kontrolnych, będących referencją w stosunku do A i C (ta sama substancja B w dwóch różnych badaniach klinicznych), tak by następnie adekwatnie do tych wartości obliczyć wypadkowy efekt kliniczny w odniesieniu do grup badanych, otrzymujących substancję A i C.

Wykonując porównanie pośrednie opierano się na modelu Buchera. W modelu tym dla obliczenia porównania pośredniego dla leku A vs C wykorzystywani dane przy posiadanych porównaniach bezpośrednich dla A vs B i C vs B.

W obliczeniach posłużono się następującymi przekształceniami:

$$E_{A/C} = E_{A/B} - E_{C/B}$$
$$var(E_{A/C}) = var(E_{A/B}) + var(E_{C/B})$$

, gdzie:

$E_{A/C}$   $E_{A/C}$  - to wypadkowy efekt kliniczny zastosowania interwencji A w odniesieniu interwencji C,

$E_{A/B}$   $E_{A/B}$  - to wypadkowy efekt kliniczny zastosowania interwencji A w odniesieniu wspólnego komparatora (B),

$E_{C/B}$   $E_{C/B}$  - to wypadkowy efekt kliniczny zastosowania interwencji C w odniesieniu wspólnego komparatora (B),  
 $var(E_{i/j})$   $var(E_{i/j})$  - to wariancja wypadkowego efekty klinicznego porównywanych interwencji  $i$  oraz  $j$ .

Przy określeniu wyników porównania pośredniego zmiennych dychotomicznych lub zmiennych typu czas do zdarzenia przy określeniu wypadkowych efektów klinicznych (RB/RR, OR lub HR) uwzględniono transformację logarytmiczną, tj. uwzględniono zlogarytmowane wartości parametrów efektywności ( $E_{i/j}$  z powyższego wzoru).

### **Porównanie pośrednie oparte na opracowaniach wtórnych**

W przypadku zidentyfikowania aktualnych opracowań wtórnych, opartych na przeglądzie systematycznym, zawierających porównanie pośrednie (proste i/lub sieciowe) analizowanej interwencji i komparatora/komparatorów, dopuszczono możliwość ich wykorzystania w niniejszej Analizie klinicznej i odstąpienia od przeprowadzenia własnego, oddzielnego porównania pośredniego.

### 3. ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO – NA PODSTAWIE SCHEMATU PICO

Szczegółowe omówienie analizowanego problemu decyzyjnego (leczenie pacjentów z nefropatią IgA) pod względem informacji z zakresu: etiologii, klasyfikacji, czynników ryzyka, diagnostyki i epidemiologii choroby, a także wytycznych postępowania terapeutycznego oraz opis wyboru komparatorów znajduje się w Analizie Problemu Decyzyjnego (APD) opracowanej przez Centrum HTA Sp. z o.o. [100].

Poniżej przedstawiono zdefiniowanie problemu decyzyjnego uwzględnionego w ramach niniejszego opracowania na podstawie elementów schematu PICO.

**(P) Populację pacjentów (ang. *population*)** w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, stanowią dorośli chorzy z pierwotną nefropatią IgA, u których istnieje ryzyko szybkiej progresji choroby, a stosunek stężenia białka do kreatyniny w moczu wynosi  $\geq 1,5$  g/gram [54], zgodnie z kryteriami włączenia/wykluczenia do proponowanego programu lekowego „LECZENIE PACJENTÓW Z PIERWOTNĄ NEFROPATIĄ IgA (ICD-10: N02.8)” [97].

**Wnioskowane wskazanie jest zasadniczo zgodne z zarejestrowanym wskazaniem dla budezonidu o zmodyfikowanym uwalnianiu [54].**

Nefropatia zależna od immunoglobuliny A (IgAN), zwana też chorobą Bergera, stanowi jedną z najpowszechniej występujących pierwotnych glomerulopatii na świecie. Pierwotna nefropatia IgA jest chorobą o podłożu autoimmunologicznym i stanowi postać kłębuszkowego zapalenia nerek, charakteryzującą się odkładaniem przeciwciał IgA w kłębuszkach nerkowych [111], [112], [113], [114]. Choroba klasyfikowana jest pod kodem ICD-10 N02.8, który obejmuje nawracający i uporczywy krwiomocz (inne) [121].

Postęp i przebieg choroby są ogólnie definiowany na podstawie uszkodzenia nerek z uwzględnieniem szacowanego wskaźnika filtracji kłębuszkowej (eGFR), który jest kluczowym parametrem do oceny funkcji nerek. Progresja IgAN może prowadzić do niewydolności nerek, w tym schyłkowej niewydolności nerek, wymagającej terapii nerkozastępczej w postaci przeszczepu nerki lub przewlekłej dializy, gdy wartość eGFR wynosi  $< 29$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> [113], [115].

**Nefropatia IgA jest stanem zagrażającym życiu**, który prowadzi do przewlekłego osłabienia z powodu postępującej utraty funkcji nerek, skutkującej obniżeniem jakości życia i skróceniem jego oczekiwanej długości [120], o średnio 10 lat [118]. U około 25–30% pacjentów z IgAN rozwinie się niewydolność nerek w ciągu 20–25 lat od wystąpienia choroby [113]. Badanie modelowe przeprowadzone przez Calliditas Therapeutics wykazało, że szacowany średni czas do progresji do

schyłkowej niewydolności nerek u pacjentów z IgAN wyniósł 13,2 lat (95% CI, 10,6 do 15,8) [116]. Ponadto u pacjentów z IgAN występuje wysokie ryzyko chorób współistniejących – w tym zwiększone o 86% ryzyko wystąpienia choroby niedokrwiennej serca [119]; wskaźnik śmiertelności jest w przybliżeniu dwukrotnie większy niż w populacji ogólnej [117].

**Nefropatia IgA należy do grona chorób rzadkich;** szacunkowo dotyka około 200 000 osób w Unii Europejskiej i Wielkiej Brytanii (chorobowość szacowana na około 2,53-4 na 10 000 osób, w zależności od źródła) [126], [124], [123]. Roczna zapadalność na całym świecie wynosi co najmniej 2,5 na 100 000 osób [122], [125] a w Europie od 0,7 do 2,3 na 100 000 osób rocznie [127]; odsetek rozpoznań IgAN u dorosłych pacjentów poddawanych biopsji nerki waha się od 6,4% [128] do 27,3% [129].

Nie są dostępne szczegółowe dane dotyczące epidemiologii IgAN w Polsce. W przeglądzie systematycznym [123] wskaźnik zapadalności na IgAN oraz wskaźnik chorobowości IgAN oszacowano odpowiednio na: 0,62 chorych na 100 tys. osób rocznie i 1,91 chorych na 10 000 osób [123]. Spośród osób poddanych biopsji nerki w Polsce IgAN wykrywany jest u około 20% chorych [128], [131], [132]. Zdaniem Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie nefrologii „*rocznie można się spodziewać 247 nowych przypadków nefropatii IgA*”, a kryteria stosowania Kinpeygo® spełnia „*około 30%, czyli około 80 pacjentów rocznie*” [120].

**(I) Interwencję wnioskowaną (ang. *intervention*)** stanowi podanie budezonidu w postaci kapsułek twardych o zmodyfikowanym uwalnianiu (produkt leczniczy Kinpeygo®) zgodnie ze schematem dawkowania przedstawionym w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL) [54] [łącznie ze stosowaniem najlepszej opieki wspomagającej; BSC].

Produkt leczniczy Kinpeygo® zawiera budezonid w postaci innowacyjnych kapsułek twardych o zmodyfikowanym uwalnianiu [54], którego działanie najprawdopodobniej polega na supresji śluzówkowych limfocytów B znajdujących się w kępkach Peyera w jelicie krętym oraz zahamowaniu ich proliferacji i różnicowania w komórki 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 Gd-IgA1 w mezangium kłębuszków nerkowych objawiającym się jako kłębuszkowe zapalenie nerek i niewydolność nerek [54].

Kinpeygo® można stosować wraz z najlepszą opieką wspomagającą, obejmującą przede wszystkim stosowanie inhibitorów RAS i kontrolę ciśnienia tętniczego, zmianę stylu życia i diety.

**Wnioskowana interwencja posiada status leku sierocego w leczeniu pierwotnej nefropatii IgA [124] i jak dotychczas (grudzień 2023) stanowi jedyną opcję terapeutyczną bezpośrednio zarejestrowaną w Unii Europejskiej w leczeniu tego schorzenia.**

Zalecana dawka budezonidu 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 [54].

**Budezonid w przeciwieństwie do prednizonu i metyloprednizolonu, jest GKS działającym miejscowo w jelitach. Należy jednakże zaznaczyć, że w Polsce dostępne są preparaty budezonidu stosowanego doustnie, ale są one zarejestrowane i refundowane jedynie w leczeniu chorób zapalnych jelit, o mocy niepozwalającej na precyzyjne odmierzenie dawki analogicznej jak w Kinpeygo®. Zapotrzebowanie na nową terapię i innowacyjność budezonidu o zmodyfikowanym uwalnianiu w leczeniu IgAN zostały dostrzeżone w Polsce, czego efektem było opracowanie w 2023 roku przez AOTMiT raportu oceny technologii o wysokiej innowacyjności w ramach Funduszu Medycznego dla produktu Kinpeygo® [120].**

**(C) Komparator (ang. *comparison*) – technologię opcjonalną** który stanowi najlepsza opieka wspomagającą (bez zastosowania budezonidu).

Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej polskimi [114] i międzynarodowymi [113], wszyscy pacjenci z IgAN i białkomoczem powinno stosować inhibitory układu renina-angiotensyna takie jak inhibitory konwertazy angiotensyny lub blokery receptorów dla angiotensyny II (sartany). Jeżeli białkomocz utrzymuje się pomimo leczenia, pacjenci są narażeni na ryzyko progresji do końcowego stadium przewlekłej choroby nerek (schyłkowej niewydolności nerek). Nie ma dalszych jednoznacznie zalecanych metod leczenia, a dostępne opcje ograniczają się do rozważenia cyklu leczenia ogólnoustrojowego wysokimi dawkami glikokortykosteroidów (GKS).

Z grona komparatorów dla budezonidu wykluczono zatem:

- leki przeciwplatekcyjne, antykoagulanty, olej rybi/kwasy omega-3, rytuksymab, inhibitory kalcyneuryny - z uwagi na fakt, że nie są rekomendowane w wytycznych praktyki klinicznej [113], [114];
- azatioprynę – refundowaną w Polsce ale jedynie u dzieci do 18 roku życia, podczas gdy populację docelową stanowią osoby dorosłe, ponadto azatiopryna jest nierekomendowana przez wytyczne praktyki klinicznej do stosowania w populacji nie-chińskiej [113], [114];



- mykofenolan mofetylu – refundowany w Polsce we wskazaniu pozarejestacyjnym obejmującym leczenie IgAN, ale nierekomendowany przez wytyczne praktyki klinicznej w populacji nie-chińskiej i niewymieniony przez eksperta klinicznego [120] jako opcja stosowna w Polsce w rozpatrywanym wskazaniu [113], [114];
- cyklofosfamid – zalecany jest tylko w sytuacji szybkiej/gwałtowej progresji IgAN, z szybko pogarszającą się funkcją nerek, z tworzeniem charakterystycznych struktur, tzw. półksiężyców, widocznych w biopsji nerki, a więc w innej subpopulacji niż wnioskowana [113], [114], [120];
- inne preparaty zawierające budezonid w postaci doustnej (takie jak Entocort® i CortimentMMX®) – gdyż są refundowane i stosowane jedynie w leczeniu chorób przewodu pokarmowego o podłożu autoimmunologicznym; w przeciwieństwie do preparatu Kinpeygo®, preparaty te nie zostały specjalnie opracowane w celu leczenia pierwotnej nefropatii IgA a ich skuteczność i bezpieczeństwo u pacjentów z IgAN są nieznane. Każdy z tych produktów ma inny, unikalny profil rozpuszczania, a zarejestrowane prezentacje tych preparatów (kapsułki twarde zawierające 3 mg budezonidu lub tabletki o mocy 9 mg) uniemożliwiają dawkowanie 16 mg/dobę bez podziału tabletki/kapsułki, zatem nie istnieją podstawy do traktowania ich jako zamienników Kinpeygo® [133].

W przypadku pozostałych GKS, żaden ze steroidów stosowanych doustnie (prednizon) czy dożylnie (metylprednizolon) refundowanych w Polsce nie jest zarejestrowany i refundowany bezpośrednio w leczeniu pierwotnej nefropatii IgA (do zarejestrowanych i refundowanych wskazań związanych z nerkami należy natomiast zespół nerczycowy z białkomoczem). W Raporcie na potrzeby oceny technologii o wysokiej innowacyjności, ankietowany ekspert kliniczny wskazał, że glikokortykosteroidy są w Polsce stosowane w rozpatrywanej populacji pacjentów z IgAN, ale ostatecznie nie przeprowadzono porównania skuteczności i bezpieczeństwa z tymi schematami [120]. Pomimo, że GKS są wymieniane jako możliwa do rozważenia opcja, to w wytycznych podkreśla się, że należy rozważyć istotne ryzyko toksyczności związanej z ogólnoustrojowym leczeniem tymi lekami, jak również żaden ze schematów nie jest uznany za „złoty standard” [113], [114]. Podobnie w rozważaniach na temat komparatora dla Kinpeygo® przez brytyjską agencję NICE [139], eksperci wskazali, że GKS są stosowane u wybranych pacjentów, np. z zespołem nerczycowym lub z szybko postępującym kłębuszkowym zapaleniem nerek. Z tego powodu w randomizowanych badaniach klinicznych budezonidu jak i innych leków w grupie kontrolnej stosuje się zazwyczaj placebo.

W Polsce od stycznia 2024 roku refundowana jest także dapagliflozyna (będąca inhibitorem kotransportera glukozy-sodowego 2 [SGLT2]) we wskazaniu obejmującym przewlekłą chorobę nerek u dorosłych pacjentów z eGFR <60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, albuminurią lub białkomoczem oraz leczonych terapią opartą na ACEi/ARB nie krócej niż 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do tych terapii, a więc w populacji mogącej się częściowo pokrywać z wnioskowaną [103]. Również brytyjscy eksperci zaakceptowali uwzględnienie dapagliflozyny w toku oceny przeprowadzanej przez NICE [139], pomimo



faktu, że przewiduje się, że dapagliflozyna będzie elementem najlepszej opieki wspomagającej, stosowanej jednocześnie z wnioskowaną interwencją.

Podsumowując, głównym komparatorem dla budezonidu [stosowanym wraz z najlepszą opieką wspomagającą] powinna być najlepsza opieka wspomagająca (BSC; ang. *best supportive care*) obejmująca przede wszystkim stosowanie inhibitorów RAS i kontrolę ciśnienia tętniczego, zmianę stylu życia, czy też w ostateczności u niektórych, wybranych pacjentów stosowanie glikokortykosteroidów (stosowanych ogólnoustrojowo – prednizonu, metyloprednizolonu; stosowanie GKS wyklucza jednocześnie stosowanie wnioskowanej interwencji) lub dapagliflozyny (zgodnie z opinią polskich ekspertów w dziedzinie nefrologii, dapagliflozyna może być jednocześnie stosowana wraz z wnioskowaną interwencją [100]). Należy zaznaczyć, że istnieje kilka schematów stosowania GKS. W raporcie oceny technologii o wysokiej innowacyjności w ramach Funduszu Medycznego za rok 2023 opracowanym przez AOTMiT dla budezonidu (Kinpeygo®), ankietowany ekspert (konsultant wojewódzki w dziedzinie nefrologii) wskazał, że w Polsce stosowane są dwa schematy: wg Pozzi i wg Manno [49], przy czym najczęściej stosowany jest schemat farmakoterapii wg Pozzi [120]; w podobnym tonie wypowiedzieli się eksperci ankietowani przez wnioskodawcę [100]).

**Tabela 1. Sposób refundacji komparatorów dla budezonidu o zmodyfikowanym uwalnianiu stosowanego w skojarzeniu z najlepszą terapią wspomagającą (stan na grudzień/styczeń 202) [103].**

Substancja czynna	Produkt leczniczy (postać), zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Poziom odpłatności
Metyl-prednisoloni acetat	Depo-Medrol, zawiesina do wstrzykiwań, 40 mg/ml	82.2, Kortykosteroidy do stosowania pozajelitowego - glikokortykoidy – metylo prednisolon - postaci o przedłużonym uwalnianiu	10,48	11,10	15,23	50%
	Meprelon, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/infuzji, 1000 mg	82.1, Kortykosteroidy do stosowania pozajelitowego - glikokortykoidy – metylo prednisolon	52,49	66,55	66,55	ryczałt
	Solu-Medrol, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 500 mg	82.1, Kortykosteroidy do stosowania pozajelitowego - glikokortykoidy – metylo prednisolon	34,88	44,50	33,28	ryczałt
Prednisolonum	Encortolon, tabl., 5 mg	82.4, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania	9,61	10,18	9,07	ryczałt
	Predasol, tabl., 20 mg		27,00	28,62	36,26	ryczałt

Substancja czynna	Produkt leczniczy (postać), zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Poziom odpłatności
		doustnego - prednisolon				
	Encorton, tabl., 1 mg	82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednison	9,29	9,85	1,50	ryczałt
	Encorton, tabl., 10 mg		20,20	21,41	15,03	ryczałt
	Encorton, tabl., 20 mg		27,00	28,62	30,06	ryczałt
	Encorton, tabl., 5 mg		28,08	29,76	37,57	ryczałt
	Encorton, tabl., 5 mg		12,20	12,94	7,51	ryczałt

**(O) Punkty końcowe – wyniki (ang. *outcomes*)** – istotne z klinicznego punktu widzenia:

- w zakresie skuteczności klinicznej:
  - zmiana nasilenia białkomoczu, mierzona jako np. stosunek stężenia białka do kreatyniny w moczu (UPCR), albuminy do kreatyniny w moczu (UACR) lub ocena wydalania białka w 24-godzinnej zbiorce moczu;
  - zmiana nasilenia krwimoczu;
  - ocena czynności nerek mierzona jako szacowany wskaźnik przesączania kłębuszkowego (eGFR);
  - czas przeżycia;
  - czas do progresji choroby nerek w tym konieczności wykonywania dializ/transplantacji nerki/wystąpienia niewydolności nerek;
  - jakość życia (ang. *quality of life*; QoL);
- w zakresie profilu bezpieczeństwa - ryzyko wystąpienia:
  - ryzyko wystąpienia: poszczególnych działań/zdarzeń niepożądanych [ogółem, ciężkich];
  - działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem;
  - działań/zdarzeń niepożądanych o stopniu nasilenia  $\geq 3$ ;
  - rezygnacji z udziału w badaniu/konieczność redukcji dawki leku z powodu wystąpienia działań/zdarzeń niepożądanych;
  - zgonu z powodu działań/zdarzeń niepożądanych.

Oceniono, że przedstawione powyżej efekty kliniczne (zarówno w zakresie skuteczności klinicznej, jak i profilu bezpieczeństwa) są w sposób jednoznaczny związane z ocenianą jednostką chorobową i jej przebiegiem oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego, jak również pozwolą na ocenę efektywności klinicznej porównywanych schematów leczenia.

## **4. PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH**

### **4.1. WSTĘP**

Punktem wyjścia dla przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej i praktycznej w analizowanym wskazaniu był przegląd medycznych baz danych, w wyniku którego uzyskano opracowania (badania) wtórne oraz badania pierwotne dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa budezonidu o zmodyfikowanym uwalnianiu stosowanego w rozpatrywanej populacji, a także badania dla komparatorów, ocenione wstępnie pod kątem wiarygodności.

Na wszystkich etapach selekcja była dokonywana niezależnie przez dwóch analityków (██████████). W przypadku niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań klinicznych w oparciu o pełne teksty doniesień naukowych, ostateczne stanowisko uzgadniano na drodze konsensusu, przy udziale osoby trzeciej (██████).

## 4.2. WYNIKI PRZEGLĄDU MEDYCZNYCH BAZ DANYCH

W tabeli poniżej przedstawiono poszczególne rodzaje publikacji włączonych do niniejszego opracowania. Z kolei w Aneksie do niniejszego opracowania przedstawiono diagramy szczegółowo opisujące proces wyszukiwania i selekcji opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych (diagramy PRISMA).

**Tabela 2. Zestawienie publikacji wykorzystanych w ramach analizy klinicznej (badania pierwotne, opracowania wtórne, dodatkowe publikacje oceniające bezpieczeństwo) dotyczących budezonidu o zmodyfikowanym uwalnianiu (produkt leczniczy Kinpeygo®) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z pierwotną nefropatią IgA i wysokim ryzykiem progresji choroby.**

Populacja		Porównanie	Rodzaj porównania	Referencja
<b>Randomizowane badania kliniczne dla interwencji wnioskowanej</b>				
Dorośli pacjenci z pierwotną nefropatią IgA i wysokim ryzykiem progresji choroby, ze stężeniem białka do kreatyniny w moczu (UPCR) wynoszącym $\geq 0,8$ g/gram lub proteinurią $\geq 1$ g/24 godz; w tym subpopulacja z UPCR wynoszącym $\geq 1,5$ g/gram		Budezonid o zmodyfikowanym uwalnianiu w dawce 16 mg/dobę <sup>^</sup> vs placebo <sup>^</sup>	bezpośrednie	Badanie NefIgArd [1]-[18] (badanie składające się z dwóch części: A i B)
<b>Dodatkowe badanie randomizowane dla interwencji wnioskowanej</b>				
Dorośli pacjenci z pierwotną nefropatią IgA i ryzykiem progresji choroby, z utrzymującą się proteinurią (UPCR $>0,5$ g/g lub całkowite wydalenie białka z moczem 0,75 g/24 godz.)		Budezonid o zmodyfikowanym uwalnianiu w dawce 16 mg/dobę vs budezonid o zmodyfikowanym uwalnianiu w dawce 8 mg/dobę <sup>^</sup> vs placebo <sup>^</sup>	bezpośrednie	Badanie NEFIGAN [19]-[38]
<b>Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa budezonidu o zmodyfikowanym uwalnianiu</b>				
Dorośli pacjenci z pierwotną nefropatią IgA i ryzykiem szybkiej progresji choroby	<i>European Medicines Agency; EMA</i>	Budezonid o zmodyfikowanym uwalnianiu <sup>^</sup>	ChPL [54], streszczenie EPAR [55], Plan Zarządzania Ryzykiem [56]	
	ulotka <i>Food and Drug Administration (FDA)</i>		[57]	
Różne wskazania	<i>Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb</i>	Budezonid	[58]	
<b>Opracowania (badania) wtórne - przeglądy systematyczne bez meta-analizy</b>				
Pacjenci z pierwotną nefropatią IgA		Budezonid o zmodyfikowanym uwalnianiu	Liao i wsp. 2022 [50]	
		Budezonid o zmodyfikowanym uwalnianiu oraz inne leki	Zhang i wsp. 2018 [51]	

Budezonid o zmodyfikowanym uwalnianiu (produkt leczniczy Kinpeygo®) do stosowania w leczeniu pierwotnej nefropatii IgA u osób dorosłych, u których istnieje ryzyko szybkiej progresji choroby. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Populacja	Porównanie	Rodzaj porównania	Referencja
Pacjenci z kłębuszkowym zapaleniem nerek (w tym nefropatia IgA) i schorzeniami zapalnymi jelit	Budezonid o zmodyfikowanym uwalnianiu oraz inne leki		Doumas i wsp. 2023 [53]
<b>Opracowania (badania) wtórne - przeglądy systematyczne z meta-analizą</b>			
Pacjenci z pierwotną nefropatią IgA	Budezonid o zmodyfikowanym uwalnianiu vs komparatory		Opracowanie otrzymane od Zamawiającego [39]-[41] Kluczowe badania rozpatrywane do porównania pośredniego w opracowaniu otrzymanym od Zamawiającego [42]-[48] Dodatkowe badanie zidentyfikowane w przeglądzie [41], uwzględniające schemat stosowania glikokortykosteroidów stosowany w Polsce – Manno i wsp. 2009 [49]*
Pacjenci z pierwotną nefropatią IgA	Różne leki immunosupresyjne, w tym budezonid o zmodyfikowanym uwalnianiu		Natale i wsp. 2020 [52]
<b>Badania nieopublikowane/w toku</b>			
Pacjenci z pierwotną nefropatią IgA	Budezonid o zmodyfikowanym uwalnianiu w dawce 16 mg/dobę (ponowne zastosowanie) vs placebo		Nefigard-OLE [59]-[60]

ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego; EMA – ang. *European Medicines Agency*; Europejska Agencja ds. Leków; FDA – ang. *Food and Drug Administration*; Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków. ^stosowane wraz z najlepszą opieką wspomagającą, obejmującą m.in. stosowanie blokerów układu renina-angiotensyna; \* z uwagi na projekt badania znacznie różniący się od badań dla budezonidu o zmodyfikowanym uwalnianiu brak było możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego, w związku z czym w Aneksie przedstawiono jedynie krótką charakterystykę jego wyników.

## **5. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ BUDEZONIDU O ZMODYFIKOWANYM UWALNIANIU W PORÓWNANIU Z PLACEBO, W POPULACJI DOROSŁYCH PACJENTÓW Z NEFROPATIA IgA**

W wyniku przeszukiwania medycznych baz danych zidentyfikowano randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne III fazy o akronimie NefIgArd [1]-[18], którego celem była ocena efektów stosowania budezonidu o zmodyfikowanym uwalnianiu w porównaniu z placebo, u pacjentów z pierwotną IgAN.

Do badania kwalifikowano pacjentów w wieku 18 lat lub starszych z potwierdzoną biopsją diagnozą IgAN, z proteinurią (UPCR  $\geq 0,8$  g/g lub proteinurią  $\geq 1$  g/24 godz.) pomimo stosowania zoptymalizowanej opieki wspomagającej (obejmującej blokadę układu RAS – tj. stosowanie ACEi lub ARB w maksymalnych tolerowanych lub dostępnych dawkach) i z eGFR  $\geq 35$  do  $\leq 90$  ml/min w przeliczeniu na  $1,73$  m<sup>2</sup> [1], [4], [5]. Ponadto przedstawiono wyniki w subpopulacji chorych z UPCR  $\geq 1,5$  g/g [2].

Badanie składało się z dwóch części:

- części A, obejmującej 15-35 dniową fazę przesiewową, 9-miesięczny okres leczenia po randomizacji i 3-miesięczny okres obserwacji po zakończeniu leczenia;
- części B, która stanowiła 12-miesięczny okres dodatkowej obserwacji, w celu oceny trwałości efektu terapii, po jej zakończeniu [1].

Ogółem, pacjentów zrandomizowano do dwóch grup:

- grupy badanej, w której stosowano budezonid, w postaci kapsułek twardych o zmodyfikowanym uwalnianiu w dawce 16 mg/dobę przez 9 miesięcy, następnie dawka była stopniowo obniżana w ciągu 2 tygodni, aż do zaprzestania leczenia (N=182<sup>10</sup>; w tym N=65 w subpopulacji z UPCR  $\geq 1,5$  g/g);
- grupy kontrolnej, w której stosowano placebo imitujące budezonid o zmodyfikowanym uwalnianiu (N=182<sup>11</sup>; w tym N=64 w subpopulacji z UPCR  $\geq 1,5$  g/g) [1].

Jednocześnie przez cały czas trwania badania wszyscy pacjenci mogli stosować zoptymalizowaną terapię wspomagającą, obejmującą maksymalne lub dostępne dawki inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACEi) lub blokerów receptora dla angiotensyny II (ARB), z wyjątkiem steroidów.

<sup>10</sup> w przypadku uwzględnienia dodatkowo pacjentów narodowości chińskiej po zakończeniu oficjalnej rekrutacji, N=195.

<sup>11</sup> w przypadku uwzględnienia dodatkowo pacjentów narodowości chińskiej po zakończeniu oficjalnej rekrutacji, N=194.

Podsumowanie kluczowych aspektów metodologicznych badania NefIgArd [1]-[18] przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 3. Opis metodyki badania o akronimie NefIgArd [1]-[18].**

Opis metodyki badania	
<b>Metodyka badania</b>	Badanie III fazy, randomizowane, wielośrodkowe, z podwójnym zamaskowaniem, grupami równoległymi (rodzaj testowanej hipotezy: <i>superiority</i> )
<b>Populacja</b>	<p><b>Główne kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- osoby płci żeńskiej lub męskiej w wieku <math>\geq 18</math> lat;</li> <li>- zdiagnozowana nefropatia IgA po weryfikacji biopsyjnej w ciągu ostatnich 10 lat;</li> <li>- leczenie stałą dawką inhibitorów układu renina-angiotensyna (RAS) (ACEi lub ARB) w maksymalnej dozwolonej dawce lub maksymalnej tolerowanej dawce zgodnie z Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) z 2012 roku, na 3 miesiące przed randomizacją;</li> </ul> <p>- białkomocz na podstawie 2 kolejnych pomiarów (24-godzinna próbka moczu) po świadomej zgodzie, w odstępie co najmniej 2 tygodni i obliczonych przez laboratorium centralne. Obie próbki tego samego parametru musiały wykazywać jedną z poniższych cech:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-- białkomocz <math>\geq 1</math> g/dobę (<math>\geq 1000</math> mg/dobę) w 2 kolejnych pomiarach, lub stosunek białka do kreatyniny w moczu (UPCR) <math>\geq 0,8</math> g/g (<math>\geq 90</math> mg/mmol) w 2 kolejnych pomiarach; I</li> <li>-- szacunkowy współczynnik filtracji kłębuszkowej (eGFR) <math>\geq 35</math> ml/min/1,73 m<sup>2</sup> i <math>\geq 90</math> ml/min/1,73 m<sup>2</sup> przy użyciu wzoru Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI), potwierdzony przez laboratorium centralne podczas wizyty 1. lub 3. wizyty.</li> </ul> <p>Szczegółowe kryteria włączenia i wykluczenia chorych opisane zostały w Aneksie (rozdz. 16.4.).</p>
<b>Grupa badana</b>	<p>Budezonid (Nefecon), w postaci kapsułek twardych o zmodyfikowanym uwalnianiu w dawce 16 mg/dobę przez 9 miesięcy, następnie dawka była stopniowo obniżana w ciągu 2 tygodni, aż do zaprzestania leczenia [+zoptymalizowana opieka wspomagająca]</p> <p><b>Dawkowanie budezonidu zgodne z ChPL Kinpeygo® [54]</b></p>
<b>Grupa kontrolna</b>	Placebo imitujące budezonid [+zoptymalizowana opieka wspomagająca]
<b>Okres leczenia i obserwacji</b>	<p>Okres leczenia/obserwacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 9 miesięcy + okres obniżania dawki w fazie A + 3 miesiąca obserwacji po leczeniu;</li> <li>- 12 miesięcy samej obserwacji w fazie B.</li> </ul>
<b>Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji</b>	<p><b>Część A (w momencie, gdy 201 pacjentów ukończyło 9-miesięczny okres leczenia):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- grupa badana: z 97 pacjentów uwzględnionych w populacji FAS, 12 przerwało udział w badaniu, w tym: 8 z powodu zdarzeń niepożądanych, 3 wycofało zgodę na udział w badaniu, 1 z powodu ciąży.</li> <li>- grupa kontrolna: ze 102 pacjentów, 2 wykluczono z analizy bezpieczeństwa, a 7 przerwało udział w badaniu, w tym: 1 z powodu zdarzeń niepożądanych, 2 wycofało zgodę na udział w badaniu, 4 z innych przyczyn.</li> </ul> <p><b>Część B – końcowa analiza:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>grupa badana</u>: 175 (96%) zrandomizowanych pacjentów rozpoczęło uczestnictwo w części B, a 161 (88%) ukończyło okres obserwacji; 24 (13%) chorych przerwało udział w badaniu;</li> <li>- <u>grupa kontrolna</u>: 174 (96%) zrandomizowanych pacjentów rozpoczęło uczestnictwo w części B, a 165 (91%) ukończyło okres obserwacji; 19 (10%) chorych przerwało udział w badaniu</li> </ul>
<b>Oceniane punkty końcowe</b>	<b>Definicja</b>
<b>Główny punkt końcowy</b>	<p>Część A: Ocena zmniejszenia białkomoczu na podstawie wskaźnika białko/kreatynina w moczu (ang. <i>urine protein creatinine ratio</i>, UPCR) po 9 miesiącach w porównaniu z wartością wyjściową</p> <p>Część B: średni ważony czasowo eGFR w ciągu 2 lat, z eGFR obliczonym przez laboratorium centralne w każdym punkcie czasowym (przeprowadzono dwa oddzielne pomiary zarówno na początku badania, jak i po 24 miesiącach)</p>
<b>Pozostałe punkty końcowe w zakresie skuteczności</b>	<p>Część A:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- analiza czynności nerek na podstawie szacowanego współczynnika filtracji kłębuszkowej (eGFR) po 9 i 12 miesiącach;</li> </ul>

<b>Opis metodyki badania</b>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ocena zmniejszenia białkomoczu na podstawie wskaźnika UPCR po 12 miesiącach w porównaniu z wartością wyjściową;                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- roczne obniżenie eGFR;</li> </ul> </li> <li>- zmiana wskaźnika albumina/kreatynina w moczu.</li> </ul> <p style="text-align: center;">Część B:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- roczne obniżenie eGFR;</li> <li>- złożony punkt końcowy obejmujący czas od randomizacji do 30% redukcji eGFR (potwierdzonej dwiema wartościami w ciągu <math>\geq 4</math> tygodni) lub potwierdzonej niewydolności nerek (definiowanej jako dializa przez <math>\geq 1</math> miesiąc, przeszczep nerki, utrzymujący się <math>[\geq 1</math> miesiąc] eGFR <math>&lt; 15</math> ml/min na <math>1,73</math> m<sup>2</sup> lub zgon związany z nerkami);                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- zmiana UPCR;</li> <li>- zmiana UACR;</li> </ul> </li> <li>- odsetek pacjentów z mikrohematurią;</li> <li>- zmiana eGFR pomiędzy 12 a 24 miesiącem od randomizacji;</li> <li>- odsetek pacjentów, którzy otrzymali leczenie ratunkowe;                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- czas do zastosowania leczenia ratunkowego;</li> </ul> </li> </ul> <p>- ocena jakości życia związanej ze zdrowiem oceniana w kwestionariuszu Short Form 36 (SF-36).</p> <p style="text-align: center;">Główną ocenę w części B prowadzono po 24 miesiącach od randomizacji.</p> <p style="text-align: center;">Wszystkie punkty końcowe dotyczące proteinurii oceniano na podstawie analizy 24-godzinnej zbiórki moczu.</p> <p style="text-align: center;">Lek ratunkowy zdefiniowano jako dowolny lek immunosupresyjny, co do którego można oczekiwać, że będzie miał istotny wpływ na skuteczność, niezależnie od tego, czy lek był stosowany w leczeniu IgAN</p>
<b>Profil bezpieczeństwa (część A i B)</b>	<p>Odnotowywano zdarzenia niepożądane zaistniałe podczas leczenia (TEAE), zdefiniowane jako zdarzenia niepożądane, które wystąpiły po raz pierwszy po podaniu badanego leku do 14 dni po przyjęciu ostatniej dawki, lub istniały wcześniej, ale po podaniu leku ich nasilenie lub związek z badanym lekiem uległy pogorszeniu, ciężkie TEAE, TEAE prowadzące do przerwania stosowania badanego leku oraz TEAE będące przedmiotem szczególnego zainteresowania (AESI). Stosowano nazewnictwo zgodnie z Medical Dictionary for Regulatory Activities (Version 22.0). Inne oceny bezpieczeństwa obejmowały kliniczne pomiary laboratoryjne (biochemiczne, hematologiczne i analizę moczu), parametry życiowe (tętno i ciśnienie krwi) oraz badania fizykalne.</p> <p>AESI zdefiniowano jako ciężkie zakażenia wymagające hospitalizacji, nowy początek cukrzycy, potwierdzone złamanie, nową martwicę kości, krwawienie z przewodu pokarmowego wymagające hospitalizacji, zgłaszane występowanie zaćmy i zgłaszany początek jaskry.</p>
<b>Metody oceny punktów końcowych i metody statystyczne</b>	
<p style="text-align: center;"><b>Część A</b></p> <p>Oszacowano, że w części A wymagana była randomizacja 200 pacjentów do uzyskania <math>&gt;90\%</math> mocy w celu wykazania istotności statystycznej przy jednostronnym poziomie alfa wynoszącym 0,025, przy założeniu względnego zmniejszenia UPCR w przypadku leczenia budezonidem o 25% w porównaniu z placebo i odchylenia standardowego wynoszącego 0,59 dla zmiany w logu (UPCR). Błąd typu 1 jest kontrolowany w częściach A i B przy użyciu wcześniej określonej hierarchii testowania, w której główny punkt końcowy części A był testowany na jednostronnym poziomie istotności 0,02. Wszystkie wartości P są jednostronne. Uzasadnieniem stosowania jednostronnych wartości P jest to, że było to badanie wyższości, dlatego też testy przeprowadzono wyłącznie w kierunku faworyzującym budezonid. W związku z tym poziom istotności wyniósł 2,5%. Podstawowe analizy skuteczności przeprowadzono w części A populacji (FAS), obejmującej 199 z pierwszych 201 pacjentów poddanych randomizacji (2 pacjentów zostało prospektywnie wykluczonych z powodu nieprawidłowej randomizacji). Pacjenci byli włączani do FAS, jeśli mieli możliwość otrzymania zamierzonych 9 miesięcy terapii, niezależnie od tego, czy rzeczywiście otrzymali badany lek. Dane rejestrowano przez cały czas, niezależnie od wcześniejszego przerwania leczenia, chyba że pacjent wycofał swoją zgodę na udział w badaniu.</p> <p>Plan analizy statystycznej przewidywał analizę 1-letniego nachylenia eGFR przy użyciu modelu losowych współczynników z losowym punktem przecięcia i nachyleniem. eGFR analizowano w skali liniowej. Wykluczono dane, na które wpływ miało stosowanie leków ratunkowych.</p> <p>Wszystkie punkty końcowe z zakresu skuteczności, z wyjątkiem 1-rocznego nachylenia [obniżenia] eGFR, poddano transformacji logarytmicznej przed analizą. UPCR i UACR analizowano przy użyciu modelu mieszanego efektu dla powtarzanych pomiarów (ang. <i>mixed-effect model for repeated measures</i>; MMRM), w tym danych wyjściowych, 3-, 6-, 9- i 12-miesięcznych.</p> <p>W ocenie bezpieczeństwa uwzględniono 197 pacjentów z populacji FAS w części A, którym podano dawkę przypisaną terapii, i których obserwowano przez 9 miesięcy, do momentu zakończenia zbierania danych. Dwóch pacjentów z FAS</p>	



#### Opis metodyki badania

zostało wykluczonych z analizy bezpieczeństwa, ponieważ zostali losowo przydzieleni do grupy placebo, ale nie otrzymali żadnego badanego leczenia, przegrali udział w badaniu i nie były dostępne dla nich żadne dane uzupełniające. Bezpieczeństwo oceniano także w populacji objętej analiza bezpieczeństwa (ang. *safety analysis set*, SAF), która obejmowała 294 pacjentów, którym podano dawkę przydzielonej terapii do czasu zakończenia zbierania danych.

#### Część B:

Oszacowano, że wymaganych było 360 pacjentów do uzyskania >90% mocy w celu wykazania statystycznie istotnej różnicy w eGFR po 2 latach, przy zastosowaniu jednostronnego współczynnika alfa wynoszącego 2,5%, przy założeniu różnicy w średnim eGFR wynoszącym 2,24 ml/min na 1,73 m<sup>2</sup> po 2 latach. Zdefiniowano hierarchię punktów końcowych, aby zapewnić kontrolę poziomu błędów typu I wynoszącego 2,5%, jednostronnie w odniesieniu do kluczowych punktów końcowych badania. Wszystkie przedstawione wartości p są jednostronne, z wyjątkiem wartości p z testu interakcji, które są dwustronne.

Dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa analizowano w populacji FAS (ang. *full analysis set*) obejmującej wszystkich zrandomizowanych pacjentów (z wyjątkiem dwóch pacjentów, którzy zostali prospektywnie wykluczeni z powodu nieprawidłowej randomizacji oraz pacjentów rekrutowanych ze względu na wymogi regulacyjne w Chinach po zakończeniu włączenia planowanych 360 pacjentów).

ACEi – inhibitor konwertazy angiotensyny; ARB – bloker receptora angiotensynowego/ antagonistą receptora angiotensyny II.

Wyniki badania NefIgArd [1]-[18] przedstawiono:

- z pierwszej, pierwotnej [końcowej formalnej] analizy danych po ukończeniu przez 199 pacjentów części A (dane zbierane do października 2020 roku) – 9 i 12 miesięcy od randomizacji;
- z drugiej, końcowej analizy danych obejmującej wszystkich zrandomizowanych pacjentów obserwowanych do lutego 2023 roku – po 12 i 24 miesiącach od randomizacji, w tym analizę danych z przeprowadzoną we wrześniu/październiku 2023.

Wyniki z części A badania NefIgArd [1]-[18] dla pierwszych 199 pacjentów zbierano do października 2020 roku. Spośród 199 pacjentów w części A, 89 (91,8%) pacjentów w grupie otrzymującej budezonid i 90 (88,2%) pacjentów w grupie stosującej placebo dostarczyło dane UPCR po 9 miesiącach, w przypadku braku leczenia ratunkowego. Do momentu zakończenia zbierania danych w badaniu wzięło udział łącznie 144 pacjentów przez 12 miesięcy; spośród nich 125 (87%) niestosujących leczenia ratunkowego dostarczyło dane UPCR po 12 miesiącach.

Z grupy badanej 175 (96%) zrandomizowanych pacjentów rozpoczęło uczestnictwo w części B, a 161 (88%) ukończyło okres obserwacji, z kolei w grupie kontrolnej 174 (96%) zrandomizowanych pacjentów rozpoczęło uczestnictwo w części B. Dane z części B badania zbierano do lutego 2023 roku [3].

**Z uwagi na fakt, że wnioskowaną populację dla budezonidu o zmodyfikowanym uwalnianiu stanowią chorzy, u których istnieje ryzyko szybkiej progresji choroby, a stosunek stężenia białka do kreatyniny w moczu (UPCR) wynosi  $\geq 1,5$  g/gram, wyniki z zakresu skuteczności z badania NefIgArd [1]-[18] przedstawiono dla wnioskowanej subpopulacji w zasadniczej części Analizy, natomiast wyniki w populacji ogólnej pacjentów uczestniczących w badaniu omówiono dodatkowo, w aneksie Analizy klinicznej, w rozdziale 15.5. Wyniki z zakresu**

**bezpieczeństwa terapii przedstawiono zarówno dla wnioskowanej subpopulacji jak i w populacji ogólnej pacjentów, w zasadniczej części Analizy.**

**Badanie opisano na podstawie publikacji pełnotekstowej wraz z suplementem [1], [3], danych od Zamawiającego [2], oraz abstraktów konferencyjnych i danych z rejestru badań klinicznych.**

Szczegółowy opis skal i kwestionariuszy wykorzystanych w badaniu przedstawiono w Aneksie w rozdziale 15.14.

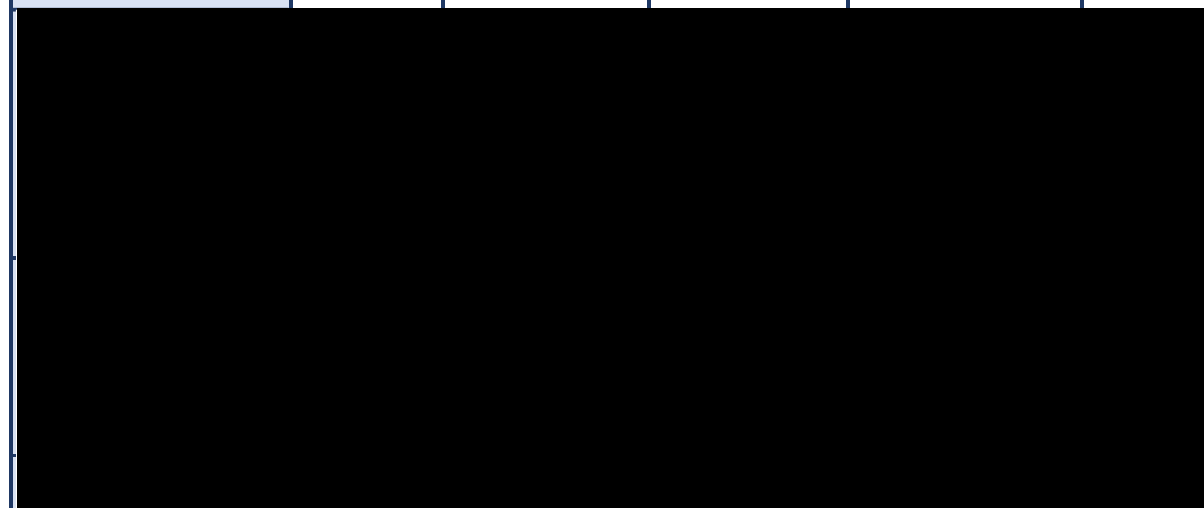
**5.1. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ BUDEZONIDU O ZMODYFIKOWANYM UWALNIANIU Z PORÓWNANIEM Z PLACEBO W SUBPOPULACJI PACJENTÓW Z NEFROPATIA IgA i UPCR  $\geq 1,5$  g/gram – wyniki części A badania NefIgArd**



Zmiana UPCR względem wartości wyjściowych

**Tabela 4. Zmiana stosunku białka do kreatyniny w moczu (UPCR) w subpopulacji pacjentów z IgAN i wyjściowym UPCR  $\geq 1,5$  g/g, leczonych budezonidem o zmodyfikowanym uwalnianiu względem placebo.**

Punkt końcowy	Data odcięcia zbierania danych	Grupa badana – budezonid 16 mg	Grupa kontrolna – placebo	Stosunek średnich geometrycznych [95% CI]*	Wartość p <sup>^</sup>
Zmiana UPCR [g/g] po 9 miesiącach, redukcja względem wartości wyjściowej	Październik 2020 [1]	0,64	0,98	0,65 [0,49; 0,88]	<b>&lt;0,05</b>



Punkt końcowy	Data odjęcia zbierania danych	Grupa badana – budezonid 16 mg	Grupa kontrolna – placebo	Stosunek średnich geometrycznych [95% CI]*	Wartość p <sup>^</sup>
[Redacted content]					

\*wartości podane w referencji. ^wartość oszacowana przez Autorów analizy na podstawie 95% CI podanego w referencji; MMRM - model mieszanego efektu dla powtarzanych pomiarów.

[Redacted content]

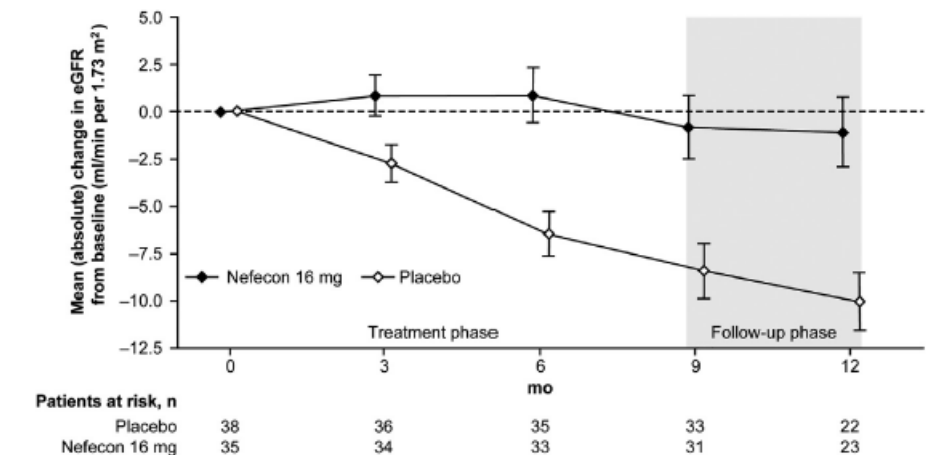
### Zmiana szacunkowego wskaźnika filtracji kłębuszkowej (eGFR)

**Tabela 5. Zmiana szacunkowego wskaźnika filtracji kłębuszkowej (eGFR, ml/min na 1,73 m<sup>2</sup>) obliczanego z równania CDK-EPI) po 9 miesiącach w populacji pacjentów z IgAN i wyjściowym UPCR  $\geq 1,5$  g/g, leczonych budezonidem o zmodyfikowanym uwalnianiu względem placebo.**

Punkt końcowy	Data odcięcia zbierania danych	Grupa badana – budezonid 16 mg	Grupa kontrolna – placebo	Stosunek średnich geometrycznych [95% CI]*	Wartość p <sup>^</sup>
Zmiana eGFR po 9 miesiącach, względem wartości wyjściowej	Październik 2020 [1]	0,99	0,84	1,17 [1,08; 1,27]	<b>&lt;0,05</b>

\*wartości podane w referencji. ^wartość oszacowana przez Autorów analizy na podstawie 95% CI podanego w referencji.

Wykazano, że stosowanie budezonidu o zmodyfikowanym uwalnianiu w porównaniu z placebo, w populacji pacjentów z IgAN z wyjściowym UPCR  $\geq 1,5$  g/g wiąże się z istotną poprawą funkcji nerek,



Rysunek 1. Średnia procentowa zmiana szacunkowego wskaźnika przesączania kłębuszkowego (eGFR; ml/min na 1,73 m<sup>2</sup>) w subpopulacji pacjentów z IgAN i wyjściowym UPCR  $\geq 1,5$  g/g, leczonych budezonidem o zmodyfikowanym uwalnianiu w porównaniu z placebo [1].

Jakość życia związana ze stanem zdrowia

Tabela 6. Jakość życia związana ze zdrowiem oceniana w kwestionariuszu SF-36, po 9 i 12 miesiącach w populacji pacjentów z IgAN i wyjściowym UPCR  $\geq 1,5$  g/g, leczonych budezonidem o zmodyfikowanym uwalnianiu względem placebo.

Punkt końcowy – domena kwestionariusza	Data odcięcia zbierania danych	Grupa badana – budezonid 16 mg	Grupa kontrolna – placebo	WMD [95% CI]^	Wartość p^
[Redacted content]					

Budezonid o zmodyfikowanym uwalnianiu (produkt leczniczy Kinpeygo®) do stosowania w leczeniu pierwotnej nefropatii IgA u osób dorosłych, u których istnieje ryzyko szybkiej progresji choroby. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Punkt końcowy – domena kwestionariusza	Data odcięcia zbierania danych	Grupa badana – budezonid 16 mg	Grupa kontrolna – placebo	WMD [95% CI]^	Wartość p^

^wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych z referencji. SF-36 - krótki, 36-elementowy kwestionariusz do oceny jakości życia.

Budezonid o zmodyfikowanym uwalnianiu (produkt leczniczy Kinpeygo®) do stosowania w leczeniu pierwotnej nefropatii IgA u osób dorosłych, u których istnieje ryzyko szybkiej progresji choroby. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



[Redacted text block]

### Zmiana UACR względem wartości wyjściowych

**Tabela 7. Zmiana stosunku albuminy do kreatyniny w moczu (UACR) w populacji pacjentów z IgAN i wyjściowym UPCR  $\geq 1,5$  g/g leczonych budezonidem o zmodyfikowanym uwalnianiu względem placebo.**

Punkt końcowy	Data odcięcia zbierania danych	Grupa badana – budezonid 16 mg	Grupa kontrolna – placebo	Różnica w procentowej redukcji pomiędzy grupami [95% CI]*	Wartość p
[Redacted table content]					

\*wartości podane w referencji; ^wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych z referencji;

[Redacted text block]

## 5.2. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA BUDEZONIDU O ZMODYFIKOWANYM UWALNIANIU Z PORÓWNANIEM Z PLACEBO W POPULACJI OGÓLNEJ PACJENTÓW Z NEFROPATIA IgA – wyniki części A badania NefIgArd

Wyniki z części A badania NefIgArd [1]-[18] były przeanalizowane dla 199 pacjentów i zbierane do października 2020 roku. Wyniki z zakresu bezpieczeństwa przedstawiono jedynie w populacji ogólnej w pacjentów z IgAN, u których UPCR wynosił  $\geq 1,5$  g/gram (brak danych na temat bezpieczeństwa w subpopulacji z UPCR  $\geq 1,5$  g/gram) z analizy częściowej [1].

### Ogólny profil bezpieczeństwa - analiza danych zbieranych do października 2020 roku

Ogólnie terapia budezonidem była dobrze tolerowana przez pacjentów. Żaden chory nie zmarł w czasie uczestnictwa w części A badania, a ponadto w żadnej z grup nie odnotowano żadnego przypadku zdarzeń szczególnego zainteresowania, takich jak: ciężkiego zakażenia wymagającego hospitalizacji, potwierdzonego złamania kości, nowej martwicy kości, krwawienia z przewodu pokarmowego wymagającego hospitalizacji, wystąpienia zaćmy i początku jaskry [1].

**Tabela 8. Ogólny profil bezpieczeństwa w populacji ogólnej pacjentów z IgAN leczonych budezonidem o zmodyfikowanym uwalnianiu względem placebo [1].**

Punkt końcowy, n (%)	Grupa badana – budezonid 16 mg, N=97	Grupa kontrolna – placebo, N=100	RR/Peto OR [95% CI]^	Wartość p^	NNH [95% CI]^
<b>TEAE</b>	84 (86,6%)	73 (73,0%)	1,19 [1,03; 1,38]	<b>&lt;0,05</b>	<b>NNH=7 [4; 41]</b>
<b>Infekcje</b>	38 (39,2%)	41 (41,0%)	0,96 [0,68; 1,34]	>0,05	-
<b>Jakiegokolwiek ciężkie TEAE</b>	11 (11,3%)	5 (5,0%)	2,27 [0,86; 6,07]	>0,05	-
<b>Jakiegokolwiek ciężkie działania niepożądane związane z leczeniem</b>	2 (2,1%)	2 (2,0%)	1,03 [0,18; 5,76]	>0,05	-
<b>Jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane zakończone zgonem</b>	0 (0%)	0 (0%)	-	--	-
<b>TEAE prowadzące do przerwania terapii</b>	9 (9,3%)	1 (1,0%)	9,28 [1,57; 56,17]	<b>&lt;0,05</b>	<b>NNH=12 [6; 38]</b>
<b>Maksymalne nasilenie TEAE</b>					
<b>Łagodne</b>	49 (50,5%)	46 (46,0%)	1,10 [0,82; 1,47]	>0,05	-
<b>Umiarkowane</b>	31 (32%)	26 (26,0%)	1,23 [0,79; 1,91]	>0,05	-
<b>Poważne</b>	4 (4,1%)	1 (1,0%)	4,12 [0,63; 27,20]	>0,05	-
<b>Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania</b>					
<b>Jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane</b>	2 (2,1%)	0 (0%)	Peto OR=7,70 [0,48; 124,04]	>0,05	-



Punkt końcowy, n (%)	Grupa badana – budezonid 16 mg, N=97	Grupa kontrolna – placebo, N=100	RR/Peto OR [95% CI]^	Wartość p^	NNH [95% CI]^
<b>szczególnego zainteresowania</b>					
<b>Poważna infekcja wymagająca hospitalizacji</b>	0 (0%)	0 (0%)	-	-	-
<b>Wystąpienie cukrzycy</b>	2 (2,1%)	0 (0%)	Peto OR=7,70 [0,48; 124,04]	>0,05	-

^wartości obliczone przez Autorów analizy. TEAE – zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia.

Wykazano, że stosowanie budezonidu o zmodyfikowanym uwalnianiu w porównaniu z placebo, w populacji ogólnej pacjentów z IgAN wiąże się z brakiem istotnych statystycznie różnic ( $p > 0,05$ ) pod względem ryzyka wystąpienia:

- ciężkich TEAE;
- ciężkich działań niepożądanych;
- łagodnych, umiarkowanych czy poważnych TEAE;
- jakichkolwiek zdarzeń szczególnego zainteresowania, w tym cukrzycy;

w czasie 9 miesięcy terapii.

Stosowanie budezonidu wiązało się natomiast z istotnie statystycznie wyższym ( $p < 0,05$ ) ryzykiem wystąpienia jakichkolwiek TEAE (NNT=7) czy TEAE prowadzących do przerwania terapii (NNH=12), w czasie 9 miesięcy leczenia.

Większość zdarzeń TEAE cechowała się nasileniem łagodnym do umiarkowanego i była odwracalna; zaledwie 1% TEAE zaklasyfikowano jako poważne.

**Tabela 9. Ogólny profil bezpieczeństwa w populacji ogólnej pacjentów z IgAN leczonych budezonidem o zmodyfikowanym uwalnianiu względem placebo – liczba poszczególnych odnotowanych zdarzeń [1].**

Punkt końcowy, liczba zdarzeń	Grupa badana – budezonid 16 mg, N=97	Grupa kontrolna – placebo, N=100
<b>TEAE</b>	429	300
<b>Jakiegokolwiek ciężkie TEAE</b>	16	5
<b>Jakiegokolwiek ciężkie działania niepożądane</b>	2	2
<b>Jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane zakończone zgonem</b>	0	0
<b>TEAE prowadzące do przerwania terapii</b>	27	5
<b>Maksymalny stopień nasilenia obserwowanych TEAE</b>		
<b>Łagodne</b>	330	243
<b>Umiarkowane</b>	95	56
<b>Poważne</b>	4	1

TEAE – zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia.

Spśród ogółem 21 zgłoszonych ciężkich działań niepożądanych, 4 uznano za związane z badanym leczeniem: 2 u pacjentów leczonych budezonidem o zmodyfikowanym uwalnianiu i 2 u pacjentów otrzymujących placebo [1].

#### Poszczególne zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia

**Tabela 10. Poszczególne zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia, występujące z częstością  $\geq 5\%$  w którejkolwiek z grup, w populacji ogólnej pacjentów z IgAN leczonych budezonidem o zmodyfikowanym uwalnianiu względem placebo – populacja FAS [1] Suppl.**

Punkt końcowy	Grupa badana – budezonid 16 mg, N=97		Grupa kontrolna – placebo, N=100		RR/Peto OR [95% CI]^	Wartość p^	NNH/NNT [95% CI]^
	n (%)	Liczba zdarzeń	n (%)	Liczba zdarzeń			
<b>Nadciśnienie<sup>a</sup></b>	15 (15,5%)	17	2 (2,0%)	2	7,73 [2,05; 29,88]	<b>&lt;0,05</b>	<b>NNH=7 [4; 16]</b>
<b>Obrzęk obwodowy<sup>a</sup></b>	14 (14,4%)	18	4 (4,0%)	5	3,61 [1,30; 10,17]	<b>&lt;0,05</b>	<b>NNH=9 [5; 38]</b>
<b>Skurcze mięśni</b>	13 (13,4%)	18	4 (4,0%)	5	3,35 [1,20; 9,52]	<b>&lt;0,05</b>	<b>NNH=10 [5; 59]</b>
<b>Zapalenie nosogardzieli</b>	13 (13,4%)	14	12 (12,0%)	14	1,12 [0,54; 2,29]	>0,05	-
<b>Ból głowy</b>	11 (11,3%)	13	11 (11,0%)	12	1,03 [0,48; 2,22]	>0,05	-
<b>Trądzik</b>	11 (11,3%)	11	2 (2,0%)	2	5,67 [1,46; 22,47]	<b>&lt;0,05</b>	<b>NNH=10 [5; 36]</b>
<b>Zapalenie skóry<sup>a</sup></b>	7 (7,2%)	7	1 (1,0%)	2	7,22 [1,19; 44,58]	<b>&lt;0,05</b>	<b>NNH=16 [7; 113]</b>
<b>Wzrost masy ciała</b>	7 (7,2%)	7	3 (3,0%)	3	2,41 [0,70; 8,37]	>0,05	-
<b>Duszność</b>	6 (6,2%)	6	0 (0,0%)	0	Peto OR=8,04 [1,59; 40,67]	<b>&lt;0,05</b>	<b>NNH=16 [7; 42]</b>
<b>Obrzęk twarzy<sup>a</sup></b>	6 (6,2%)	6	1 (1,0%)	1	6,19 [1,004; 38,79]	<b>≤0,05</b>	<b>NNH=19 [8; 46]-</b>
<b>Nudności</b>	6 (6,2%)	6	9 (9,0%)	9	0,69 [0,26; 1,78]	>0,05	-
<b>Biegunka</b>	6 (6,2%)	6	7 (7,0%)	7	0,88 [0,32; 2,42]	>0,05	-
<b>Infekcja górnych dróg oddechowych</b>	5 (5,2%)	5	9 (9,0%)	14	0,57 [0,21; 1,57]	>0,05	-
<b>Ból brzucha<sup>a</sup></b>	5 (5,2%)	5	6 (6,0%)	6	0,86 [0,29; 2,57]	>0,05	-
<b>Niestrawność</b>	5 (5,2%)	9	2 (2,0%)	2	2,58 [0,59; 11,34]	>0,05	-
<b>Zmęczenie</b>	5 (5,2%)	5	2 (2,0%)	3	2,58 [0,59; 11,34]	>0,05	-
<b>Hirsutyzm<sup>a</sup></b>	5 (5,2%)	5	0 (0,0%)	0	Peto OR=7,95	<b>&lt;0,05</b>	<b>NNH=19 [8; 74]</b>

Punkt końcowy	Grupa badana – budezonid 16 mg, N=97		Grupa kontrolna – placebo, N=100		RR/Peto OR [95% CI]^	Wartość p^	NNH/NNT [95% CI]^
	n (%)	Liczba zdarzeń	n (%)	Liczba zdarzeń			
					[1,35; 46,74]		
<b>Skręcenie więzadła</b>	5 (5,2%)	6	0 (0,0%)	0	Peto OR=7,95 [1,35; 46,74]	<b>&lt;0,05</b>	<b>NNH=19 [8; 74]</b>
<b>Dyskomfort w obrębie brzucha<sup>a</sup></b>	4 (4,1%)	4	6 (6,0%)	6	0,69 [0,21; 2,20]	>0,05	-
<b>Wymioty</b>	4 (4,1%)	7	5 (5,0%)	9	0,82 [0,25; 2,76]	>0,05	-
<b>Wysypka</b>	4 (4,1%)	6	5 (5,0%)	9	0,82 [0,25; 2,76]	>0,05	-
<b>Ból jamy ustnej i gardła</b>	3 (3,1%)	4	5 (5,0%)	7	0,62 [0,17; 2,28]	>0,05	-
<b>Ból kończyn</b>	2 (2,1%)	3	5 (5,0%)	6	0,41 [0,09; 1,79]	>0,05	-
<b>Ból pleców</b>	0 (0,0%)	0	6 (6,0%)	6	Peto OR=0,13 [0,03; 0,67]	<b>&lt;0,05</b>	<b>NNT=17 [9; 49]</b>
<b>Gorączka</b>	0 (0,0%)	0	6 (6,0%)	6	Peto OR=0,13 [0,03; 0,67]	<b>&lt;0,05</b>	<b>NNT=17 [9; 49]</b>

^wartości obliczone przez Autorów analizy. a) Preferowanymi terminami były grupy obejmujące nadciśnienie (nadciśnienie i nadciśnienie pierwotne), obrzęki obwodowe (obrzęk obwodowy i obrzęk obwodowy), zapalenie skóry (zapalenie skóry, zapalenie skóry dłoni, zapalenie skóry wokół ust, łojotokowe zapalenie skóry i wyprysk), obrzęk twarzy (obrzęk twarzy i obrzęk twarzy) ból brzucha (ból brzucha, ból w górnej części brzucha i ból w dole brzucha), hirsutyzm (hirsutyzm i nadmierne owłosienie) oraz dyskomfort w jamie brzusznej (dyskomfort w jamie brzusznej, tkliwość brzucha i wzdęcie brzucha); uzasadnione prawdopodobieństwo, że zdarzenie mogło być spowodowane przez badane leczenie, zgodnie z oceną badacza. Jeżeli brakowało związku, uznawano go za związany z badanym leczeniem.

Wykazano, że stosowanie budezonidu o zmodyfikowanym uwalnianiu w porównaniu z placebo, w populacji ogólnej pacjentów z IgAN (analiza z uwzględnieniem populacji FAS) wiąże się z:

- brakiem istotnych statystycznie różnic ( $p > 0,05$ ) pod względem ryzyka wystąpienia:
  - zapalenia nosogardzieli;
  - bólu głowy;
  - wzrostu masy ciała;
  - nudności;
  - biegunki;
  - infekcji górnych dróg oddechowych;
  - bólu brzucha;
  - niestrawności;
  - zmęczenia;
  - dyskomfortu w obrębie brzucha;
  - wymiotów;

- wysypki;
- bólu jamy ustnej i gardła;
- bólu kończyn;
- istotnie statystycznie wyższym ( $p < 0,05$ ) ryzykiem wystąpienia:
  - nadciśnienia (NNH=7);
  - obrzęku twarzy (NNH=19);
  - obrzęku obwodowego (NNH=9);
  - skurczy mięśni (NNH=10);
  - trądziku (NNH=10);
  - zapalenia skóry (NNH=16);
  - duszności (NNH=16);
  - hirsutyzmu (NNH=19);
  - skręcenia więzadła (NNH=19);
- istotnie statystycznie niższym ( $p < 0,05$ ) ryzykiem wystąpienia:
  - bólu pleców (NNT=17);
  - gorączki (NNT=17);

w czasie 9 miesięcy terapii.

**Tabela 11. Poszczególne zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia, występujące z częstością  $\geq 5\%$  w którejkolwiek z grup, w populacji ogólnej pacjentów z IgAN leczonych budezonidem o zmodyfikowanym uwalnianiu względem placebo – populacja do oceny bezpieczeństwa [1] Suppl.**

Punkt końcowy	Grupa badana – budezonid 16 mg, N=150		Grupa kontrolna – placebo, N=144		RR/Peto OR [95% CI]^	Wartość p^	NNH/NNT [95% CI]^
	n (%)	Liczba zdarzeń	n (%)	Liczba zdarzeń			
<b>Jakiegokolwiek TEAE</b>	114 (76,0%)	522	87 (60,4%)	352	1,26 [1,08; 1,49]	<b>&lt;0,05</b>	<b>NNH=6 [3; 20]</b>
<b>Nadciśnienie<sup>a</sup></b>	15 (11,3%)	13,5	3 (2,1%)	3	4,80 [1,53; 15,29]	<b>&lt;0,05</b>	<b>NNH=12 [7; 36]</b>
<b>Obrzęk obwodowy<sup>a</sup></b>	20 (13,3%)	25	4 (2,8%)	5	4,80 [1,77; 13,20]	<b>&lt;0,05</b>	<b>NNH=9 [5; 21]</b>
<b>Skurcze mięśni</b>	17 (11,3%)	22	4 (2,8%)	5	4,08 [1,48; 11,38]	<b>&lt;0,05</b>	<b>NNH=11 [6; 34]</b>
<b>Zapalenie nosogardzieli</b>	13 (8,7%)	14	13 (9,0%)	17	0,96 [0,47; 1,97]	>0,05	-
<b>Ból głowy</b>	15 (10,0%)	19	12 (8,3%)	13	1,20 [0,59; 2,44]	>0,05	-
<b>Trądzik</b>	15 (10,0%)	15	2 (1,4%)	2	7,20 [1,89; 27,97]	<b>&lt;0,05</b>	<b>NNH=11 [6; 26]</b>
<b>Zapalenie skóry<sup>a</sup></b>	8 (5,3%)	8	1 (0,7%)	2	7,68 [1,27; 47,04]	<b>&lt;0,05</b>	<b>NNH=21 [10; 111]</b>
<b>Wzrost masy ciała</b>	8 (5,3%)	8	4 (2,8%)	4	1,92 [0,63; 5,90]	>0,05	-
<b>Duszność</b>	6 (4,0%)	6	0 (0,0%)	0	Peto OR=7,35	<b>&lt;0,05</b>	<b>NNH=25 [11; 74]</b>

Punkt końcowy	Grupa badana – budezonid 16 mg, N=150		Grupa kontrolna – placebo, N=144		RR/Peto OR [95% CI]^	Wartość p^	NNH/NNT [95% CI]^
	n (%)	Liczba zdarzeń	n (%)	Liczba zdarzeń			
					[1,46; 36,91]		
<b>Obrzęk twarzy<sup>a</sup></b>	9 (6,0%)	9	1 (0,7%)	1	8,64 [1,45; 52,45]	<b>&lt;0,05</b>	<b>NNH=18 [9; 68]</b>
<b>Nudności</b>	8 (5,3%)	8	10 (6,9%)	10	0,77 [0,32; 1,84]	>0,05	-
<b>Biegunka</b>	8 (5,3%)	8	7 (4,9%)	7	1,10 [0,42; 2,85]	>0,05	-
<b>Infekcja górnych dróg oddechowych</b>	6 (4,0%)	6	9 (6,3%)	14	0,64 [0,24; 1,68]	>0,05	-
<b>Ból brzucha<sup>a</sup></b>	6 (4,0%)	6	6 (4,2%)	6	0,96 [0,33; 2,77]	>0,05	-
<b>Niestrawność</b>	7 (4,7%)	11	2 (1,4%)	2	3,36 [0,81; 14,09]	>0,05	-
<b>Zmęczenie</b>	5 (3,3%)	5	5 (3,5%)	6	0,96 [0,30; 3,04]	>0,05	-
<b>Hirsutyzm<sup>a</sup></b>	5 (3,3%)	5	0 (0,0%)	0	Peto OR=7,29 [1,25; 42,63]	<b>&lt;0,05</b>	<b>NNH=30 [13; 146]</b>
<b>Skrećenie wiązadła</b>	5 (3,3%)	6	0 (0,0%)	0	Peto OR=7,29 [1,25; 42,63]	<b>&lt;0,05</b>	<b>NNH=30 [13; 146]</b>
<b>Dyskomfort w obrębie brzucha<sup>a</sup></b>	6 (4,0%)	6	6 (4,2%)	6	0,96 [0,33; 2,77]	>0,05	-
<b>Wymioty</b>	5 (3,3%)	8	5 (3,5%)	9	0,96 [0,30; 3,04]	>0,05	-
<b>Wysypka</b>	4 (2,7%)	6	5 (3,5%)	9	0,77 [0,23; 2,59]	>0,05	-
<b>Ból jamy ustnej i gardła</b>	4 (2,7%)	5	5 (3,5%)	7	0,77 [0,23; 2,59]	>0,05	-
<b>Ból kończyn</b>	2 (1,3%)	3	7 (4,9%)	9	0,27 [0,07; 1,14]	>0,05	-
<b>Ból pleców</b>	2 (1,3%)	2	6 (4,2%)	6	0,32 [0,07; 1,36]	>0,05	-
<b>Gorączka</b>	0 (0,0%)	0	7 (4,9%)	7	Peto OR=0,12 [0,03; 0,56]	<b>&lt;0,05</b>	<b>NNT=21 [11; 44]</b>

^wartości obliczone przez Autorów analizy. TEAE – zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia.

a) Preferowanymi terminami były grupy obejmujące nadciśnienie (nadciśnienie i nadciśnienie pierwotne), obrzęki obwodowe (obrzęk obwodowy i obrzęk obwodowy), zapalenie skóry (zapalenie skóry, zapalenie skóry dłoni, zapalenie skóry wokół ust, łojotokowe zapalenie skóry i wyprysk), obrzęk twarzy (obrzęk twarzy i obrzęk twarzy) ból brzucha (ból brzucha, ból w górnej części brzucha i ból w dole brzucha), hirsutyzm (hirsutyzm i nadmierne owłosienie) oraz dyskomfort w jamie brzusznej (dyskomfort w jamie brzusznej, tkliwość brzucha i wzdęcie brzucha); uzasadnione prawdopodobieństwo, że zdarzenie mogło być spowodowane przez badane leczenie, zgodnie z oceną badacza. Jeżeli brakowało związku, uznawano go za związany z badanym leczeniem.

Wykazano, że stosowanie budezonidu o zmodyfikowanym uwalnianiu w porównaniu z placebo, w populacji ogólnej pacjentów z IgAN (analiza z uwzględnieniem populacji poddanej ocenie bezpieczeństwa) wiąże się z:

- brakiem istotnych statystycznie różnic ( $p > 0,05$ ) pod względem ryzyka wystąpienia:

- zapalenia nosogardzieli;
- bólu głowy;
- wzrostu masy ciała;
- nudności;
- biegunki;
- infekcji górnych dróg oddechowych;
- bólu brzucha;
- niestrawności;
- zmęczenia;
- dyskomfortu w obrębie brzucha;
- wymiotów;
- wysypki;
- bólu jamy ustnej i gardła;
- bólu kończyn;
- bólu pleców;

- istotnie statystycznie wyższym ( $p < 0,05$ ) ryzykiem wystąpienia:

- jakiegokolwiek TEAE (NNH=6);
- nadciśnienia (NNH=12);
- obrzęku obwodowego (NNH=9);
- skurczy mięśni (NNH=11);
- trądziku (NNH=11);
- zapalenia skóry (NNH=21);
- duszności (NNH=25);
- obrzęku twarzy (NNH=18);
- hirsutyzmu (NNH=30);
- skręcenia więzadła (NNH=30);

- istotnie statystycznie niższym ( $p < 0,05$ ) ryzykiem wystąpienia:

- gorączki (NNT=21);

w czasie 9 miesięcy terapii.

### Zmiana parametrów biochemicznych, morfologii krwi i parametrów związanych z czynnościami życiowymi

Stężenie hemoglobiny glikowanej zasadniczo nie zmieniało się przez cały okres leczenia. Wyjątkiem było 2 pacjentów leczonych budezonidem o zmodyfikowanym uwalnianiu, którzy na początku badania spełniali kryteria stanu przedcukrzycowego, a później w trakcie badania zdiagnozowano u nich cukrzycę typu 2, z czego u 1 pacjenta ustąpiła po zakończeniu leczenia, a u 1 rozpoczęto leczenie przeciwcukrzycowe. Nie zaobserwowano zmian w wydalaniu kreatyniny w moczu podczas 9-miesięcznego okresu leczenia, co sugeruje, że ogólnoustrojowa ekspozycja na glikokortykoidy u pacjentów otrzymujących budezonid o zmodyfikowanym uwalnianiu była ograniczona. Nie było innych istotnych klinicznie zmian w wynikach badań biochemicznych lub badań laboratoryjnych i parametrach hematologicznych [1].

U pacjentów otrzymujących budezonid o zmodyfikowanym uwalnianiu w porównaniu z placebo obserwowano niewielki wzrost średniego skurczowego i rozkurczowego ciśnienia krwi oraz mediany masy ciała (zmiana < 1 kg w porównaniu z wartością wyjściową) w porównaniu z wartością wyjściową, ale zmiany tej nie uznano za istotne klinicznie. Wartości tych parametrów powróciły do poziomu wyjściowego, w ciągu 3 miesięcy od zakończenia leczenia [1].

### **5.3. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ BUDEZONIDU O ZMODYFIKOWANYM UWALNIANIU Z PORÓWNIANIEM Z PLACEBO W SUBPOPULACJI PACJENTÓW Z NEFROPATIA I<sub>g</sub>A I UPCR ≥1,5 g/gram – wyniki części B badania NefIgArd**

[REDACTED]

[REDACTED]

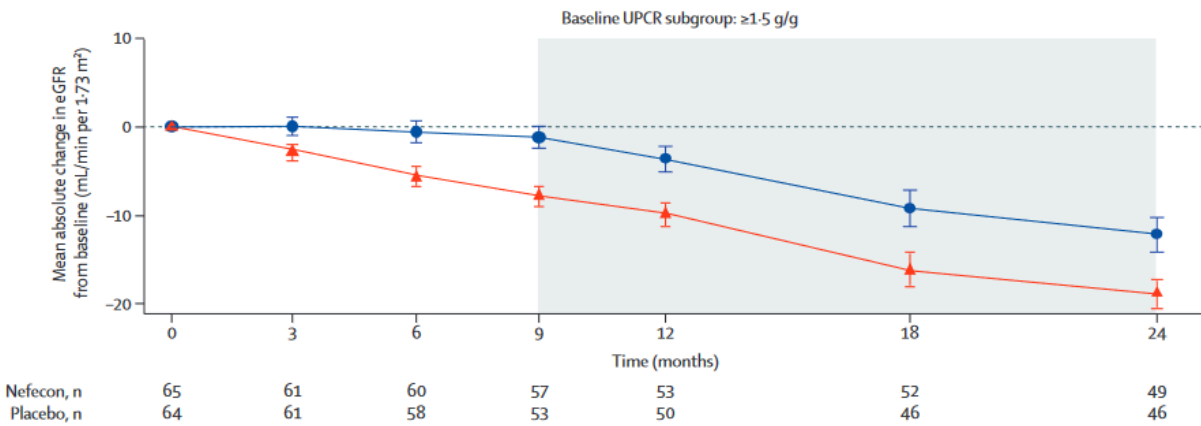
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



**Rysunek 2.** Średnia bezwzględna zmiana szacunkowego wskaźnika filtracji kłębuszkowej (eGFR; ml/min na 1,73 m<sup>2</sup>) w subpopulacji pacjentów z IgAN i wyjściowym UOCR ≥1,5 g/g, leczonych budezonidem o zmodyfikowanym uwalnianiu w porównaniu z placebo, w czasie części A i B badania (do 24 miesięcy od randomizacji). Populacja FAS [3]. Pomarańczowa linia – placebo, niebieska linia – budezonid o zmodyfikowanym uwalnianiu.

Oznacza to, że efekty działania wnioskowanej interwencji utrzymują się nawet do 15 miesięcy po zakończeniu terapii.



Czas od randomizacji do uzyskania złożonego punktu końcowego:  $\geq 30\%$  redukcji eGFR lub niewydolności nerek

**Tabela 13. Czas do 30% redukcji szacunkowego wskaźnika filtracji kłębuszkowej (eGFR) lub niewydolności nerek w subpopulacji pacjentów z IgAN i UPCR  $\geq 1,5$  g/g, leczonych budezonidem o zmodyfikowanym uwalnianiu względem placebo [3].**

Punkt końcowy	Data odcięcia zbierania danych	Grupa badana – budezonid 16 mg	Grupa kontrolna – placebo	HR*/RR <sup>^</sup> [95% CI]	Wartość p
<b>Czas od randomizacji do potwierdzonej, 30% redukcji eGFR lub wystąpienia niewydolności nerek w subpopulacji z UPCR <math>\geq 1,5</math> g/g, mediana [miesiące]</b>	Luty 2023 [3], [9]	-	-	HR=0,42 [0,21; 0,83]	<b>&lt;0,05<sup>^</sup></b>
<b>Pacjenci z 30% redukcją eGFR lub wystąpieniem niewydolności nerek w subpopulacji z UPCR <math>\geq 1,5</math> g/g, n/N (%)</b>		12/65 (18%)	23/64 (36%)	RR=0,51 [0,28; 0,93]	<b>&lt;0,05<sup>^</sup></b> <b>NNT [95% CI]: 6 [4; 48]</b>
<b>Pacjenci spełniający kryteria dla poszczególnych składowych złożonego punktu końcowego</b>					
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

\*wartości podane w referencji; <sup>^</sup>wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych z referencji. UPCR - Stosunek stężenia białka do kreatyniny w moczu.

Wykazano, że stosowanie budezonidu o zmodyfikowanym uwalnianiu w porównaniu z placebo, w populacji pacjentów z IgAN z wyjściowym UPCR  $\geq 1,5$  g/g wiąże się z istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ):

- dłuższym czasem do wystąpienia złożonego punktu końcowego w ciągu 2 lat, obejmującego  $\geq 30\%$  redukcję eGFR lub wystąpienie niewydolności nerek;
- niższym ryzykiem wystąpienia złożonego punktu końcowego w ciągu 2 lat, obejmującego  $\geq 30\%$  redukcję eGFR lub wystąpienie niewydolności nerek.

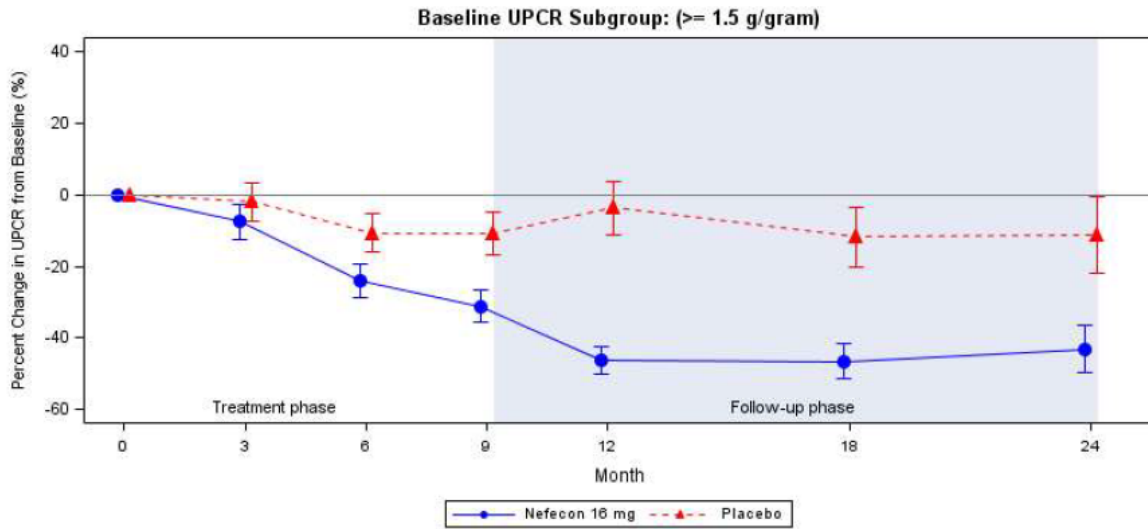
Podobnie, stosowanie wnioskowanej interwencji wiązało się z istotnym statystycznie ( $p < 0,05$ ):

- wydłużeniem czasu do wystąpienia potwierdzonej  $\geq 30\%$  redukcji eGFR;
- niższym ryzykiem wystąpienia potwierdzonej  $\geq 30\%$  redukcji eGFR.

Zmiana UPCR względem wartości wyjściowych

[Redacted content]

[Redacted content]



[Redacted text block]

Pacjenci, którzy otrzymali leczenie ratunkowe

**Tabela 15. Konieczność zastosowania leczenia ratunkowego w subpopulacji pacjentów z IgAN i UPCR  $\geq 1,5$  g/g leczonych budezonidem o zmodyfikowanym uwalnianiu względem placebo.**

Punkt końcowy	Data odcięcia zbierania danych	Grupa badana – budezonid 16 mg, N=65	Grupa kontrolna – placebo, N=64	RR/HR [95% CI]	Wartość p
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

Budezonid o zmodyfikowanym uwalnianiu (produkt leczniczy Kinpeygo®) do stosowania w leczeniu pierwotnej nefropatii IgA u osób dorosłych, u których istnieje ryzyko szybkiej progresji choroby. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.

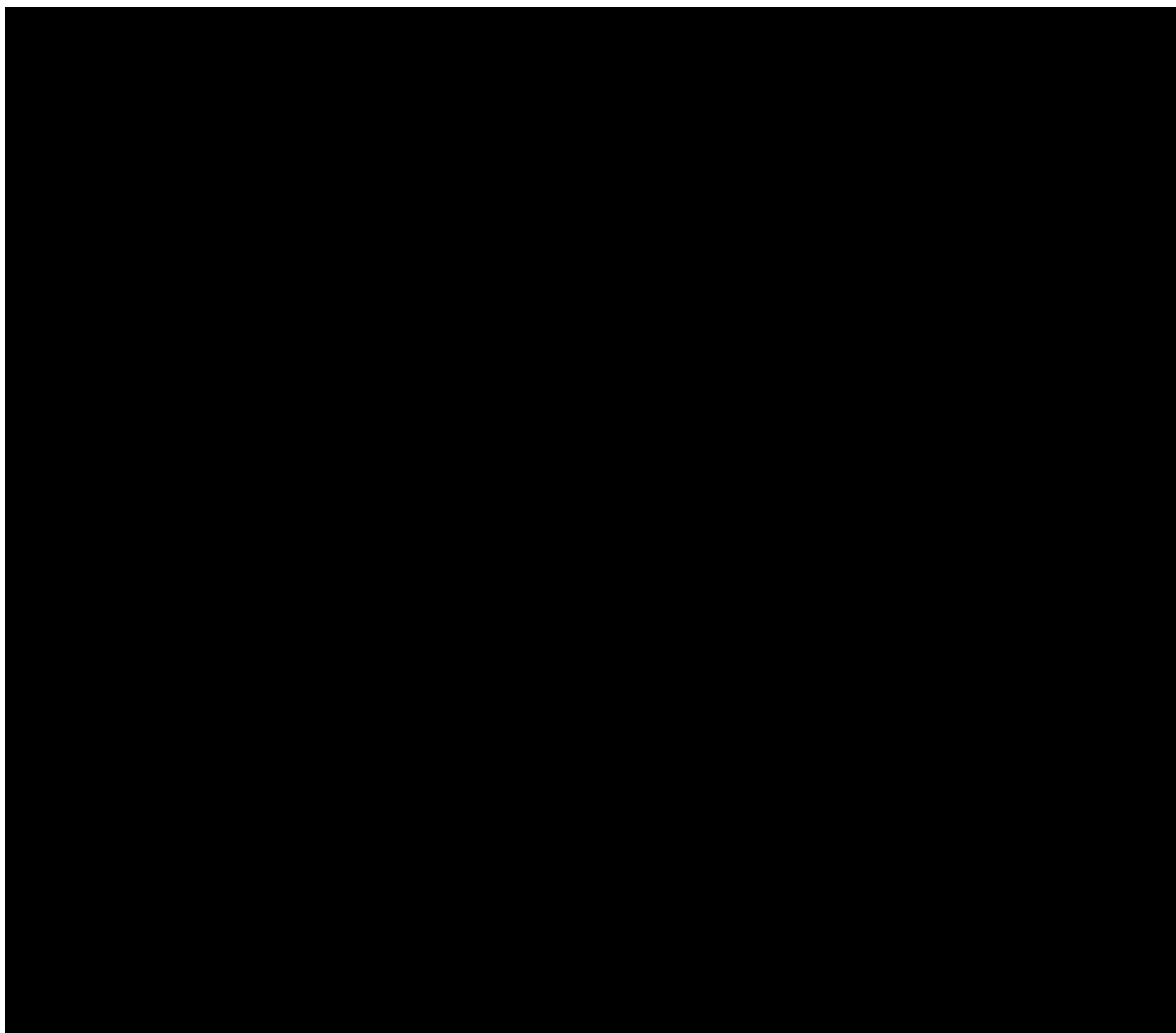


[Redacted text block]

Jakość życia związana ze zdrowiem

[Redacted text block]

[Large redacted text block]



Zmiana UACR względem wartości wyjściowej

**Tabela 17. Zmiana stosunku albuminy do kreatyniny w moczu (UACR) w populacji pacjentów z IgAN i wyjściowym UPCR  $\geq 1,5$  g/g leczonych budezonidem o zmodyfikowanym uwalnianiu względem placebo.**

Punkt końcowy	Data odcięcia zbierania danych	Grupa badana – budezonid 16 mg	Grupa kontrolna – placebo	Różnica w procentowej redukcji pomiędzy grupami [95% CI]*	Wartość p
---------------	--------------------------------	--------------------------------	---------------------------	---	-----------



Budezonid o zmodyfikowanym uwalnianiu (produkt leczniczy Kinpeygo®) do stosowania w leczeniu pierwotnej nefropatii IgA u osób dorosłych, u których istnieje ryzyko szybkiej progresji choroby. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



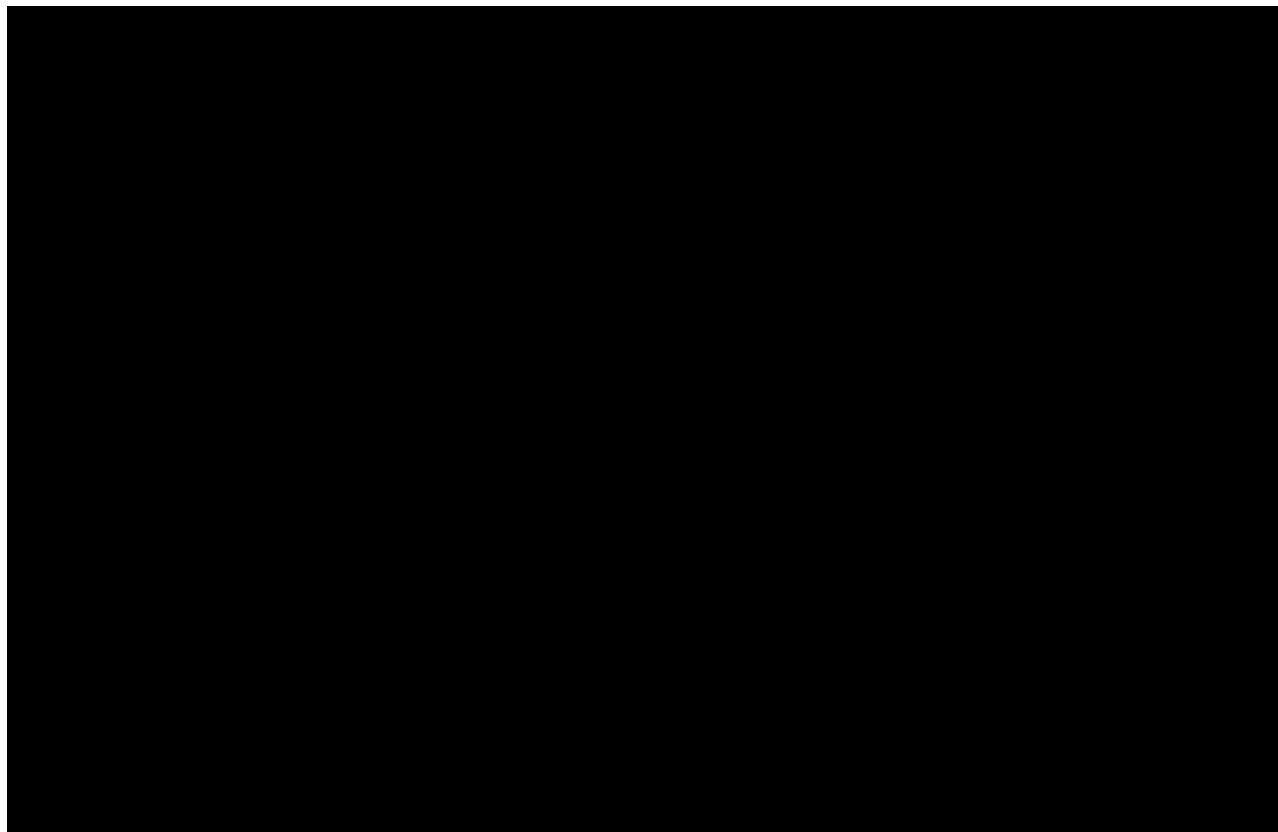
Punkt końcowy	Data odcięcia zbierania danych	Grupa badana – budezonid 16 mg	Grupa kontrolna – placebo	Różnica w procentowej redukcji pomiędzy grupami [95% CI]*	Wartość p

\*wartości podane w referencji; ^wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych z referencji;

#### 5.4. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA BUDEZONIDU O ZMODYFIKOWANYM UWALNIANIU Z PORÓWNANIEM Z PLACEBO W SUBPOPULACJI PACJENTÓW Z NEFROPATIA I<sub>g</sub>A I UPCR ≥1,5 g/gram – wyniki części B badania NefIgArd

Ogólny profil bezpieczeństwa - analiza danych przeprowadzona we wrześniu/październiku 2023 roku

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



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Large redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text block]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

Budezonid o zmodyfikowanym uwalnianiu (produkt leczniczy Kinpeygo®) do stosowania w leczeniu pierwotnej nefropatii IgA u osób dorosłych, u których istnieje ryzyko szybkiej progresji choroby. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Budezonid o zmodyfikowanym uwalnianiu (produkt leczniczy Kinpeygo®) do stosowania w leczeniu pierwotnej nefropatii IgA u osób dorosłych, u których istnieje ryzyko szybkiej progresji choroby. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

## 5.5. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA BUDEZONIDU O ZMODYFIKOWANYM UWALNIANIU Z PORÓWNIANIEM Z PLACEBO W POPULACJI OGÓLNEJ PACJENTÓW Z NEFROPATIA IgA – wyniki części B badania NefIgArd

Ogólny profil bezpieczeństwa - analiza danych zbieranych do lutego 2023 roku

Ogólnie terapia budezonidem była dobrze tolerowana przez pacjentów.

**Tabela 22. Ogólny profil bezpieczeństwa w populacji ogólnej pacjentów z IgAN leczonych budezonidem o zmodyfikowanym uwalnianiu względem placebo – dane z 9-miesięcznego okresu aktywnego leczenia w fazie A [3].**

Punkt końcowy, n (%)	Grupa badana – budezonid 16 mg, N=182	Grupa kontrolna – placebo, N=182	RR/Peto OR [95% CI]^	Wartość p^	NNH [95% CI]^
<b>TEAE</b>	159 (87%)	125 (69%)	1,27 [1,14; 1,43]	<b>&lt;0,05</b>	<b>NNH=5 [3; 9]</b>
<b>Jakiegokolwiek ciężkie TEAE</b>	18 (10%)	9 (5%)	2,00 [0,94; 4,27]	>0,05	-
<b>Jakiegokolwiek ciężkie działania niepożądane</b>	4 (2%)	4 (2%)	1,00 [0,28; 3,60]	>0,05	-
<b>Jakiegokolwiek działania niepożądane zakończone zgonem</b>	1 (1%)	0 (0%)	Peto OR=7,39 [0,15; 372,38]	>0,05	-
<b>TEAE prowadzące do przerwania terapii</b>	17 (9%)	3 (2%)	5,67 [1,82; 17,90]	<b>&lt;0,05</b>	<b>NNH=13 [7; 30]</b>
<b>Jakakolwiek infekcja</b>	63 (35%)	57 (31%)	1,11 [0,83; 1,48]	>0,05	-

Punkt końcowy, n (%)	Grupa badana – budezonid 16 mg, N=182	Grupa kontrolna – placebo, N=182	RR/Peto OR [95% CI]^	Wartość p^	NNH [95% CI]^
<b>Ciężka infekcja [ciężkie zdarzenie związane z infekcją]</b>	5 (3%)	2 (1%)	2,50 [0,57; 11,08]	>0,05	-
<b>Maksymalne nasilenie TEAE</b>					
<b>Łagodne</b>	93 (51%)	75 (41%)	1,24 [0,99; 1,56]	>0,05	-
<b>Umiarkowane</b>	57 (31%)	46 (25%)	1,24 [0,89; 1,72]	>0,05	-
<b>Poważne</b>	9 (5%)	4 (2%)	2,25 [0,75; 6,80]	>0,05	-

^wartości obliczone przez Autorów analizy. TEAE – zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia.

Wykazano, że stosowanie budezonidu o zmodyfikowanym uwalnianiu w porównaniu z placebo, w populacji ogólnej pacjentów z IgAN wiąże się z brakiem istotnych statystycznie różnic ( $p > 0,05$ ) pod względem ryzyka wystąpienia:

- łagodnych, umiarkowanych czy poważnych TEAE;
- ciężkich TEAE;
- ciężkich działań niepożądanych;
- zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu;
- infekcji;
- ciężkich infekcji;

w czasie 9 miesięcy terapii.

Stosowanie budezonidu wiązało się natomiast z istotnie statystycznie wyższym ( $p < 0,05$ ) ryzykiem wystąpienia jakichkolwiek TEAE (NNT=5) oraz TEAE prowadzących do przerwania terapii (NNH=13), w czasie 9 miesięcy leczenia.

**Tabela 23. Ogólny profil bezpieczeństwa w populacji ogólnej pacjentów z IgAN leczonych budezonidem o zmodyfikowanym uwalnianiu względem placebo – dane z 15-miesięcznego okresu obserwacji (3 miesiące w części A + 12 miesięcy w części B) [3].**

Punkt końcowy, n (%)	Grupa badana – budezonid 16 mg, N=175#	Grupa kontrolna – placebo, N=174#	RR/Peto OR [95% CI]^	Wartość p^	NNH [95% CI]^
<b>TEAE</b>	127 (73%)	124 (71%)	1,02 [0,89; 1,16]	>0,05	-
<b>Jakiegokolwiek ciężkie TEAE</b>	14 (8%)	14 (8%)	0,99 [0,50; 2,00]	>0,05	-
<b>Jakiegokolwiek ciężkie działania niepożądane</b>	0 (0%)	1 (1%)	Peto OR=7,35 [0,15; 370,27]	>0,05	-
<b>Jakiegokolwiek działania niepożądane zakończone zgonem</b>	1 (1%)	0 (0%)	Peto OR=0,14 [0,003; 6,78]	>0,05	-
<b>Infekcja SARS-CoV-2</b>	26 (15%)	30 (17%)	0,86 [0,53; 1,39]	>0,05	-

Punkt końcowy, n (%)	Grupa badana – budezonid 16 mg, N=175#	Grupa kontrolna – placebo, N=174#	RR/Peto OR [95% CI]^	Wartość p^	NNH [95% CI]^
<b>Maksymalne nasilenie TEAE</b>					
<b>Łagodne</b>	62 (35%)	73 (42%)	0,84 [0,65; 1,10]	>0,05	-
<b>Umiarkowane</b>	49 (28%)	43 (25%)	1,13 [0,80; 1,61]	>0,05	-
<b>Poważne</b>	16 (9%)	8 (5%)	1,99 [0,90; 4,44]	>0,05	-

^wartości obliczone przez Autorów analizy. # Liczba pacjentów, którzy odbyli wizytę w okresie obserwacji. TEAE – zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia.

Wykazano, że stosowanie budezonidu o zmodyfikowanym uwalnianiu w porównaniu z placebo, w populacji ogólnej pacjentów z IgAN wiąże się z brakiem istotnych statystycznie różnic ( $p > 0,05$ ) pod względem ryzyka wystąpienia:

- jakichkolwiek TEAE;
- łagodnych, umiarkowanych czy poważnych TEAE;
- ciężkich TEAE;
- ciężkich działań niepożądanych;
- zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu;
- infekcji SARS-CoV-2;

w czasie 15 miesięcy obserwacji, po zakończeniu 9 miesięcy terapii.

Odnotowano jeden zgon z powodu zakażenia SARS-CoV-2 podczas leczenia budezonidem o zmodyfikowanym uwalnianiu u pacjenta z kilkoma czynnikami ryzyka zgonu z powodu Covid-19, a inny pacjent leczony wnioskowaną interwencją zmarł z powodu krwotoku mózgowego 10,5 miesiąca po przyjęciu ostatniej dawki. Żaden ze zgonów nie został uznany za związany z zastosowanym leczeniem. W grupie otrzymującej placebo nie zgłaszano zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu [3].

Obserwowane TEAE były na ogół o łagodnym nasileniu i odwracalne w trakcie leczenia lub po jego zakończeniu. W grupie badanej u dwóch pacjentów wystąpiły zdarzenia związane z nadciśnieniem, a u jednego pacjenta zarówno obrzęk obwodowy, jak i twarzy, sklasyfikowane jako poważne; u czwartego pacjenta wystąpił obrzęk obwodowy, który został sklasyfikowany jako ciężki. Podczas obserwacji częstość występowania najczęściej zgłaszanych TEAE była podobna w obu grupach leczenia, w tym zakażenie SARS-CoV-2, które było najczęściej zgłaszanym zdarzeniem niepożądanim, wśród pacjentów, którzy odbyli wizytę w trakcie części B badania [3].

U pięciu (3%) pacjentów w grupie leczonej budezonidem o zmodyfikowanym uwalnianiu i u dwóch (1%) pacjentów w grupie placebo wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane związane z zakażeniem, z których cztery były poważne i prowadziły do hospitalizacji u trzech (2%) pacjentów w grupie otrzymującej budezonid (dwa zakażenia SARS-CoV-2 i jedno pozaszpitalne zapalenie płuc) i jednego (1%) pacjenta

w grupie placebo (zapalenie jelita grubego o etiologii Campylobacter). Jedno ciężkie zdarzenie niepożądane w postaci zapalenia płuc w grupie otrzymującej budezonid o umiarkowanym nasileniu, uznano za związane z leczeniem. Uznano również, że poważny przypadek zapalenia jelita grubego wywołanego przez Campylobacter w grupie placebo był związany z leczeniem [3].

Poszczególne zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia zbierane do lutego 2023

**Tabela 24. Poszczególne zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia, występujące z częstością  $\geq 5\%$  w grupie badanej, w populacji ogólnej pacjentów z IgAN leczonych budezonidem o zmodyfikowanym uwalnianiu względem placebo – dane z 9-miesięcznego okresu aktywnego leczenia w fazie A [3].**

Punkt końcowy, n (%)	Grupa badana – budezonid 16 mg, N=182	Grupa kontrolna – placebo, N=182	RR [95% CI] <sup>^</sup>	Wartość p <sup>^</sup>	NNH/NTT [95% CI] <sup>^</sup>
<b>Obrzęk obwodowy</b>	31 (17%)	7 (4%)	4,43 [2,06; 9,66]	<0,05	NNH=7 [5; 13]
<b>Nadciśnienie</b>	22 (12%)	6 (3%)	3,67 [1,57; 8,64]	<0,05	NNH=11 [6; 28]
<b>Skurcze mięśni</b>	22 (12%)	7 (4%)	3,14 [1,42; 7,05]	<0,05	NNH=12 [7; 35]
<b>Trądzik</b>	20 (11%)	2 (1%)	10,00 [2,66; 38,23]	<0,05	NNH=10 [6; 18]
<b>Ból głowy</b>	19 (10%)	14 (8%)	1,36 [0,71; 2,60]	>0,05	-
<b>Zapalenie nosogardzieli</b>	17 (9%)	19 (10%)	0,89 [0,48; 1,65]	>0,05	-
<b>Obrzęk twarzy</b>	14 (8%)	1 (0,5%)	14,00 [2,40; 82,89]	<0,05	NNH=14 [8; 27]
<b>Niestrawność</b>	13 (7%)	4 (2%)	3,25 [1,14; 9,34]	<0,05	NNH=20 [10; 148]
<b>Ból stawów</b>	12 (7%)	4 (2%)	3,00 [1,04; 8,71]	<0,05	NNH=22 [10; 502]
<b>Infekcja górnych dróg oddechowych</b>	10 (5%)	10 (5%)	1,00 [0,44; 2,29]	>0,05	-
<b>Bezsenność</b>	10 (5%)	7 (4%)	1,43 [0,57; 3,56]	>0,05	-
<b>Zmęczenie</b>	10 (5%)	7 (4%)	1,43 [0,57; 3,56]	>0,05	-
<b>Wysypka</b>	10 (5%)	7 (4%)	1,43 [0,57; 3,56]	>0,05	-
<b>Wzrost masy ciała</b>	10 (5%)	5 (3%)	2,00 [0,73; 5,51]	>0,05	-

<sup>^</sup>wartości obliczone przez Autorów analizy.

Wykazano, że stosowanie budezonidu o zmodyfikowanym uwalnianiu w porównaniu z placebo, w populacji ogólnej pacjentów z IgAN wiąże się z brakiem istotnych statystycznie różnic ( $p > 0,05$ ) pod względem ryzyka wystąpienia:

- bólu głowy;
- zapalenia nosogardzieli;

- infekcji górnych dróg oddechowych;
- bezsenności;
- zmęczenia;
- wysypki;
- wzrostu masy ciała;

w czasie 9 miesięcy terapii.

Stosowanie budezonidu wiązało się natomiast z istotnie statystycznie wyższym ( $p < 0,05$ ) ryzykiem wystąpienia:

- obrzęku obwodowego (NNH=7);
- nadciśnienia (NNH=11);
- skurczów mięśni (NNH=12);
- trądziku (NNH=10);
- obrzęku twarzy (NNH=14);
- niestrawności (NNH=20);
- bólu stawów (NNH=22);

w czasie 9 miesięcy leczenia.

**Tabela 25. Poszczególne zdarzenia niepożądane, występujące z częstością  $\geq 5\%$  w grupie badanej, w populacji ogólnej pacjentów z IgAN leczonych budezonidem o zmodyfikowanym uwalnianiu względem placebo – dane z 15-miesięcznego okresu obserwacji (3 miesiące w części A + 12 miesięcy w części B) [3].**

Punkt końcowy, n (%)	Grupa badana – budezonid 16 mg, N=182	Grupa kontrolna – placebo, N=182	RR [95% CI]^	Wartość p^	NNH/NNT [95% CI]^
<b>Pacjenci ze zdarzeniami niepożądanymi, które wystąpiły &gt;14 dni po ostatniej dawce leku</b>	127 (73%)	124 (71%)	1,02 [0,89; 1,18]	>0,05	-
<b>Obrzęk obwodowy</b>	14 (8%)	10 (6%)	1,40 [0,65; 3,02]	>0,05	-
<b>Dna</b>	11 (6%)	8 (5%)	1,38 [0,58; 3,26]	>0,05	-
<b>Nadciśnienie</b>	10 (6%)	12 (7%)	0,83 [0,38; 1,84]	>0,05	-

^wartości obliczone przez Autorów analizy.

Wykazano, że stosowanie budezonidu o zmodyfikowanym uwalnianiu w porównaniu z placebo, w populacji ogólnej pacjentów z IgAN wiąże się z brakiem istotnych statystycznie różnic ( $p > 0,05$ ) pod względem ryzyka wystąpienia:

- zdarzeń niepożądanych;
- obrzęku obwodowego;
- dny moczanowej;
- nadciśnienia;

w czasie 15 miesięcy obserwacji, po zakończeniu 9-miesięcznej terapii.



Budezonid o zmodyfikowanym uwalnianiu (produkt leczniczy Kinpeygo®) do stosowania w leczeniu pierwotnej nefropatii IgA u osób dorosłych, u których istnieje ryzyko szybkiej progresji choroby. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



### Dodatkowe analizy

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Ocena pozostałych punktów końcowych związanych z bezpieczeństwem terapii (szczególnego zainteresowania)

Terapia budezonidem o zmodyfikowanym uwalnianiu zasadniczo nie miała wpływu na stężenie HbA1c; niewielkie i odwracalne zmiany HbA1c obserwowano u niewielkiej liczby pacjentów z cukrzycą lub stanem przedcukrzycowym na początku badania. Zdarzenia niepożądane zgłaszane jako nowy przypadek cukrzycy wystąpiły u siedmiu pacjentów w trakcie dwuletniego badania i wszyscy oni spełniali definicję stanu przedcukrzycowego na początku badania. U czterech z tych pacjentów (wszyscy leczeni budezonidem) w ciągu 9-miesięcznego okresu leczenia zgłaszano przypadki cukrzycy; u trzech pacjentów (jeden pacjent leczony budezonidem i u dwóch pacjentów otrzymujących placebo) w trakcie 15-miesięcznej obserwacji zgłaszano przypadki cukrzycy [3].

Nie zaobserwowano zwiększonego ryzyka złamań w związku z leczeniem budezonidem o zmodyfikowanym uwalnianiu (w trakcie badania złamania zgłosiło dwóch pacjentów w grupie badanej i

Budezonid o zmodyfikowanym uwalnianiu (produkt leczniczy Kinpeygo®) do stosowania w leczeniu pierwotnej nefropatii IgA u osób dorosłych, u których istnieje ryzyko szybkiej progresji choroby. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.

---



trzech pacjentów w grupie placebo). W całym badaniu nie stwierdzono żadnych klinicznie istotnych różnic w pomiarach masy ciała lub ciśnienia krwi pomiędzy grupami terapeutycznymi [3].

## 6. PORÓWNANIE SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ BUDEZONIDU O ZMODYFIKOWANYM UWALNIANIU W PORÓWNANIU Z AKTYWNYMI KOMPARATORAMI, W POPULACJI DOROSŁYCH PACJENTÓW Z NEFROPATIA IgA – wyniki porównania pośredniego

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Ogólne kryteria włączenia badań do przeglądu systematycznego jak i porównania pośredniego przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 27. Metodyka przeglądu systematycznego i porównania pośredniego otrzymanego od Zamawiającego [39]-[41].

Aspekt metodologiczny	Opis
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

Aspekt metodologiczny	Opis
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

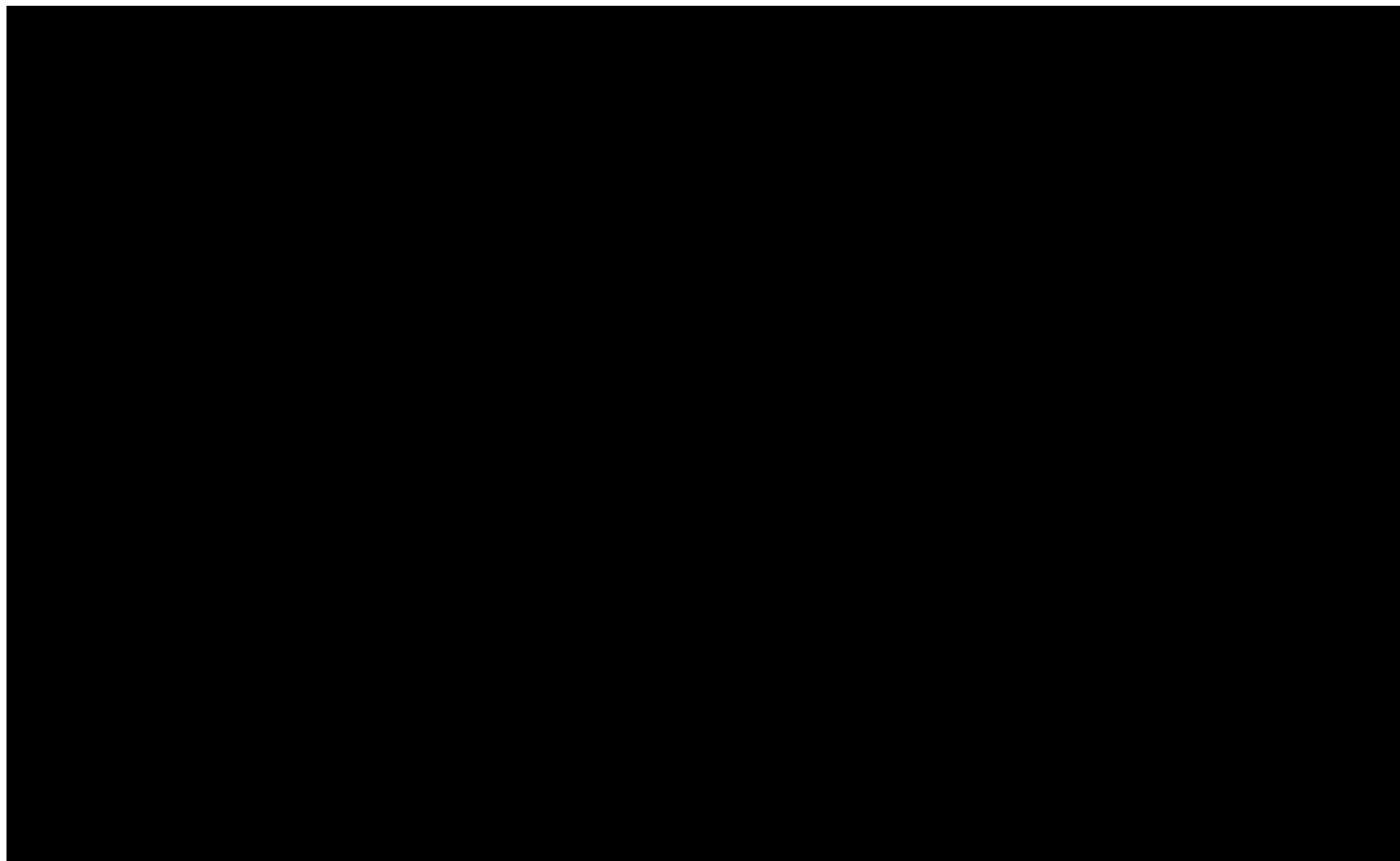
[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

<sup>12</sup> W badaniu NefIgArd zoptymalizowane leczenie wspomagające wymagało, aby pacjenci otrzymywali maksymalną tolerowaną lub maksymalną dozwoloną (specyficzną dla kraju) dawkę ACEI i/lub ARB przez co najmniej 3 miesiące przed leczeniem, do randomizacji.

Budezonid o zmodyfikowanym uwalnianiu (produkt leczniczy Kinpeygo®) do stosowania w leczeniu pierwotnej nefropatii IgA u osób dorosłych, u których istnieje ryzyko szybkiej progresji choroby. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Budezonid o zmodyfikowanym uwalnianiu (produkt leczniczy Kinpeygo®) do stosowania w leczeniu pierwotnej nefropatii IgA u osób dorosłych, u których istnieje ryzyko szybkiej progresji choroby. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

**6.1. PORÓWNANIE SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ BUDEZONIDU O ZMODYFIKOWANYM UWALNIANIU W PORÓWNANIU Z AKTYWNYMI KOMPARATORAMI, W POPULACJI DOROSŁYCH PACJENTÓW Z NEFROPATIA IgA – wyniki meta-analizy sieciowej**

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Budezonid o zmodyfikowanym uwalnianiu (produkt leczniczy Kinpeygo®) do stosowania w leczeniu pierwotnej nefropatii IgA u osób dorosłych, u których istnieje ryzyko szybkiej progresji choroby. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Budezonid o zmodyfikowanym uwalnianiu (produkt leczniczy Kinpeygo®) do stosowania w leczeniu pierwotnej nefropatii IgA u osób dorosłych, u których istnieje ryzyko szybkiej progresji choroby. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Budezonid o zmodyfikowanym uwalnianiu (produkt leczniczy Kinpeygo®) do stosowania w leczeniu pierwotnej nefropatii IgA u osób dorosłych, u których istnieje ryzyko szybkiej progresji choroby. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



[Redacted text block]

[Redacted text block]

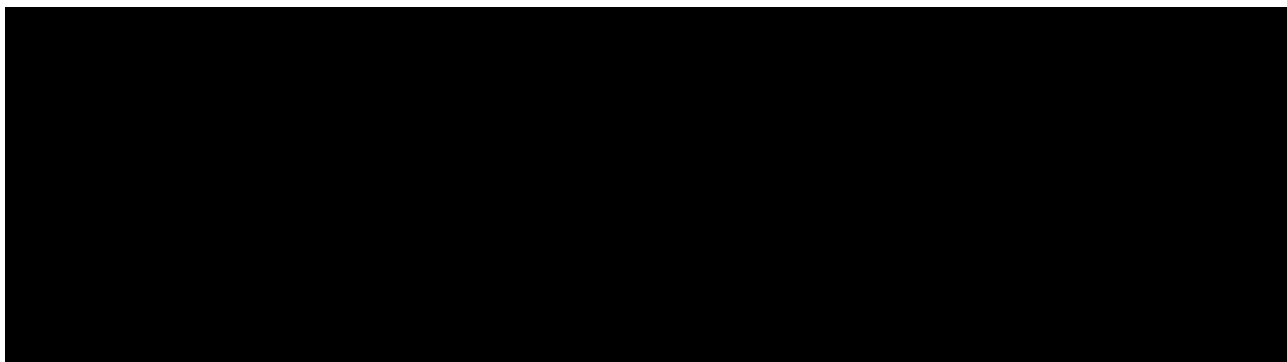
[Redacted text block]

[Redacted text block]

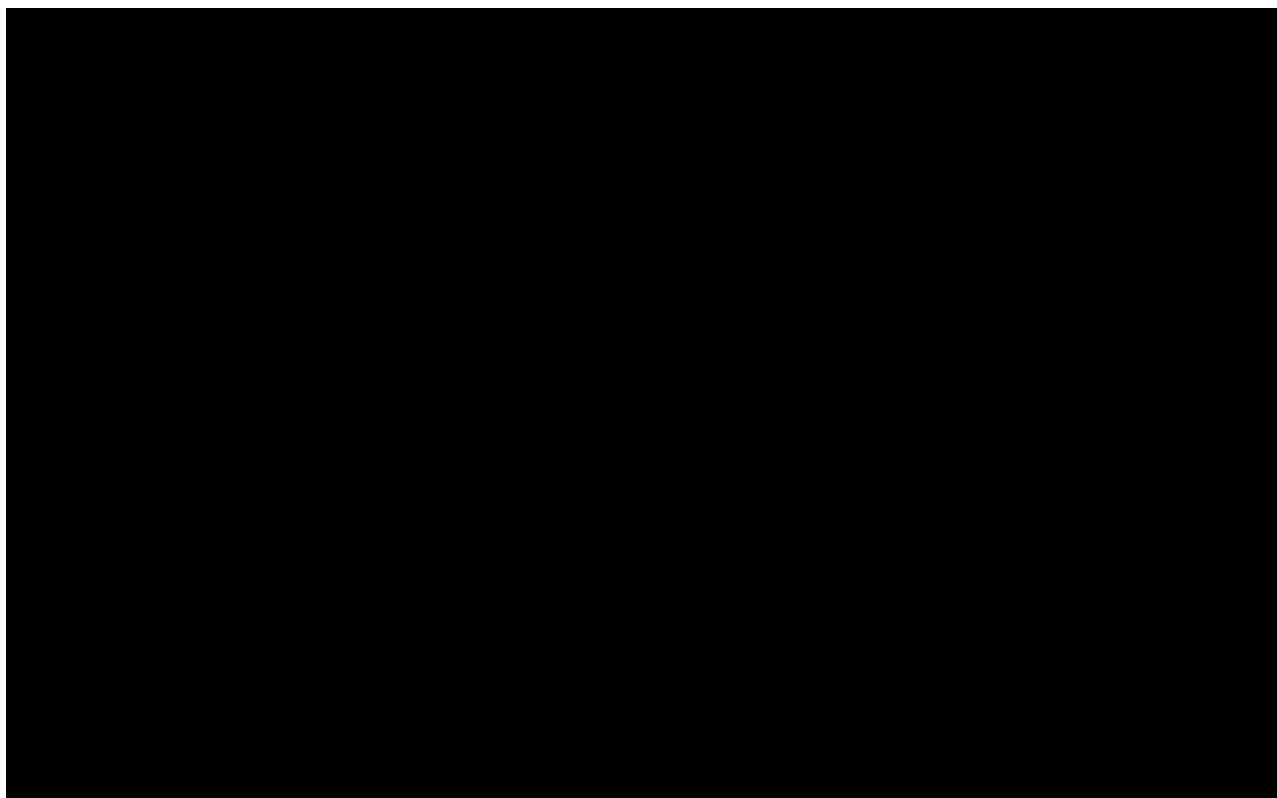
[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



**6.2. PORÓWNANIE SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ BUDEZONIDU O ZMODYFIKOWANYM UWALNIANIU W PORÓWNANIU Z AKTYWNYMI KOMPARATORAMI, W POPULACJI DOROSŁYCH PACJENTÓW Z NEFROPATIA IgA – wyniki porównania pośredniego z dopasowaniem populacji**





[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

## **7. BADANIA O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI DLA BUDEZONIDU O ZMODYFIKOWANYM UWALNIANIU W POPULACJI DOROSŁYCH PACJENTÓW Z NEFROPATIA IgA**

W wyniku przeszukania medycznych baz danych zidentyfikowano 1 dodatkowe, randomizowane badanie kliniczne fazy IIb, o akronimie NEFIGAN [19]-[38], dotyczące zastosowania budezonidu o zmodyfikowanym uwalnianiu w porównaniu z placebo, w populacji dorosłych pacjentów z IgAN, z ryzykiem progresji choroby pomimo stosowania zoptymalizowanej terapii wspomagającej (obejmującej stosowanie blokady układu renina-angiotensyna), z utrzymującą się proteinurią (UPCR >0,5 g/g lub całkowite wydalenie białka z moczem 0,75 g/24 godz.) lub zmierzonym GFR  $\geq 50$  ml/min na 1,73 m<sup>2</sup> LUB  $\geq 45$  ml/min na 1,73 m<sup>2</sup>.

Do badania kwalifikowano pacjentów w wieku 18 lat lub starszych z diagnozą IgAN potwierdzoną biopsją, ryzykiem progresji choroby, z utrzymującą się proteinurią (UPCR >0,5 g/g lub całkowite wydalanie białka z moczem 0,75 g/24 godz.) pomimo stosowania zoptymalizowanej opieki wspomagającej (obejmującej blokadę układu RAS – tj. stosowanie ACEi lub ARB w maksymalnych tolerowanych lub dostępnych dawkach) i eGFR (obliczony przy użyciu wzoru CKD-EPI) lub zmierzony GFR  $\geq 50$  ml/min na 1,73 m<sup>2</sup> LUB  $\geq 45$  ml/min na 1,73 m<sup>2</sup>.

Badanie składało się z:

- 6-miesięcznej fazy wstępnej, podczas której pacjenci otrzymywali zoptymalizowaną blokadę układu renina-angiotensyna, z zastosowaniem dopasowanego dawkowania ACEi lub ARB (w maksymalnych lub maksymalnie tolerowanych dawkach) w celu osiągnięcia docelowego ciśnienia krwi poniżej 130/80 mmHg, UPCR <0,5 g/g i dobowego wydalania białka z moczem <0,75 g/dobę;
- 9-miesięcznej fazy leczenia, po randomizacji;
- 3-miesięcznej fazy obserwacji po zaprzestaniu leczenia [19].

Ogółem, 153 pacjentów, którzy ukończyli fazę wstępną i spełnili kryteria włączenia, zrandomizowano do trzech grup:

- grupy badanej I (N=51), w której stosowano budezonid, w postaci kapsułek twardych o zmodyfikowanym uwalnianiu w dawce 16 mg/dobę przez 9 miesięcy, następnie dawka była stopniowo obniżana o połowę w ciągu 2 tygodni, aż do zaprzestania leczenia;
- grupy badanej II (N=51), w której stosowano budezonid, w postaci kapsułek twardych o zmodyfikowanym uwalnianiu w dawce 8 mg/dobę przez 9 miesięcy, następnie dawka była stopniowo obniżana o połowę w ciągu 2 tygodni, aż do zaprzestania leczenia;
- grupy kontrolnej (N=51), w której stosowano placebo imitujące budezonid o zmodyfikowanym uwalnianiu [19].

Należy zaznaczyć, że powyższe badanie częściowo nie spełniało kryteriów włączenia do analizy klinicznej z uwagi na wymagania dotyczące wyjściowej wartości UPCR – we wnioskowanej populacji **stosunek stężenia białka do kreatyniny w moczu (UPCR) powinien wynosić  $\geq 1,5$  g/gram, podczas gdy do badania NEFIGAN [19]-[38] kryterium włączenia stanowił UPCR  $\geq 0,5$  g/g. Niemniej jednak badanie to zostało uwzględnione w dokumentacji rejestracyjnej we wnioskowanym wskazaniu oraz ChPL Kinpeygo® [54], dlatego zostało włączone do Analizy klinicznej.**

Charakterystyka oraz najważniejsze wyniki i wnioski z ww. badania o niższej wiarygodności znajduje się w Aneksie do niniejszego opracowania (rozdz. 15.5). Podsumowanie analizy wyników i wniosków przedstawiono poniżej.

Wykazano, że stosowanie budezonidu o zmodyfikowanym uwalnianiu w porównaniu z placebo, w populacji pacjentów z IgAN wiąże się z:

- istotną statystycznie ( $p < 0,05$ ):
  - poprawą białkomoczu, mierzonego na podstawie zmiany UPCR, po 9 miesiącach terapii i 12 miesiącach od randomizacji;
  - poprawą UACR, po 9 miesiącach terapii i 12 miesiącach od randomizacji;
  - prawdopodobieństwem uzyskania  $\geq 40\%$  redukcji i  $\geq 50\%$  redukcji UACR, po 9 miesiącach terapii;
  - redukcją dobowego wydalania białka, w tym albumin z moczem, zarówno po 9 miesiącach terapii i 12 miesiącach od randomizacji;
  - poprawą funkcji nerek, mierzoną na podstawie zmiany eGFR, po 9 i 12 miesiącach od randomizacji;
  - mniejszym ryzykiem wystąpienia mikrohematurii po 9 miesiącach od randomizacji;
- brakiem istotnych statystycznie różnic ( $p > 0,05$ ) w zakresie:
  - prawdopodobieństwa uzyskania  $\geq 30\%$ ,  $\geq 40\%$  czy  $\geq 50\%$  redukcji UPCR względem wartości wyjściowych, po 9 miesiącach terapii. Niemniej jednak był widoczny wyraźny trend na korzyść budezonidu;
  - prawdopodobieństwa uzyskania  $\geq 30\%$ , UACR względem wartości wyjściowych;
  - ryzyka wystąpienia mikrohematurii po 12 miesiącach od randomizacji.

W badaniu NEFIGAN żaden pacjent nie zmarł jak również nie odnotowano przypadków progresji IgAN do schyłkowej niewydolności nerek [19]. Wykazano, że stosowanie budezonidu o zmodyfikowanym uwalnianiu w porównaniu z placebo, w populacji ogólnej pacjentów z IgAN wiąże się z brakiem istotnych statystycznie różnic ( $p > 0,05$ ) pod względem ryzyka wystąpienia:

- TEAE;
- ciężkich TEAE;
- TEAE związanych z funkcją nerek lub zastosowaniem wysokodawkowych ogólnoustrojowych sterydów lub obydwoma zdarzeniami;

w czasie 9 miesięcy terapii i dodatkowej obserwacji.

Stosowanie budezonidu wiązało się natomiast z istotnie statystycznie wyższym ( $p < 0,05$ ) ryzykiem wystąpienia TEAE prowadzących do przerwania terapii (NNH=5), w czasie 9 miesięcy leczenia i dodatkowej obserwacji.

U większości pacjentów, którzy przerwali leczenie budezonidem o zmodyfikowanym uwalnianiu, wystąpiły działania niepożądane związane ze stosowaniem kortykosteroidów [19].

Budezonid o zmodyfikowanym uwalnianiu (produkt leczniczy Kinpeygo®) do stosowania w leczeniu pierwotnej nefropatii IgA u osób dorosłych, u których istnieje ryzyko szybkiej progresji choroby. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.

---



**Podsumowując, wyniki badania NEFIGAN są spójne z wynikami badania NefIgArd i wskazują na skuteczność budezonidu o zmodyfikowanym uwalnianiu w leczeniu dorosłych pacjentów z IgAN i ryzykiem progresji choroby, przy zachowaniu jednocześnie zadowalającego profilu bezpieczeństwa.**

## **8. DODATKOWA OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA BUDEZONIDU O ZMODYFIKOWANYM UWALNIANIU**

W celu szerszego określenia bezpieczeństwa stosowania budezonidu o zmodyfikowanym uwalnianiu, w niniejszym opracowaniu przedstawiono dane z raportów o działaniach/zdarzeniach niepożądanych oraz komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania technologii medycznych, zbieranych i publikowanych przez:

- Europejską Agencję ds. Leków (EMA): ChPL Kinpeygo® [54], streszczenie EPAR [55], Plan Zarządzania Ryzykiem [56];
- Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA); ulotkę dla pacjentów dla produktu leczniczego Tarpeyo® [57];
- *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb* [58].

W dodatkowej ocenie bezpieczeństwa przedstawiono także wyniki meta-analizy danych z zakresu bezpieczeństwa w populacji ogólnej pacjentów z IgAN leczonych w badaniach NefIgaRd (części A, finalna analiza) i NEFIGAN.

Szczegółowe omówienie wyników z zakresu dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa budezonidu o zmodyfikowanym uwalnianiu, w oparciu o dane wyekstrahowane z wyżej wymienionych źródeł, znajduje się w Aneksie, rozdziale 15.10.

### **8.1. PODSUMOWANIE DODATKOWEJ OCENY PROFILU BEZPIECZEŃSTWA BUDEZONIDU O ZMODYFIKOWANYM UWALNIANIU**

Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych w trakcie stosowania budezonidu o zmodyfikowanym uwalnianiu w badaniach RCT w populacji pacjentów z IgAN były: trądzik, nadciśnienie tętnicze, obrzęki obwodowe, obrzęk twarzy i niestrawność; miały one przeważnie łagodne lub umiarkowane nasilenie i przemijały, co odzwierciedla niską ekspozycję ogólnoustrojową na budezonid po podaniu doustnym [54], [55], [57]. Do najczęściej raportowanych do *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb* kategorii działań/zdarzeń niepożądanych obserwowanych podczas stosowania budezonidu niezależnie od wskazania czy postaci farmaceutycznej należały: zaburzenia ze strony układu oddechowego, zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, zranienia i zatrucia, zaburzenia żołądkowo-jelitowe i zaburzenia układu nerwowego [58].

Pomimo niskiej ekspozycji ogólnoustrojowej na budezonid o zmodyfikowanym uwalnianiu, należy przestrzegać ogólnych ostrzeżeń dotyczących kortykosteroidów w tym zwiększonego ryzyko stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, unikać stosowania u pacjentów z czynną lub utajoną

gruźlicą, nieleczonym zakażeniem grzybiczym, bakteryjnym lub wirusowym, lub zakażeniem pasożytniczym, lub opryszczką oczną jak również monitorować pacjentów z chorobami współistniejącymi, w przypadku których kortykosteroidy mogą powodować działania niepożądane (np. nadciśnienie, cukrzyca) [57].

Meta-analiza wyników z zakresu bezpieczeństwa z badań NefIgArd i NEFIGAN wykazała, że stosowanie przez 9 miesięcy budezonidu o zmodyfikowanym uwalnianiu w porównaniu z placebo, w populacji ogólnej pacjentów z IgAN wiąże się z brakiem istotnych statystycznie różnic ( $p > 0,05$ ) pod względem ryzyka wystąpienia:

- TEAE;
- zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu;
- poszczególnych TEAE takich jak: ból głowy, zapalenie nosogardzieli, ból stawów, infekcja górnych dróg oddechowych, bezsenność, zmęczenie, wzrost masy ciała;

natomiast istotnie statystycznie wyższym ryzykiem ( $p < 0,05$ ) wystąpienia:

- ciężkich TEAE;
- TEAE prowadzących do przerwania terapii;
- poszczególnych TEAE takich jak obrzęk obwodowy, nadciśnienie, skurcze mięśni, trądzik, niestrawność.

Z uwagi na pozytywne wyniki z zakresu skuteczności, Europejska Agencja Leków (EMA) uznała, że korzyści płynące ze stosowania leku Kinpeygo® przewyższają ryzyko i może on być dopuszczony do stosowania w Unii Europejskiej [55].

**Uwzględniając przedstawione powyżej dodatkowe dane z zakresu bezpieczeństwa stosowania budezonidu o zmodyfikowanym uwalnianiu, można wnioskować o akceptowalnym profilu bezpieczeństwa leku, którego stosowanie wiąże się z wystąpieniem najczęściej łagodnie lub umiarkowanie nasilonych, przewidywalnych zdarzeń niepożądanych, ogólnie typowych dla budezonidu czy rozpatrywanej jednostki chorobowej. Znamienne korzyści kliniczne wynikające z zastosowanego leczenia, w postaci spowolnienia progresji pogorszenia funkcji nerek, przewyższają ryzyko wystąpienia działań niepożądanych.**

## 9. OPRACOWANIA (BADANIA) WTÓRNE

W wyniku przeszukania medycznych baz danych odnaleziono 4 przeglądy systematyczne, w których uwzględniono wyniki dotyczące stosowania budezonidu o zmodyfikowanym uwalnianiu w populacji pacjentów z IgAN :

- 3 przeglądy systematyczne bez meta-analizy: Liao i wsp. 2022 [50], Zhang i wsp. 2018 [51], Doumas i wsp. 2023 [53];
- 1 przegląd systematyczny z meta-analizą: Natale i wsp. 2020 [52].

Ocenę metodologii przeglądów systematycznych dokonaną w skali AMSTAR 2 przedstawiono w rozdziale 15.13. Szczegółowe dane dotyczące metodyki oraz wyniki z odnalezionych przeglądów systematycznych przedstawiono w rozdziale 15.11 natomiast poniżej zamieszczono ich podsumowanie.

### 9.1. PODSUMOWANIE WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z PRZEGLĄDÓW SYSTEMATYCZNYCH

We wszystkich zidentyfikowanych przeglądach systematycznych [50]-[53] uwzględniono wyniki randomizowanego badania klinicznego II fazy o akronimie NEFIGAN [19]-[38], stanowiącego w analizie klinicznej dodatkowe źródło danych do oceny efektywności budezonidu o zmodyfikowanym uwalnianiu, w populacji dorosłych pacjentów z IgAN i wysokim ryzykiem progresji choroby.

W opracowaniach [50], [51], [52], [53] na podstawie opublikowanego ówczesnie badania NEFIGAN [19]-[38] oceniono, że budezonid o zmodyfikowanym uwalnianiu stosowanym w dawce 16 mg/dzień może skutecznie opóźnić postęp nefropatii IgA, może skuteczniej zmniejszać białkomocz i stabilizować czynność nerek, zmniejszać ryzyko progresji do schyłkowej niewydolności nerek przy jednocześnie dobrym profilu bezpieczeństwa. Wyniki te pośrednio potwierdzają, że dysfunkcja układu odpornościowego w obrębie błony śluzowej jelit odgrywa ważną rolę w patogenezie nefropatii IgA, a ukierunkowane (do dystalnej części jelita krętego) uwalnianie budezonidu w połączeniu z zoptymalizowanym hamowaniem układu renina-angiotensyna, pozwala poprawić funkcję nerek u pacjentów [50], [53]. Jednocześnie korzystne wyniki badań doprowadziły do dopuszczenia do obrotu przez FDA budezonidu o zmodyfikowanym uwalnianiu jako pierwszej terapii specyficznej dla IgAN, wskazanej w celu zmniejszenia białkomoczu u dorosłych chorych na IgAN, którzy są narażeni na ryzyko szybkiego postępu choroby [53].

W przeglądzie z meta-analizą [52] wykazano, że nie ma dowodów na to, że inne leki immunosupresyjne, w tym cyklosporyna A, azatiopryna lub mykofenolan mofetylu, poprawiają wyniki kliniczne w nefropatii IgA, co potwierdza zalecenia opisane w wytycznych KIDGO [113], zgodnie z którymi leki te nie są rekomendowane do stosowania u pacjentów z IgAN pochodzenia niechińskiego.



Budezonid o zmodyfikowanym uwalnianiu (produkt leczniczy Kinpeygo®) do stosowania w leczeniu pierwotnej nefropatii IgA u osób dorosłych, u których istnieje ryzyko szybkiej progresji choroby. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.

---



**Podsumowując, wyniki zidentyfikowanych przeglądów systematycznych wskazują na skuteczność terapii budezonidem o zmodyfikowanym uwalnianiu w leczeniu pacjentów z nefropatią IgAN i ryzykiem progresji choroby.**

## 10. DYSKUSJA

Nefropatia zależna od immunoglobuliny A (IgAN) jest postępującą, przewlekłą chorobą nerek, o podłożu autoimmunologicznym. U pacjentów występuje wysoki poziom immunoglobuliny A (IgA) z niedoborem galaktozy (gd), która jest wytwarzana głównie przez komórki Peyera w dystalnej części jelita krętego przewodu pokarmowego. Kompleksy immunologiczne z gd-IgA i autoprzeciwciałami odkładają się w nerkach, co prowadzi do stanu zapalnego i zwłóknienia, co w niektórych przypadkach kończy się niewydolnością nerek [112], [113], [114].

IgAN objawia się szeroką gamą objawów przedmiotowych i podmiotowych, w tym białkomoczem, krwimoczem, zmęczeniem, zmęčeniami i bólem, które mogą powodować ograniczenia codziennej aktywności [112], [113], [114], [100], [121], [122]. Ponadto IgAN może być stanem zagrażającym życiu, który prowadzi do postępującej utraty funkcji nerek, skutkującej obniżeniem jakości życia i skróceniem oczekiwanej długości życia. Szacuje się, że schyłkowa niewydolność nerek występuje u 15% do 20% pacjentów po 10 latach, a u 30% do 40% po 20 latach od rozpoznania IgAN [114], co wymaga dożywnych dializ lub przeszczepu nerki. U ponad 50% chorych z nefropatią IgA i gwałtownie postępującym kłębuszkowym zapaleniem nerek w ciągu roku dochodzi do schyłkowej niewydolności nerek pomimo intensywnego leczenia immunosupresyjnego [120].

Zatem kluczowe jest odpowiednio wczesne rozpoczęcie leczenia, które opóźniłoby lub zapobiegłoby progresji choroby do schyłkowej niewydolności nerek, szczególnie wśród pacjentów z uporczywym białkomoczem pomimo stosowanego leczenia.

Pacjenci z pierwotną nefropatią IgA i wysokim ryzykiem progresji choroby pomimo stosowania inhibitorów układu renina-angiotensyna mają jak dotychczas ograniczone możliwości terapeutyczne. Stosowanie ogólnoustrojowych GKS (podawanych dożylnie i/lub doustnie) jest zalecane z ostrożnością, jednakże korzyści ze stosowania tych opcji są ograniczone z uwagi na liczne działania niepożądane, w szczególności poważne infekcje, będące konsekwencją stosowania wysokich dawek tych leków [113], [114], [120]. Z kolei dapagliflozyna, refundowana od 1 stycznia 2023 roku we wskazaniu obejmującym przewlekłą chorobę nerek u dorosłych pacjentów z eGFR <60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, albuminurią lub białkomoczem oraz leczonych terapią opartą na ACEi/ARB nie krócej niż 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do tych terapii [103], nie jest co prawda wymieniana w wytycznych praktyki klinicznej, ale może być stosowana u wybranych pacjentów z IgAN [136].

**W związku brakiem jednoznacznie rekomendowanej i skutecznej opcji terapeutycznej w leczeniu pacjentów z pierwotną nefropatią IgA, z wysokim ryzykiem progresji choroby pomimo stosowania inhibitorów układu renina-angiotensyna, w Polsce istnieje wysoce**

## **niezaspokojona potrzeba odnośnie wprowadzenie nowej, efektywnej terapii w analizowanym schorzeniu.**

Niniejszą analizę kliniczną przeprowadzono w związku z ubieganiem się przez Wnioskodawcę o finansowanie produktu leczniczego Kinpeygo®, (budezonid, kapsułki twarde o zmodyfikowanym uwalnianiu) w leczeniu pierwotnej nefropatii IgA u osób dorosłych, u których istnieje ryzyko szybkiej progresji choroby, a stosunek stężenia białka do kreatyniny w moczu wynosi  $\geq 1,5$  g/gram, w ramach proponowanego programu lekowego „LECZENIE PACJENTÓW Z PIERWOTNĄ NEFROPATIA IgA (ICD-10: N02.8)” [97].

Produkt leczniczy Kinpeygo® zawiera budezonid w innowacyjnej technologicznie postaci kapsułek twardych o zmodyfikowanym, celowanym uwalnianiu (ang. *targeted release formulation*), która łączy w sobie takie właściwości, jak opóźniony rozpad kapsułki i przedłużony czas uwalniania substancji czynnej w jelicie krętym [54].

Istniejące postacie budezonidu są stosowane z powodzeniem w leczeniu chorób przewodu pokarmowego o podłożu immunologicznym, takich jak choroba Leśniowskiego-Crohna, a także chorób wątroby i układu oddechowego. Ponieważ budezonid po podaniu doustnym jest szybko wchłaniany w proksymalnej części przewodu pokarmowego, w preparatach stosowanych w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna stosuje się powłoki wrażliwe na pH, wyzwalane enzymatycznie i (lub) zależne od czasu, aby ukierunkować dostarczenie leku do jelit. Jednakże w przeciwieństwie do preparatu Kinpeygo®, preparaty te nie zostały specjalnie zaprojektowane do uwalniania budezonidu w kępkach Peyera w dalszej części jelita krętego, a ich skuteczność i bezpieczeństwo u pacjentów z IgAN jest nieznane [54], [100], [133]. W badaniu [133] porównującym 4 różne produkty lecznicze zawierające budezonid o zmodyfikowanym uwalnianiu: Kinpeygo®, Entocort®, Budenofalk®, Cortiment® wykazano, że każdy produkt miał unikalny profil rozpuszczania oraz różnice we wskazaniach, dawkach i warunkach dawkowania. **W związku z tym nie ma podstaw do uznania tych produktów za farmaceutycznie lub terapeutycznie wymienne.**

W wyniku przeszukiwania medycznych baz danych zidentyfikowano dwa randomizowane badania kliniczne, dotyczące zastosowania budezonidu o zmodyfikowanym uwalnianiu, w populacji dorosłych pacjentów z IgAN i wysokim ryzykiem progresji choroby: NefIgArd [1]-[18] i NEFIGAN [19]-[38].

W przypadku randomizowanego, podwójnie zaślepionego badania klinicznego III fazy NefIgArd [1]-[18], stanowiącego podstawę oceny klinicznej budezonidu o zmodyfikowanym uwalnianiu w rozpatrywanej populacji pacjentów, ryzyko wystąpienia błędu systematycznego z zastosowaniem narzędzia Cochrane oceniono jako niskie. Podobnie, w przypadku dodatkowego randomizowanego,

podwójnie zaślepionego badania klinicznego II fazy NEFIGAN [19]-[38], ryzyko wystąpienia błędu systematycznego oceniono jako niskie/niejasne. W wytycznych KDIGO z 2021 roku [113] zaleca się, aby pacjentom z IgAN obciążonym wysokim ryzykiem progresji pomimo maksymalnego leczenia wspomagającego zapewniono możliwość wzięcia udziału w badaniu klinicznym, ze względu na obecną niepewność co do profilu bezpieczeństwa i oceny skuteczności istniejących terapii immunosupresyjnych. Zastosowanie kortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym należy rozważać jedynie po dokładnym analizie sytuacji w odniesieniu do konkretnego pacjenta i wyłącznie w wybranej populacji pacjentów, ponieważ w badaniach klinicznych nie można jednoznacznie wykazać skuteczności w populacjach rasy kaukaskiej. Badanie STOP-IgAN w populacji rasy kaukaskiej z IgAN nie wykazało korzyści z dodania immunosupresji do leczenia wspomagającego w zakresie przeżycia nerek w ciągu 10 lat, a więcej zdarzeń niepożądanych zaobserwowano w grupie w której zastosowano leczenie immunosupresyjne. Dlatego w grupie kontrolnej w badaniu NefIgArd [1]-[18] nie zastosowano kortykosteroidów podawanych ogólnoustrojowo, ponieważ nie były one uznane za standardową opcję leczenia.

Do badania NefIgArd [1]-[18] rekrutowano dorosłych pacjentów, w wieku 18 lat lub starszych z potwierdzoną biopsją diagnozą IgAN, z proteinurią (UPCR  $\geq 0,8$  g/g lub proteinurią  $\geq 1$  g/24 godz.) pomimo stosowania zoptymalizowanej opieki wspomagającej (obejmującej blokadę układu RAS – tj. stosowanie ACEi lub ARB w maksymalnych tolerowanych lub dostępnych dawkach) i z eGFR  $\geq 35$  do  $\leq 90$  ml/min w przeliczeniu na  $1,73$  m<sup>2</sup> [1], [4], [5], zatem szerszą populację, niż wnioskowana, pod względem dolnej granicy UPCR. Niemniej jednak w badaniu przedstawiono wyniki w subpopulacji z UPCR  $\geq 1,5$  g/g, a więc zgodnej z kryteriami włączenia do proponowanego programu lekowego [97]. Należy zaznaczyć, że badanie NefIgArd [1]-[18] stanowił podstawę rejestracji budezonidu o zmodyfikowanym uwalnianiu we wnioskowanej populacji pacjentów. Co istotne, w badaniu brały również udział ośrodki polskie.

W badaniu fazy IIB o akronimie NEFIGAN [19]-[38] uczestniczyli pacjenci wieku 18 lat lub starszych z potwierdzoną biopsją diagnozą IgAN, ryzykiem progresji choroby, z utrzymującą się proteinurią (UPCR  $> 0,5$  g/g lub całkowite wydalenie białka z moczem  $0,75$  g/24 godz.) pomimo stosowania zoptymalizowanej opieki wspomagającej (obejmującej blokadę układu RAS) i eGFR (obliczonym przy użyciu wzoru CKD-EPI) lub zmierzonym GFR  $\geq 50$  ml/min na  $1,73$  m<sup>2</sup> LUB  $\geq 45$  ml/min na  $1,73$  m<sup>2</sup>, zatem nieco mniej obciążeni chorobą niż pacjenci z badania NefIgArd [1]-[18]. Pomimo, że w badaniu NEFIGAN [19]-[38] nie przedstawiono wyników w subpopulacji chorych z UPCR  $\geq 1,5$  g/g, to badanie to zostało omówione pomocniczo, podobnie jak w raporcie na potrzeby rejestracji leku, opracowanego przez EMA [126].

**W związku z powyższym można uznać, że populacja oceniana w badaniu NefIgArd [1]-[18] odpowiada docelowej populacji pacjentów, określonej kryteriami włączenia/wykluczenia**

**do proponowanego programu lekowego [97], a jej reprezentatywność należy ocenić wysoko. W przypadku badania NEFIGAN [19]-[38] – reprezentatywność populacji pacjentów oceniono jako średnią.**

Zgodnie z ChPL Kinpeygo® [54] i proponowanym programem lekowym [97], w zalecana dawka budezonidu 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 [54]. Zatem dawkowanie wnioskowanej interwencji w badaniach NefIgArd [1]-[18] i NEFIGAN [19]-[38] było zgodne z zarejestrowanym i reprezentatywność ocenianej interwencji należy ocenić jako bardzo wysoką. W obu badaniach, zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej, u wszystkich pacjentów budezonid jak i placebo stosowano wraz z BSC, tj. zoptymalizowaną opiekę wspomagającą, obejmującą między innymi stosowanie blokerów układu renina-angiotensyna (ale bez zastosowania glikokortykosteroidów), zatem **reprezentatywność komparatora (placebo+BSC) należy uznać za wysoką.**

**Na podstawie powyższych danych można stwierdzić, że prawdopodobieństwo uzyskania określonego efektu leczenia w praktyce do obserwowanego w badaniu NefIgArd [1]-[18], stanowiącym podstawę analizy klinicznej jest wysokie, ze względu na wysoką reprezentatywność populacji chorych, jak i wysoką reprezentatywność interwencji oraz komparatora. W przypadku badania NEFIGAN [19]-[38] prawdopodobieństwo uzyskania określonego efektu leczenia w praktyce oceniono jako dość wysokie, z uwagi na średnią reprezentatywność populacji i wysoką reprezentatywność interwencji oraz komparatora.**

W badaniach dla budezonidu o zmodyfikowanym uwalnianiu włączonych do analizy klinicznej oceniano punkty końcowe z zakresu skuteczności klinicznej, takie jak m.in.: zmiana UPRC, zmiana UACR, zmiana eGFR czy złożony punkt końcowy definiowany jako czas do  $\geq 30\%$  obniżenia eGFR lub niewydolności nerek. Ze względu na wolno postępujący charakter i niewielkie rozpowszechnienie występowania IgAN, ocena „twardych” punktów końcowych, takich jak progresja do schyłkowej niewydolności nerek, konieczności dializ czy zgonu, jest trudna w badaniach klinicznych; próby kliniczne wymagają albo dużej wielkości próby, albo długiego czasu trwania w celu wykrycia wystarczającej liczby zdarzeń/wystarczająco dużych spadków eGFR, aby zapewnić odpowiednią moc statystyczną. Dlatego zmiany w stosunku białka do kreatyny w moczu (UPCR) i eGFR są wykorzystywane jako surogatowe punkty końcowe do przewidywania skuteczności klinicznej nowych metod leczenia. Kilka badań epidemiologicznych wykazuje wyraźną korelację między poziomem białkomoczu a postępem choroby u pacjentów z IgAN [142], [144], [145]. Analiza 542 pacjentów z rejestru kłębuszkowego zapalenia nerek w Toronto, obejmująca średnio 6,5 roku obserwacji wykazała wyraźną korelację między poziomem

średniego w czasie białkomoczu (TAP) a ryzykiem schyłkowej niewydolności nerek (ESKD). Przy TAP <1 g/dzień 10-letnie ryzyko ESKD wynosiło 5% w porównaniu do 20% przy TAP 1–2 g/dobę, 40% przy TAP 2–3 g/dobę i 60% przy TAP > 3 g/dobę dzień [144]. Potwierdzają to najnowsze dane z brytyjskiego rejestru rzadkich chorób nerek (UK RaDaR). W podgrupie pacjentów, u których stosunek białka do kreatyniny w moczu (UPCR) wynosił 0,44–0,88 g/g, nerkowy współczynnik przeżycia po 10 latach wynosił 0,69, natomiast u pacjentów z UPCR 0,88 – 1,76 g/g zaledwie 0,4 i tylko 0,15 u pacjentów z  $\geq 1,76$  g/g [145]. Należy zaznaczyć, że zmniejszenie białkomoczu zostało uznane za zastępczy wskaźnik długoterminowego zapobiegania przewlekłej chorobie nerek i niewydolności nerek przez amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA) [135] Europejską Agencję Leków (EMA) [134] i oraz w wytycznych KDIGO 2021 [113]. Zaakceptowane pomiary białkomoczu obejmują UPCR i/lub stosunek albuminy do kreatyniny w moczu (UACR), mierzone w porannych próbkach (punktowa próbka moczu bez pomiaru czasu), zgodnie z zaleceniami EMA [134] i KIDGO [113]. Wyniki meta-analiz wskazują, że wpływ na 2-letnie nachylenie eGFR jest głównym, niezależnym czynnikiem predykcyjnym wpływu leczenia na długoterminowe wyniki kliniczne w populacji pacjentów z IgAN [140], [141]. Meta-analiza randomizowanych badań klinicznych w populacji pacjentów z przewlekłą chorobą nerek przeprowadzona przez Inkerę i wsp. [143] wskazuje, że wpływ leczenia na całkowite roczne nachylenie eGFR wynoszący  $\geq 0,75$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> był powiązany ze średnio o 27% niższym ryzykiem progresji choroby (podwojenia stężenia kreatyniny w surowicy, GFR <15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) lub schyłkowej niewydolności nerek [143]. Zatem zmiana eGFR w porównaniu z wartością wyjściową w okresie 2–3 lat jest uważana przez EMA za akceptowalny zastępczy punkt końcowy w przypadku niewydolności nerek w badaniach klinicznych u pacjentów z IgAN [134] i wytycznych praktyki klinicznej KIDGO [113]. We włączonych badaniach oceniano jakość życia związaną ze zdrowiem, za pomocą kwestionariusza SF-36. W zakresie profilu bezpieczeństwa analizowano częstość występowania zdarzeń/działań niepożądanych, zdarzeń/działań niepożądanych  $\geq 3$  stopnia nasilenia, przerwania leczenia czy zgonu z powodu zdarzeń/działań niepożądanych. Ponadto, z uwagi na mechanizm działania rozpatrywanej interwencji, oceniano również częstość występowania zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania, związanych ze stosowaniem glikokortykosteroidów.

Stosowanie budezonidu o zmodyfikowanym uwalnianiu w badaniu NefIgArd [1]-[18] doprowadziło do trwałego i klinicznie istotnego zmniejszenia spadku eGFR, co potwierdza modyfikujące działanie leku na przebieg choroby u pacjentów z nefropatią IgA. Dziewięciomiesięczna terapia wnioskowaną interwencją w dawce 16 mg/dobę wraz ze zoptymalizowaną blokadą układu renina-angiotensyna, znacząco zmniejszyła pogorszenie czynności nerek w ciągu 2 lat u pacjentów z pierwotną nefropatią IgA, opóźniając w ten sposób postęp choroby i wydłużając czas do wystąpienia niewydolności nerek. Oznacza to, że istotna statystycznie redukcja nasilenia białkomoczu, obserwowana w części A badania NefIgArd przełożyła się na zachowanie czynności nerek. Należy zaznaczyć, że wszystkie oszacowane korzyści ze stosowania budezonidu w zakresie 2-letniego nachylenia eGFR (2-letniego spadku eGFR) znacznie

przekraczają próg 1,23 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> rocznie, niezbędny do przewidywania klinicznie znaczącego wpływu na długoterminowy złożony punkt końcowy, jakim jest niewydolność nerek, eGFR poniżej 15 ml/min na 1,73 m<sup>2</sup> lub utrzymujące się podwojenie stężenia kreatyniny w surowicy. W czasie 2 lat obserwacji zaobserwowano spowolnienie pogorszenia się funkcji nerek, które doprowadziło do istotnego opóźnienia wystąpienia złożonego punktu końcowego, czyli czasu do potwierdzonego 30% zmniejszenia eGFR lub niewydolności nerek u pacjentów otrzymujących budezonid o zmodyfikowanym uwalnianiu w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo. Co ważne, efekt leczenia wnioskowaną interwencją przez 9 miesięcy utrzymywał się przez cały 15-miesięczny okres obserwacji, niezależnie od wyjściowej wartości UPCR, przy czym w subpopulacji pacjentów z UPCR  $\geq 1,5$  g/g był liczbowo lepszy [1], [2], [3].

Zmniejszenie UPCR zaobserwowane po 9 miesiącach leczenia budezonidem o zmodyfikowanym uwalnianiu zostało potwierdzone w końcowej analizie wszystkich zrandomizowanych pacjentów i utrzymywało się podczas dodatkowej obserwacji, trwającej kolejnych 12 miesięcy. Maksymalne zmniejszenie UPCR w wyniku stosowania budezonidu obserwowano po 12 miesiącach, natomiast po 24 miesiącach różnica w porównaniu z placebo obniżyła się do wartości zbliżonych do obserwowanych po 9 miesiącach terapii. Sugeruje to, że białkomocz może ostatecznie powrócić do wartości wyjściowych, przynajmniej u niektórych pacjentów, jakiś czas po zakończeniu 9-miesięcznego cyklu leczenia. Oczekuje się takiego efektu, ponieważ nefropatia IgA jest przewlekłą chorobą o podłożu immunologicznym i chociaż jeden 9-miesięczny cykl leczenia może spowodować modyfikację choroby i opóźnić jej postęp, nie oczekuje się, że spowoduje całkowite wyleczenie choroby [1], [2], [3]. Przeprowadzone dodatkowo analizy biomarkerów [8], [10], [11] wskazują, że mechanizm działania budezonidu o zmodyfikowanym uwalnianiu obejmuje modulację jelitowej sieci odpornościowej w celu wytwarzania IgA, co sugeruje, że wnioskowana interwencja modyfikuje przebieg choroby.

[REDACTED]

Profil bezpieczeństwa budezonidu o zmodyfikowanym uwalnianiu jest zgodny ze znanym profilem bezpieczeństwa już zatwierdzonych produktów leczniczych zawierających budezonid. Najczęstsze działania niepożądane leku miały głównie łagodne lub umiarkowane nasilenie i były odwracalne, co odzwierciedla niską ekspozycję ogólnoustrojową na budezonid po podaniu doustnym [1], [3], [126].

Wszyscy czterej pacjenci z badania NefIgArd, u których w trakcie leczenia wnioskowaną interwencją wystąpiło zdarzenie niepożądane w postaci nowego wystąpienia cukrzycy, w momencie włączenia do badania znajdowali się w stanie przedcukrzycowym, a u wszystkich czterech pacjentów stężenie HbA1c uległo obniżeniu po zakończeniu leczenia; stężenie HbA1c powróciło do poziomu wyjściowego u dwóch



z czterech pacjentów w ciągu 3 miesięcy od zakończenia leczenia. HbA1c powróciło do wartości wyjściowych stężenia u wszystkich czterech pacjentów po 2 latach. Ciężkie zakażenia wymagające hospitalizacji wystąpiły u trzech pacjentów (1,6%) w grupie otrzymującej budezonid (żadnego nie uznano za związane z leczeniem) i u jednego pacjenta w grupie otrzymującej placebo (0,5%). Odsetek ciężkich zakażeń jest szczególnie istotny zważywszy na to że u niektórych pacjentów, u których ryzyko progresji choroby pozostaje wysokie pomimo zoptymalizowanego leczenia wspomagającego, można rozważyć 6-miesięczny cykl ogólnoustrojowej terapii glikokortykosteroidami. Aktualne wytyczne KDIGO ostrzegają przed znacznym ryzykiem toksyczności związanej z leczeniem, wynikającym z ogólnoustrojowego stosowania glikokortykosteroidów, zwłaszcza w związku ze zwiększoną liczbą poważnych zdarzeń niepożądanych i ciężkich infekcji. Toksyczność taką zgłaszano w poprzednich randomizowanych, kontrolowanych badaniach klinicznych u pacjentów z nefropatią IgA leczonych glikokortykosteroidami podawanymi ogólnoustrojowo. Na przykład w badaniu TESTING liczba pacjentów, u których wystąpiły ciężkie zakażenia wymagające hospitalizacji, wyniosła 7% w grupie leczonej glikokortykosteroidami i 1% w grupie placebo, pomimo działań profilaktycznych. W badaniu STOP-IgAN liczba pacjentów, u których wystąpiły poważne zakażenia, wyniosła 10% w grupie leczonej aktywnie i 4% w grupie objętej opieką wspomagającą [3].

Wyniki z zakresu skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania budezonidu o zmodyfikowanym uwalnianiu z badania NefIgArd [1]-[18] są zbieżne z wynikami z badania fazy IIb NEFIGAN [19]-[38].

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego Kinpeygo® [54] i proponowanym programem lekowym [97], można rozważyć ponowne leczenie wnioskowaną interwencją, niemniej jednak nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności leczenia kolejnymi cyklami leczenia. Bezpieczeństwo i skuteczność ponownego leczenia ocenia się w trwającym otwartym badaniu przedłużonym [59]-[60], w którym pacjenci, którzy ukończyli badanie NefIgArd, są (ponownie) leczeni budezonidem o zmodyfikowanym uwalnianiu przez 9 miesięcy i obserwowani przez dodatkowe 3 miesiące.

Nie zidentyfikowano żadnych badań bezpośrednio porównujących stosowanie budezonidu o zmodyfikowanym uwalnianiu względem aktywnych komparatorów – glikokortykosteroidów, w populacji dorosłych pacjentów z IgAN, w związku powyższym omówiono wyniki przeglądu systematycznego z porównaniem pośrednim [39]-[41], otrzymanego od Zamawiającego, w którym przedstawiono między innymi porównanie wnioskowanej interwencji z tymi opcjami terapeutycznymi. [REDACTED]

[REDACTED]



[REDACTED]

[REDACTED]

Nie było możliwe przeprowadzenie porównania pośredniego budezonidu o zmodyfikowanym uwalnianiu ze schematem GKS opisanym w badaniu Manno i wsp. 2009 [49]. Wynika to z faktu, że w badaniu Manno i wsp. [49] moment rozpoczęcia terapii inhibitorami RAS był inny niż w badaniach dla wnioskowanej interwencji, czyli budezonidu o zmodyfikowanym uwalnianiu. W praktyce klinicznej wszyscy pacjenci z IgAN rozpoczynają stosowanie blokerów RAS (w maksymalnych tolerowanych dawkach) i dopiero jeśli pomimo tego postępowania nadal istnieje ryzyko szybkiej progresji IgAN, stosują budezonid lub inne GKS (tak jak w badaniach NefIgArd, STOP-IgAN). Dlatego projekt badania Manno i wsp. [49] nie odzwierciedla obecnej praktyki klinicznej. W Polsce prawdopodobnie prednizon jest stosowany dopiero po uprzedniej progresji choroby pomimo stosowania blokady RAS. Zatem reprezentatywność populacji i komparatora w badaniu Manno i wsp. [49] była umiarkowana. Pomimo, że w badaniu Manno i wsp. [49] wykazano istotną poprawę funkcji nerek mierzoną z zastosowaniem eGFR oraz istotne obniżenie ryzyka progresji choroby (tj. podwojenia poziomu kreatyniny w osoczu lub progresji do schyłkowej niewydolności nerek) to fakt, że pacjenci rozpoczęli jednocześnie stosowanie blokady RAS (ramiprylu) i GKS oznacza, że trudno jest ocenić, jakie początkowe korzyści płyną z

hamowania układu RAS w porównaniu z podawaniem GKS, a tym samym wiarygodnie porównać efekty terapii z budezonidem o zmodyfikowanym uwalnianiu.

Wyniki i wnioski ze zidentyfikowanych przeglądów systematycznych [50]-[53] są zasadniczo spójne z wynikami niniejszej analizy klinicznej, ponieważ również opierają się na wynikach badania NEFIGAN [19]-[38] i wskazują na korzyści kliniczne z terapii budezonidem w populacji dorosłych pacjentów z IgAN.

Powyższe dowody kliniczne wskazują, że rozpatrywana interwencja ma wysoką wartość terapeutyczną i stanowi odpowiedź na niezaspokojone potrzeby pacjentów z IgAN i wysokim ryzykiem progresji choroby. Zatem **refundacja produktu leczniczego Kinpeygo® we wnioskowanej populacji chorych pozwoliłaby na dostęp do efektywnej terapii, spowalniającej progresję choroby do schyłkowej niewydolności nerek, wymagającej przeszczepu nerki lub konieczności odbywania obciążających dializ.**

Brytyjska agencja NICE zakończyła ocenę zasadności finansowania budezonidu o zmodyfikowanym uwalnianiu w leczeniu IgAN i wydała pozytywną rekomendację odnośnie jego stosowania w populacji zbieżnej z wnioskowaną tzn. w leczeniu osób dorosłych, u których istnieje ryzyko szybkiej progresji choroby, a stosunek stężenia białka do kreatyniny w moczu wynosi  $\geq 1,5$  g/gram [137]. Przyjęto analogiczne założenia jak w niniejszej analizie klinicznej, tzn., że wnioskowana interwencja stanowi dodatek do zoptymalizowanej standardowej opieki zdrowotnej, obejmującej najwyższą tolerowaną, zarejestrowaną dawkę inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE) lub blokerów receptora angiotensyny (ARB), chyba że są one przeciwwskazane.

#### **Podsumowując,**

**Obserwowane korzyści kliniczne ze stosowania budezonidu o zmodyfikowanym uwalnianiu przejawiają się istotną poprawą czynności nerek, ocenianą na podstawie nasilenia białkomoczu i wskaźnika filtracji kłębuszkowej, które mogą przełożyć się na zahamowanie progresji choroby do niewydolności nerek, u dorosłych pacjentów z IgAN.**

## **11. OGRANICZENIA ANALIZY KLINICZNEJ**

### **Ograniczenia analizy klinicznej**

Uzyskane wyniki oraz przedstawione wnioski należy interpretować mając na uwadze istnienie poniżej opisanych ograniczeń, które napotkano w czasie opracowywania niniejszej analizy klinicznej. Niemniej jednak warto zaznaczyć, że wyniki przedstawione w ramach niniejszego opracowania stanowią najlepsze dostępne dane z zakresu efektywności klinicznej analizowanej interwencji.

### **Do podstawowych ograniczeń zidentyfikowanych danych klinicznych dla budezonidu o zmodyfikowanym uwalnianiu w rozpatrywanej populacji należą:**

- brak badań dotyczących efektywności praktycznej rozpatrywanej interwencji, co wynika z niedawnego zarejestrowania budezonidu o zmodyfikowanym uwalnianiu w analizowanym wskazaniu;
- brak badań oceniających ponowne zastosowanie wnioskowanej interwencji;
- brak badań porównujących wnioskowaną interwencję ze stosowaniem glikokortykosteroidów ogólnoustrojowych.

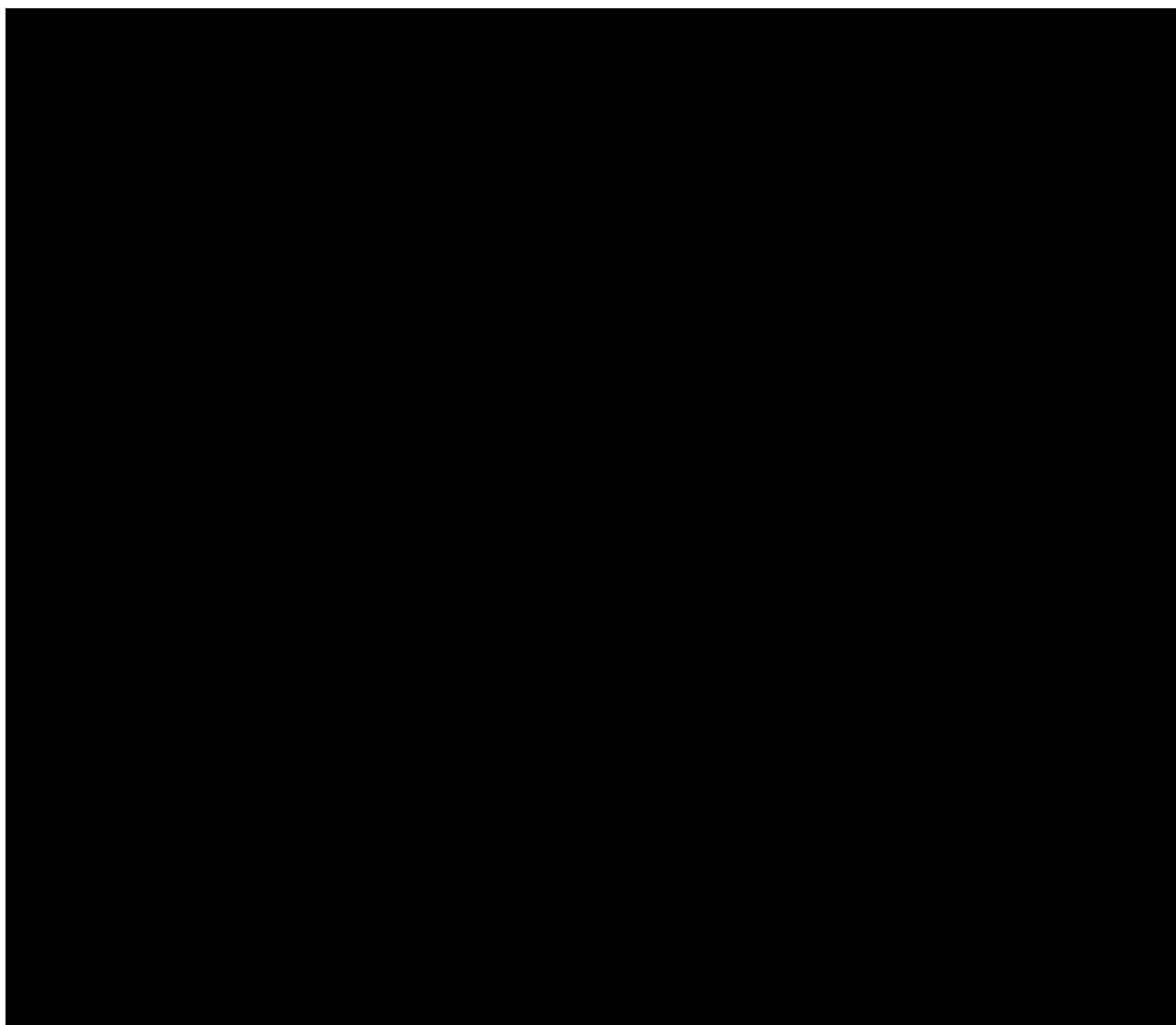
### **Ograniczenia badania RCT o akronimie NefIgArd [1]-[18]:**

- badanie przeprowadzono w szerokiej populacji pacjentów z IgAN w UPCR  $\geq 0,8$  g/g, podczas gdy populację wnioskowaną stanowią pacjenci z UPCR  $\geq 1,5$  g/g; pacjenci z wnioskowanej populacji stanowili około 1/3 zrandomizowanych pacjentów – większość wyników z zakresu skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa w tej subpopulacji przedstawiono na podstawie materiałów dostarczonych przez Zamawiającego;
- w części analiz uwzględniono dodatkowo 29 pacjentów pochodzenia chińskiego, którzy zostali zrandomizowani dla wymogów regulacyjnych, po zakończeniu globalnej rekrutacji;
- główne punkty końcowe w badaniu stanowiły surogaty, jednakże parametry te są uznanymi zastępczymi punktami końcowymi stosowanymi w ocenie terapii wpływających na funkcję nerek, a ich związane z klinicznie istotnymi punktami końcowymi jest udowodnione.

### **Ograniczenia badania RCT o akronimie NEFIGAN [19]-[38]:**

- badanie II fazy, w związku z czym do badania zrekrutowano relatywnie niewielką liczbę pacjentów (po około 50 do każdej z grup);
- w badaniu uczestniczyli pacjenci z UPCR  $\geq 0,5$  g/g, a zatem mniej obciążeni chorobą niż populacje wnioskowane; brak wyodrębnienia danych we wnioskowanej subpopulacji – z tego powodu badanie włączono jedynie pomocniczo do analizy klinicznej i opisano w aneksie; niemniej jednak badanie to było uwzględnione w procesie rejestracji wnioskowanej interwencji;
- brak oceny jakości życia związanej ze zdrowiem;

- relatywnie krótki okres obserwacji po zakończeniu terapii (3 miesiące), utrudniający ocenę utrzymywania się efektów terapii w perspektywie długoterminowej;
- główne punkty końcowe w badaniu stanowiły surogaty, jednakże parametry te są uznanymi zastępczymi punktami końcowymi stosowanymi w ocenie terapii wpływających na funkcję nerek, a ich związane z klinicznie istotnymi punktami końcowymi jest udowodnione;
- w badaniu STOP-IgAN część pacjentów stosowała jednocześnie terapię immunosupresyjną.



**Ograniczenia badania Manno i wsp. 2009 [49] dotyczącego zastosowania schematu leczenia z prednizonem (GKS):**

- brak możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego z budezonidem o zmodyfikowanym uwalnianiu, ze względu na inny moment rozpoczęcia jednoczesnego stosowania terapii blokerem układu renina-angiotensyna (ACEi); badanie może jedynie częściowo odpowiadać praktyce klinicznej, ponieważ w Polsce pacjenci stosują różne inhibitory RAS, nie tylko ramipryl;
- badanie otwarte;

- jedynie lakoniczna ocena opisowa profilu bezpieczeństwa terapii;
- w badaniu zrandomizowano mniejszą liczbę pacjentów niż pierwotnie zakładano (relatywnie niska liczba zrandomizowanych pacjentów: <50 w każdej z grup);
- głównym punktem końcowym był złożony punkt końcowy.

**Ograniczenia przeglądów systematycznych włączonych do analizy klinicznej:**

- Liao i wsp. 2022 [50], Zhang i wsp. 2018 [51] – przeglądy o krytycznie niskiej ocenie w skali AMSTAR 2, uwzględniające jedynie omówienie wyników badania NEFIGAN [19]-[38], jedyne ówczesnie opublikowanego badania dla budezonidu o zmodyfikowanym uwalnianiu;
- Doumas i wsp. 2023 [53] - brak możliwości oceny jakości metodologicznej przeglądu systematycznego, z uwagi na brak dostępu do suplementu w momencie opracowywania analizy klinicznej; celem przeglądu było omówienie korelacji pomiędzy chorobami zapalnymi jelit a kłębuszkowym zapaleniem nerek (w tym IgAN) niemniej jednak w opracowaniu uwzględniono omówienie wyników badania NEFIGAN [19]-[38];
- Natale i wsp. 2020 [52] – głównym celem opracowania była porównanie pośrednie skuteczności różnych leków immunosupresyjne w leczeniu IgAN, uwzględniono jedynie omówienie wyników badania NEFIGAN [19]-[38], jedyne ówczesnie opublikowanego badania dla budezonidu o zmodyfikowanym uwalnianiu, niemniej jednak nie przedstawiono wyników porównania budezonidu z komparatorami zdefiniowanymi na potrzeby analizy klinicznej.

Włączone do niniejszej analizy badania stanowiły jedyne dostępne dane dla ocenianej interwencji w rozpatrywanym wskazaniu. Autorzy raportu rozważyli każde ograniczenie występujące w badaniach referencyjnych i uzgodnili, że ww. ograniczenia nie są przeszkodą w ich włączeniu do analizy.

## 12. WNIOSKI KOŃCOWE

- I.** Budezonid o zmodyfikowanym uwalnianiu (Kinpeygo®) jest pierwszym zarejestrowanym lekiem opracowanym specjalnie dla pacjentów z nefropatią zależną od immunoglobuliny A (IgAN). Jego formuła uwalnia substancję czynną, budezonid, w dystalnej części jelita krętego przewodu pokarmowego, gdzie występuje duże stężenie kępek Peyera (główne miejsce wytwarzania immunoglobuliny A [gd-IgA] z niedoborem galaktozy). Przeciwwzapalne działanie budezonidu powoduje zmniejszenie wydzielania gd-IgA, zapobiegając dalszym skutkom choroby objawiającym się zapaleniem nerek i utratą funkcji nerek.
- II.** Wyniki badania RCT III fazy o akronimie NefIgArd wskazują, że zastosowanie budezonidu o zmodyfikowanym uwalnianiu w porównaniu z placebo (stosowanymi jednocześnie ze zoptymalizowaną opieką wspomagającą) u osób dorosłych z IgAN, u których istnieje ryzyko szybkiej progresji choroby, a stosunek stężenia białka do kreatyniny w moczu (UPCR) wynosi  $\geq 1,5$  g/gram wiąże się z istotną statystycznie poprawą/spowolnieniem progresji choroby nerek określaną na podstawie wskaźnika filtracji kłębuszkowej [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- III.** Efekty działania wnioskowanej interwencji na IgAN osiągnęte są przy minimalnym wchłanianiu ogólnoustrojowym i ogólnoustrojowych działaniach niepożądanych, co wynika to z technologii ukierunkowanego uwalniania budezonidu. Większość obserwowanych zdarzeń/działań niepożądanych cechowała się nasileniem łagodnym od umiarkowanego i były one typowe dla budezonidu. Profil bezpieczeństwa w subpopulacji pacjentów z IgAN z UPCR  $\geq 1,5$  g/gram był zbliżony z profilem obserwowanym w populacji ogólnej pacjentów z IgAN leczonych wnioskowaną interwencją. Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w ryzyku wystąpienia infekcji jak i ciężkich infekcji w porównaniu z placebo.
- IV.** [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]

- V.** Wyniki badania II fazy o akronimie NEFIGAN potwierdzają wysoką skuteczność budezonidu o zmodyfikowanym uwalnianiu w leczeniu pacjentów z IgAN.
- VI.** Dane z referencji uwzględnionych w ramach dodatkowej oceny bezpieczeństwa stosowania budezonidu o zmodyfikowanym uwalnianiu potwierdzają akceptowalny profil bezpieczeństwa leku, który wiąże się z wystąpieniem przewidywalnych działań/zdarzeń niepożądanych, najczęściej o nasileniu łagodnym lub umiarkowanym. Pomimo niskiej ekspozycji ogólnoustrojowej na budezonid o zmodyfikowanym uwalnianiu, zaleca się przestrzeganie ogólnych ostrzeżeń dotyczących stosowania kortykosteroidów.
- VII.** Wyniki i wnioski ze zidentyfikowanych przeglądów systematycznych są spójne z wynikami niniejszej analizy klinicznej, ponieważ również opierają się na wynikach badania NEFIGAN.

**Podsumowując, wykazano istotne statystycznie i klinicznie korzyści ze stosowania budezonidu o zmodyfikowanym uwalnianiu, w populacji dorosłych pacjentów z IgAN u których istnieje ryzyko szybkiej progresji choroby, a stosunek stężenia białka do kreatyniny w moczu wynosi  $\geq 1,5$  g/gram, przy jednoczesnym [REDACTED] [REDACTED] braku istotnego zwiększenia toksyczności terapii. Biorąc pod uwagę szczególnie niekorzystne rokowanie w tej grupie, refundacja wnioskowanej interwencji pozwoliłaby na zaspokojenie pilnej potrzeby pacjentów odnośnie dostępu do efektywnej terapii, spowalniającej progresję choroby nerek.**

## 13. BIBLIOGRAFIA

### Badania pierwotne włączone

#### ***Badanie RCT III fazy Nefigard***

- [1] Barratt J, Lafayette R, Kristensen J i wsp. Results from part A of the multi-center, double-blind, randomized, placebo-controlled NefIgArd trial, which evaluated targeted-release formulation of budesonide for the treatment of primary immunoglobulin A nephropathy. *Kidney Int.* 2023;103(2):391-402.
- [3] Lafayette R, Kristensen J, Stone A i wsp. Efficacy and safety of a targeted-release formulation of budesonide in patients with primary IgA nephropathy (NefIgArd): 2-year results from a randomised phase 3 trial. *Lancet.* 2023;402(10405):859-870.
- [4] Barratt J, Kristensen J, Stone AM. The nefigard trial: the effect of nefecon® (budesonide) in patients with primary IgA nephropathy at risk of developing esrd. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN*, 2020, 31, 571-572.
- [5] Barratt J, Stone A, Kristensen J. The nefigard trial: the effect of nefecon® (budesonide) in patients with primary IgA nephropathy at risk of developing end-stage renal disease. *Nephrology dialysis transplantation*, 2020, 35(SUPPL 3), iii52.
- [6] Barratt J, Stone A, Kristensen J. POS-830 NEFECON FOR THE TREATMENT OF IgA NEPHROPATHY IN PATIENTS AT RISK OF PROGRESSING TO END-STAGE RENAL DISEASE: THE NEFIGARD PHASE 3 TRIAL RESULTS. *Kidney international reports*, 2021, 6(4), S361.
- [7] Barratt J, Stone AM, Reich HN, Lafayette RA. Modeling Based on NefIgArd Two-Year eGFR Total Slope Predicts Long-Term Clinical Benefit of Nefecon in a Real-World IgA Nephropathy (IgAN) Population. *Journal of the American Society of Nephrology* 2023 34 (974-).
- [8] Cotton V, Karaer I, Thomas RC i wsp. Analysis of the NefIgArd Part a Study Population Confirms Nefecon Reduces Levels of Dietary Antigen-Specific IgA in Patients with IgA Nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN*, 2023, 34, 976.
- [9] Lafayette RA, Kristensen J, Stone AM i wsp. eGFR Decline in Patients with IgA Nephropathy Treated with Nefecon or Placebo: Results from the 2-Year NefIgArd Phase 3 Trial. *Journal of the American Society of Nephrology* 2023 34 (8-).
- [10] Molyneux K, Nawaz N, Taylor S, Barratt J. Treatment with Nefecon Reduces Circulating Levels of Galactose- Deficient IgA1 in Patients with IgA Nephropathy in the NefIgArd Clinical Trial. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN*, 2022, 33, 783-784.
- [11] Nawaz N, Molyneux K, Barratt J. Targeted Release Formulation (TRF) Budesonide (Nefecon) Reduces Serum Biomarkers of Lymphocyte Activation in IgA Nephropathy, Which Correlates with Changes in Serum B Cell-Activating Factor (BAFF) Levels. *Journal of the American Society of Nephrology* 2023 34 (975-).
- [12] Thomas RC, Nawaz N, Molyneux K, Barratt J. Analysis of the NefIgArd Part a Study Confirms Nefecon Modulates Proteins Involved in the Intestinal Immune Network for IgA Production. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN*, 2023, 34, 976.
- [13] Long-Term Renal Benefit with Nefecon in Chinese Patients with Primary Immunoglobulin A Nephropathy: Two-Year NefIgArd Trial Results. <https://www.asn-online.org/education/kidneyweek/2023/program-abstract.aspx?controlId=3969868>
- [14] Bhachu J, Molyneux K, Barratt J, Pawluczyk I. NEFECON®(BUDESONIDE) IS AN EPIGENETIC MODIFIER IN IGA NEPHROPATHY. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2022 37: SUPPL 3 (i815-).
- [15] <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03643965>
- [16] <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004902-16-BE>
- [17] <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004902-16-SE>
- [18] <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2017-004902-16/CZ>
- #### ***Badanie NEFIGAN***
- [19] Fellström BC, Barratt J, Cook H i wsp. Targeted-release budesonide versus placebo in patients with IgA nephropathy (NEFIGAN): a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2b trial. *Lancet.* 2017;389(10084):2117-2127.



- [20] Alós LP, Molyneux K, Fellstrom BC i wsp. Treatment with targeted release formulation budesonide (NEFECON) modulates the complement system in patients with IgA nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology* 2021 32 (459-).
- [21] Bhachu JS, Scionti K, Muto M i wsp. Targeted release-budesonide (NEFECON) modifies circulating IGA-IGG immune complex levels and levels of poorly O-Galactosylated IgA in IgAN. *Kidney Diseases* 2018 4:3 (121-122).
- [22] Fellstrom B, Barratt J, Cook H i wsp. Proteinuria reduction in IgA nephropathy by nefecon, a targeted release formulation of budesonide - results from the NEFIGAN trial. *Nephrology dialysis transplantation*, **2017**, 32(Suppl 3), iii82-iii83.
- [23] Fellstrom B, Barratt J, Floege J. Treatment of IgA nephropathy with nefecon, a targeted-release formulation of budesonide-extended posthoc results from the nefigan trial. *Kidney diseases*, **2018**, 4(3), 140.
- [24] Fellstrom B, Coppo R, Feehally J i wsp. The NEFIGAN trial: a randomized, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of NEFECON in IgA nephropathy patients at risk of developing ESRD: preliminary data from the run-in phase. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN*, **2014**, 25(Abstracts), 207A.
- [25] Fellstrom BC, Coppo R, Feehally J i wsp. The NEFIGAN Trial: NEFECON, a Novel Targeted Release Formulation of Budesonide, Reduces Proteinuria and Stabilizes eGFR in IgA Nephropathy Patients at Risk of ESRD. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN*, **2015**, 26, B1.
- [26] Maixnerova D, Hruskova Z, Genovese F i wsp. TRF-budesonide (Nefecon) positively impacts serum and urinary biomarkers involved in interstitial fibrosis in patients with IgAN: analysis from the Phase 2 NEFIGAN trial. *Kidney diseases*, **2021**, 7(SUPPL 1), 68.
- [27] Molyneux K, Barratt J, Wimbury DH. Nefecon® (Budesonide) selectively reduces circulating levels of BAFF (BLYS) and soluble BCMA and TAC1 in IgA nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN*, **2020**, 31, 26.
- [28] Molyneux K, Nawaz N, Wolski W i wsp. NEFECON® TREATMENT LIKELY MODULATES DOWNSTREAM PATHWAYS OF KIDNEY INFLAMMATION AND FIBROSIS IN IGA NEPHROPATHY. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2023 38 Supplement 1 (i395).
- [29] Molyneux K, Scionti K, Wolski W i wsp. NEFECON®SELECTIVELY MODIFIES THE COMPOSITION OF CIRCULATING IMMUNE COMPLEXES IN IGA NEPHROPATHY. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2022 37: SUPPL 3 (i815-).
- [30] Molyneux K, Wimbury D, Barratt J. NEFECON® (budesonide) selectively reduces circulating levels of BAFF (BLYS) and soluble BCMA and TAC1 in IgA nephropathy. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2020 35: SUPPL 3 (iii648-).
- [31] Molyneux K, Wimbury DH, Bhachu JS i wsp. Targeted release formulation budesonide (Nefecon) selectively reduces circulating levels of chemokines critical to immune cell trafficking to peyer patches in IgA nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology* 2021 32 (458-459).
- [32] Muto M, Bhachu J, Brown J i wsp. Targeted release-budesonide (Nefecon) Modifies Mucosal IgA Responses and Possibly Gut Permeability in IgA Nephropathy. *Kidney Diseases* 2018 4:3 (138-139).
- [33] Seikrit C, Barratt J, Stone A, Floege J. Analysis of the effect of TRF-budesonide (Nefecon) on urinary sCD163 in patients with IgAN from the Phase 2 NEFIGAN trial. *Kidney diseases*, **2021**, 7(SUPPL 1), 58.
- [34] Soares M, Stone A, Barratt J, Roberts I. Extent of segmental glomerulosclerosis in IgA nephropathy is associated with the level of eGFR Response to TRF-Budesonide (Nefecon). *Kidney Diseases* 2018 4:3 (113-).
- [35] Wimbury D, Muto M, Bhachu JS i wsp. Targeted-release budesonide modifies key pathogenic biomarkers in immunoglobulin A nephropathy: insights from the NEFIGAN trial. *Kidney Int.* 2023: S0085-2538(23)00778-0.
- [36] <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01738035>
- [37] <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-001923-11-IT>
- [38] <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2012-001923-11/FI> <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2012-001923-11/results>

#### Porównanie pośrednie z GKS

[Redacted text block]

- [42] Lv J, Zhang H, Wong MG, i wsp. Effect of Oral Methylprednisolone on Clinical Outcomes in Patients with IgA Nephropathy: The TESTING Randomized Clinical Trial. JAMA. 2017;318(5):432–442.
- [43] Lv J, Wong MG, Hladunewich MA, i wsp. Effect of Oral Methylprednisolone on Decline in Kidney Function or Kidney Failure in Patients With IgA Nephropathy: The TESTING Randomized Clinical Trial. JAMA. 2022;327(19):1888–1898. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9115617/>
- [44] Rauen T, Eitner F, Fitzner C i wsp. STOP-IgAN Investigators. Intensive Supportive Care plus Immunosuppression in IgA Nephropathy. N Engl J Med. 2015;373(23):2225-36.
- [45] Wheeler DC, Toto RD, Stefánsson BV i wsp. DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. A pre-specified analysis of the DAPA-CKD trial demonstrates the effects of dapagliflozin on major adverse kidney events in patients with IgA nephropathy. Kidney Int. 2021 Jul;100(1):215-224.
- [46] Han SY, Jung CY, Lee SH i wsp. A multicenter, randomized, open-label, comparative, phase IV study to evaluate the efficacy and safety of combined treatment with mycophenolate mofetil and corticosteroids in advanced immunoglobulin A nephropathy. Kidney Research and Clinical Practice. 2022;41(4):452-61.
- [47] Li Y, Fu R, Gao J, Wang L i wsp. Effect of pulsed intravenous methylprednisolone with alternative low-dose prednisone on high-risk IgA nephropathy: a 18-month prospective clinical trial. Scientific reports. 2022;12(1):255.
- [48] Roy-Chaudhary A, Das P, Das Gupta S. An Open Label RCT in Proteinuric Indian IgA Nephropathy Patients: Can TRF Budesonide Improve the Outcome? Kidney International Reports. 2022;7(2 Supplement): S63.
- [49] Manno C, Torres DD, Rossini M, Pesce F, Schena FP. Randomized controlled clinical trial of corticosteroids plus ACE-inhibitors with long-term follow-up in proteinuric IgA nephropathy. Nephrology Dialysis Transplantation. 2009;24(12):3694-701.

#### **Przeglądy systematyczne włączone**

- [50] Liao J, Zhou Y, Xu X i wsp. Current knowledge of targeted-release budesonide in immunoglobulin A nephropathy: A comprehensive review. Front Immunol. 2022; 13: 926517.
- [51] Zhang YM, Zhang H. Update on treatment of immunoglobulin A nephropathy. Nephrology (Carlton). 2018 Oct;23 Suppl 4:62-67.
- [52] Natale P, Palmer SC, Ruospo M i wsp. Immunosuppressive agents for treating IgA nephropathy. Cochrane Database of Systematic Reviews 2020, Issue 3. Art. No.: CD003965.
- [53] Doumas SA, Tsironis C, Bolaji AA i wsp. Glomerulonephritis and inflammatory bowel disease: A tale of gut-kidney axis dysfunction. Autoimmun Rev. 2023;22(6):103327.

#### **Dodatkowa ocena bezpieczeństwa**

- [54] ChPL [https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/kinpeygo-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/kinpeygo-epar-product-information_pl.pdf)
- [55] Streszczenie EPAR [https://www.ema.europa.eu/pl/documents/overview/kinpeygo-epar-medicine-overview\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/pl/documents/overview/kinpeygo-epar-medicine-overview_pl.pdf)
- [56] RMP [https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/kinpeygo-epar-risk-management-plan-summary\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/kinpeygo-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf)
- [57] FDA [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2021/215935s000lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/215935s000lbl.pdf)
- [58] Lareb <https://www.lareb.nl/databank-zoeken?formGroup=&atc=A07EA06&lang=en&drug=BUDESONIDE>

#### **Badania w toku**

- [59] <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04541043>
- [60] <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2020-003308-14/CZ>

#### **Badania wykluczone**

*Opracowanie wtórne nie oparte na przeglądzie systematycznym*

- [61] Locatelli F, Del Vecchio L, Ponticelli C. Systemic and targeted steroids for the treatment of IgA nephropathy. Clin Kidney J. 2023;16(Suppl 2): ii40-ii46.
- [62] El Karoui K, Fervenza FC, De Vriese AS. Treatment of IgA Nephropathy: A Rapidly Evolving Field. J Am Soc Nephrol. 2023 Sep 29. doi: 10.1681/ASN.000000000000242.
- [63] Noor SM, Abuazzam F, Mathew R i wsp. IgA nephropathy: a review of existing and emerging therapies. Front Nephrol. 2023;3:1175088.
- [64] Barratt J, Lafayette RA, Rovin BH, Fellström B. Budesonide delayed-release capsules to reduce proteinuria in adults with primary immunoglobulin A nephropathy. Expert Rev Clin Immunol. 2023;19(7):699-710.

- [65] Kim D, Wong MG. Corticosteroid therapy in IgA Nephropathy: A friend or foe? *Kidney Blood Press Res* 2023 Mar 27.
- [66] Rosanna Coppo. IgA Nephropathy: A European Perspective in the Corticosteroid Treatment. *Kidney Dis (Basel)*. 2018 Jun;4(2):58-64.
- [67] Barbour S, Feehally J. An update on the treatment of IgA nephropathy. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2017;26(4):319-326.
- [68] Shavakhi M, Baqir AW. Advances in IgA nephropathy management, from pathological insights to personalized treatment. *Journal of Nephrology* 2023 12:4 Article Number e21480.
- [69] Toumaj S, Alimohammadi S, Ghasemi M, Shayanpour S. Targeted-release budesonide in immunoglobulin A nephropathy; a mini-review. *Journal of Nephroarmacology* 2023 12:2 Article Number e10605.
- [70] Maixnerova D, Zhang H, Rizk DV i wsp. New Treatment Strategies for IgA Nephropathy: Targeting Plasma Cells as the Main Source of Pathogenic Antibodies. *Journal of Clinical Medicine* 2022 11:10 Article Number 2810.
- [71] Ghaddar M, Barratt J, Barbour SJ. An update on corticosteroid treatment for IgA nephropathy. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2023;32(3):263-270.
- [72] Del Vecchio D, Rimoldi Ch, Pozzi C. Nefecon (targeted-release formulation-budesonide) for the treatment of IgA nephropathy. *Future Rare Diseases* 2021, Volume 1, Issue 4.
- Nieodpowiednia populacja - pacjent pediatryczny*
- [73] Venettacci O, Larkins N, Willis F. Childhood IgA Nephropathy Successfully Treated with Targeted-Release Budesonide: A Case Report. *J Paediatr Child Health*. 2018;54(12):1403.
- [74] Antonucci L, Colucci M, Emma F i wsp. A pediatric case of IgA nephropathy benefitting from targeted release formulation-budesonide. *Pediatr Nephrol*. 2023;38(11):3849-3852.
- [75] Antonucci L, Lucchetti L, Mancuso MC i wsp. USE OF TARGETED RELEASE FORMULATIONBUDESONIDE FOR IGA: A CASE REPORT. *Pediatric Nephrology* 2022 37:11 (2904-).
- [76] Joanna S-K, Barbara G, Burkhard T. SUCCESSFUL TREATMENT OF IGA NEPHROPATHY (IGAN) WITH TARGETED-RELEASE BUDESONIDE IN A 13- YEAR-OLD BOY. *Pediatric Nephrology* (2022) 37:11 (2846).
- Nieodpowiednie dawkowanie budezonidu 8 mg/dobę, for 6 months, followed by a 3-month follow-up period.*
- [77] Kloster Smerud H, Bárány P, Lindström K i wsp. New treatment for IgA nephropathy: enteric budesonide targeted to the ileocecal region ameliorates proteinuria. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26(10):3237-42.
- Nieodpowiednie dawkowanie budezonidu 18 mg self- administered oral TRF Budesonide with conservative therapy*
- [78] Roy Chaudhary A, Das P, Das Gupta S. AN OPEN LABEL RCT IN PROTEINURIC INDIAN IGA NEPHROPATHY PATIENTS: CAN TRF BUDESONIDE IMPROVE THE OUTCOME? *Kidney International Reports* 2022 7:2 Supplement (S63-).
- Nieodpowiednie dawkowanie budezonidu 6mg delayed release budesonide*
- [79] Hwang S, Lopez A, Gautam A i wsp. Clinical Experience with Use of Budesonide Post Kidney Transplant in Patients with Iga Nephropathy. *American Journal of Transplantation* 2023 23:6 Supplement 1 (S844-).
- Nieodpowiednie dawkowanie, median 9 mg/day*
- [80] Martínez ML, Agraz I, Bermejo S i wsp. ENTERIC BUDESONIDE IN IGA NEPHROPATHY: A REAL WORLD CLINICAL PRACTICE. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2022 37: SUPPL 3 (i92-i93).
- Abstrakt - porównanie MAIC z nieodpowiednim komparatorem*
- [81] Chai X, Bensink M, Gao S i wsp. MATCHING-ADJUSTED INDIRECT COMPARISON OF SPARSENTAN VS DELAYED-RELEASE FORMULATION BUDESONIDE FOR PROTEINURIA REDUCTION IN ADULTS WITH IGA NEPHROPATHY. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2023 38 Supplement 1 (i395-).
- Nieodpowiednie dawkowanie, started with 9 and 12 mg budesonide*
- [82] Umesha LL, Shashikanth M, Leelavathi V i wsp. Clinical response to budesonide in biopsy-proven IgA nephropathy. *Indian Journal of Nephrology* 2019 29:7 Supplement 1 (S94-)
- [83] Lingaraj U. Clinical response to budesonide in biopsy-proven IgA nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology* 2019 30 (388-).
- Nieodpowiednie dawkowanie, treated with budesonide at a dose of 3 to 9 mg/day.*
- [84] Obrisca B, Jurubita R, Sorohan B i wsp. The efficacy of budesonide in the treatment of patients with IgA nephropathy at high risk of progression. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2019 34 Supplement 1 (a118-).

*Nieodpowiednie dawkowanie budezonidu, 12 mg of oral budesonide therapy*

[85] Lingaraj U, Sm S, Leelavathi V i wsp. Clinical response to budesonide in biopsy proven IgA nephropathy at inu, bangalore- an experience from a state run tertiary care centre in southern india. Nephrology Dialysis Transplantation 2019 34 Supplement 1 (a124-).

*Zapowiedź rejestru, brak wyników*

[86] Patel MM, Zhao D, Lin ND i wsp. Design and Rationale for PERFORM Patient Registry™: An Observational Cohort of Patients Utilizing TARPEYO® for Immunoglobulin A Nephropathy (IgAN) in the United States. Journal of the American Society of Nephrology 2023 34 (263-).

*Nieodpowiednie dawkowanie/product leczniczy 9 mg each capsule, two capsules to be taken orally once daily.*

[87] <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2021/02/031480>

*Nieodpowiednie dawkowanie 8 mg PL-56 once daily for six months*

[88] <https://clinicaltrials.gov/study/NCT00767221>

*Badanie BUDIGAN - Nieodpowiednie dawkowanie [Budesonide at a dose of 9 mg/day for 12 months, subsequently tapered to 3 mg/day for another 12 months]*

[89] Obrisă B, Vornicu A, Mocanu V i wsp. An open-label study evaluating the safety and efficacy of budesonide in patients with IgA nephropathy at high risk of progression. Sci Rep. 2023;13(1):20119.

*Brak danych na temat dawkowania budezonidu – brak wnioskowanej interwencji – tylko enteric budesonide*

[90] Lopez-Martinez M, Torres I, Bermejo S i wsp. Enteric Budesonide in Transplant and Native IgA Nephropathy: Real-World Clinical Practice. Transpl Int. 2022; 35: 10693.

*Budesonide (Budenofalk), nieodpowiednie dawkowanie 9mg/d in the first 12 months, followed by a dose reduction to 3mg/d for the subsequent period.*

[91] Ismail G, Obrisă B, Jurubiță R i wsp. Budesonide versus systemic corticosteroids in IgA Nephropathy: A retrospective, propensity-matched comparison. Medicine (Baltimore). 2020;99(26): e21000.

*Nieodpowiednie dawkowanie TRF budesonide 9 mg/day, potem 3 mg/dobę*

[92] Lingaraj U, Aralapuram K, Chikkanayakanhalli S i wsp. Successful treatment of a patient with posttransplant IgA nephropathy with targeted release formulation of budesonide. Saudi J Kidney Dis Transpl. 2020;31(2):521-523.

*Nieodpowiednie dawkowanie; received 9 mg or 12 mg of budesonide.*

[93] Lingaraj U, Mallapur D, Viswanathan A, Vankalakunti M. Clinical Response to Intestine-targeted Steroid Therapy in Biopsy-proven Immunoglobulin A Nephropathy. Saudi J Kidney Dis Transpl. 2022;33(6):755-760.

[94] Coppo R, Mariat C. Systemic corticosteroids and mucosal-associated lymphoid tissue-targeted therapy in immunoglobulin A nephropathy: Insight from the NEFIGAN study. Nephrology Dialysis Transplantation 2020 35:8 (1291-1294).

**Publikacje wykorzystane w części opisowej**

[95] Wytyczne Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji; [https://www.aotm.gov.pl/media/2020/07/20160913\\_Wytyczne\\_AOTMiT.pdf](https://www.aotm.gov.pl/media/2020/07/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf) (grudzień 2023)

[96] Wytyczne Cochrane Collaboration, <https://www.cochrane.org/>. (grudzień 2023).

[97] Proponowany Program lekowy „LECZENIE PACJENTÓW Z PIERWOTNĄ NEFROPATIĄ IgA (ICD-10: N02.8)”.

[98] Collaboration Cochrane. Cochrane Handbook for Systematic Review of Interventions. 2011.03. wersja 5.1.0.

[99] Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. <https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20230002345/O/D20232345.pdf> (grudzień 2023)

[100] Analiza Problemu Decyzyjnego (APD) dla budezonidu o zmodyfikowanym uwalnianiu opracowana przez Centrum HTA Sp. z o.o.

[101] Gajewski P, Jaeschke R, Brożek J. Podstawy EBM, czyli medycyny opartej na danych naukowych dla lekarzy i studentów medycyny. Med Prakt. 2008.

- [102] Shea BJ, Reeves BC, Wells G i wsp. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017 Sep 21;358: j4008.
- [103] Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 11 grudnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2024 r. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-11-grudnia-2023-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych> (grudzień 2023/styczeń 2024)
- [104] Quality assessment for Case series. NICE guidelines (CG3); June 2003 <http://www.nice.org.uk/guidance/cg3/resources/appendix-4-quality-of-case-series-form2> (grudzień 2023)
- [105] Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE i wsp. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Clinical Epidemiology*, 1997; 50(6): 683–691.
- [106] Wells GA, Sultan SA, Chen L i wsp. Indirect Evidence: Indirect Treatment Comparisons in Meta-Analysis. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2009.
- [107] Song F, Altman DG, Glenny AM, Deeks JJ. Validity of indirect comparison for estimating efficacy of competing interventions: empirical evidence from published meta-analyses. *British Medical Journal*, 2003; 326(7387): 472.
- [108] Vandermeer BW, Buscemi N, Liang Y, Witmans M. Comparison of meta-analytic results of indirect, direct, and combined comparisons of drugs for chronic insomnia in adults: a case study. *Medical Care*, 2007; 45(10 Supl 2):166-172.
- [109] Edwards SJ, Clarke MJ, Wordsworth S, Borrill J. Indirect comparisons of treatments based on systematic reviews of randomised controlled trials. *International Journal of Clinical Practice*, 2009; 63(6):841-854.
- [110] Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Statistics in Medicine*, 2004; 23(20): 3105-3124.
- [111] Niemczyk A, Szajnoga K, Pyryt M i wsp. Podłoże genetyczne i diagnostyka nefropatii IgA. *Forum Nefrologiczne* 2019;12(4): 229–236.
- [112] Durlik M, Perkowska-Ptańska A. Nefropatia IgA. *NEPROL. DIAL. POL.* 2016; 20:54-61.
- [113] KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases <https://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/KDIGO-Glomerular-Diseases-Guideline-2021-English.pdf>
- [114] Durlik M, Nefropatia IgA, *NEPROL DIAL POL.* 2020; 24: 51-56, [https://nefroldialpol.pl/wp-content/uploads/2021/02/NDP-3-4-2020\\_ZALEC-1-M-Durlik.pdf](https://nefroldialpol.pl/wp-content/uploads/2021/02/NDP-3-4-2020_ZALEC-1-M-Durlik.pdf)
- [115] O'Connor NR, Corcoran AM. End-stage renal disease: symptom management and advance care planning. *Am Fam Physician*. 2012;85(7):705-710.
- [116] Calliditas Therapeutics AB. Modelling long-term clinical benefit based on Inker Meta-analyses and Leicester General Hospital IgAN Registry; 2022.
- [117] Knoop T, Vikse BE, Svarstad E i wsp. Mortality in patients with IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis*. 2013;62(5):883-890.
- [118] Hastings MC, Bursac Z, Julian BA i wsp. Life Expectancy for Patients from the Southeastern United States with IgA Nephropathy. *Kidney Int Rep*. 2018;3(1):99-104.
- [119] Jarrick S, Lundberg S, Sundstrom J i wsp. Immunoglobulin A nephropathy and ischemic heart disease: a nationwide population-based cohort study. *BMC Nephrol*. 2021;22(1):165.
- [120] 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. Raport oceny technologii o wysokiej innowacyjności w ramach Funduszu Medycznego za rok 2023 Nr: 10/2023 [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz\\_tli/RAPORTY/2023/10\\_Kinpeygo\\_reoptr.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/RAPORTY/2023/10_Kinpeygo_reoptr.pdf)  
[https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz\\_tli/2023/Opracowanie\\_zbiorcze\\_TLI\\_2023\\_BP.425.1.2023\\_BIP\\_REOPTR.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/2023/Opracowanie_zbiorcze_TLI_2023_BP.425.1.2023_BIP_REOPTR.pdf)
- [121] International Statistical Classification of Diseases and Health Related Problems 2016, <https://icd.who.int/browse10/2016/en/#/N02.8> (grudzień 2023)
- [122] Pattrapornpisut P, Avila-Casado C, Reich HN. IgA Nephropathy: Core Curriculum 2021. *Am J Kidney Dis*. 2021;78(3):429-441.



- [123] Willey CJ, Coppo R, Schaefer F i wsp. The incidence and prevalence of IgA nephropathy in Europe. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 2023; 38(10):2340–2349.
- [124] Orphan designation Kinpeygo® <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu-3-16-1778>
- [125] Floege J, Amann K. Primary glomerulonephritides. *Lancet*. 2016;387(10032):2036-2048.
- [126] EPAR Kinpeygo® [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/kinpeygo-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/kinpeygo-epar-public-assessment-report_en.pdf)
- [127] Kwon CS, Daniele P, Forsythe A, Ngai C. a Systematic Literature Review of the Epidemiology, Health-Related Quality of Life Impact, and Economic Burden of Immunoglobulin A Nephropathy. *J Health Econ Outcomes Res*. 2021;8(2):36-45.
- [128] Perkowska-Ptasinska A, Deborska-Materkowska D, Bartczak A i wsp. Clinicopathologic correlations of renal pathology in adult population of Poland. *Nephrol Dial Transplant* (2017) 32: ii209–ii218.
- [129] Gutierrez E, Praga M, Rivera F i wsp. Changes in the clinical presentation of immunoglobulin A nephropathy: data from the Spanish Registry of Glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant*. 2018;33(3):472-477.
- [130] Willey CJ, Coppo R, Schaefer F i wsp. The incidence and prevalence of IgA nephropathy in Europe. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 2023; 38(10):2340–2349.
- [131] Perkowska-Ptasinska A, Deborska-Materkowska D, Bartczak A i wsp. Kidney disease in the elderly: biopsy based data from 14 renal centers in Poland. *BMC Nephrol*. 2016;17(1):194
- [132] Olewicz-Gawlik A, Sikorska D, Pluto-Pradzynska A i wsp. Patterns of glomerular disease based on 4-year kidney biopsy material analyzed by light microscopy and immunofluorescence: a retrospective single-center analysis in Poland. *Pol J Pathol*. 2016;67(4):364-369.
- [133] Dressman J. Comparative Dissolution of Budesonide from Four Commercially Available Products for Oral Administration: Implications for Interchangeability. Fraunhofer Institute of Translational Medicine and Pharmacology, Frankfurt, Germany [https://dissolutiontech.com/issues/202311/DT202311\\_A02.pdf](https://dissolutiontech.com/issues/202311/DT202311_A02.pdf)
- [134] European Medicines Agency. Guideline on the clinical investigation of medicinal products to prevent development/slow progression of chronic renal insufficiency. Available at: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-prevent-development/slow-progression-chronic-renal-insufficiency\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-prevent-development/slow-progression-chronic-renal-insufficiency_en.pdf).
- [135] U.S. Food and Drug Administration. Table of Surrogate Endpoints That Were the Basis of Drug Approval or Licensure. Available at: <https://www.fda.gov/drugs/development-resources/table-surrogate-endpoints-were-basis-drug-approval-or-licensure>
- [136] Wróblewski K. Nefropatia IgA. *Medycyna po Dyplomie*, 2023;02. <https://podyplomie.pl/medycyna/38577,nefropatia-iga>
- [137] <https://www.nice.org.uk/guidance/ta937/chapter/1-Recommendations>
- [138] Pozzi C, Andrulli S, Del Vecchio L, i wsp. Corticosteroid effectiveness in IgA nephropathy: long-term results of a randomized, controlled trial. *J Am Soc Nephrol* 2004;15(1):157-63. <https://journals.lww.com/jasn/pages/articleviewer.aspx?year=2004&issue=01000&article=00017&type=Fulltext>
- [139] <https://www.nice.org.uk/guidance/ta937/evidence>
- [140] Inker LA, Collier W, Greene T i wsp. A meta-analysis of GFR slope as a surrogate endpoint for kidney failure. *Nat Med*. 2023;29(7):1867-1876. <https://www.nature.com/articles/s41591-023-02418-0>
- [141] Lafayette RA, Reich HN, Stone AM, Barratt J. One-Year estimated GFR Slope Independently Predicts Clinical Benefit in Immunoglobulin A Nephropathy. *Kidney Int Rep*. 2022;7(12):2730-2733. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9727523/>
- [142] Inker LA, Mondal H, Greene T i wsp. Early Change in Urine Protein as a Surrogate End Point in Studies of IgA Nephropathy: An Individual-Patient Meta-analysis. *Am J Kidney Dis*. 2016;68(3):392-401. doi: 10.1053/j.ajkd.2016.02.042
- [143] Inker LA, Heerspink HJL, Tighiouart H, i wsp. GFR Slope as a Surrogate End Point for Kidney Disease Progression in Clinical Trials: A Meta-Analysis of Treatment Effects of Randomized Controlled Trials. *J Am Soc Nephrol*. 2019;30(9):1735-1745. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6727261/>

- [144] Thompson A, Carroll K, An Inker L i wsp. Proteinuria Reduction as a Surrogate End Point in Trials of IgA Nephropathy. Clin J Am Soc Nephrol. 2019;14(3):469-481. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6419287/>
- [145] Pitcher D, Braddon F, Hendry B, i wsp. Long-Term Outcomes in IgA Nephropathy. Clin J Am Soc Nephrol. 2023;18(6):727-738. [https://journals.lww.com/cjasn/fulltext/2023/06000/long\\_term\\_outcomes\\_in\\_iga\\_nephropathy.9.aspx](https://journals.lww.com/cjasn/fulltext/2023/06000/long_term_outcomes_in_iga_nephropathy.9.aspx)

## 14. SPIS TABEL, SCHEMATÓW I WYKRESÓW

### Spis tabel

Tabela 1. Sposób refundacji komparatorów dla budezonidu o zmodyfikowanym uwalnianiu stosowanego w skojarzeniu z najlepszą terapią wspomagającą (stan na grudzień/styczeń 202) [103].	41
Tabela 2. Zestawienie publikacji wykorzystanych w ramach analizy klinicznej (badania pierwotne, opracowania wtórne, dodatkowe publikacje oceniające bezpieczeństwo) dotyczących budezonidu o zmodyfikowanym uwalnianiu (produkt leczniczy Kinpeygo®) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z pierwotną nefropatią IgA i wysokim ryzykiem progresji choroby.	44
Tabela 3. Opis metodyki badania o akronimie NefIgArd [1]-[18].	47
Tabela 4. Zmiana stosunku białka do kreatyniny w moczu (UPCR) w subpopulacji pacjentów z IgAN i wyjściowym UPCR $\geq 1,5$ g/g, leczonych budezonidem o zmodyfikowanym uwalnianiu względem placebo.	50
Tabela 5. Zmiana szacunkowego wskaźnika filtracji kłębuszkowej (eGFR, ml/min na $1,73$ m <sup>2</sup> ) obliczanego z równania CDK-EPI po 9 miesiącach w populacji pacjentów z IgAN i wyjściowym UPCR $\geq 1,5$ g/g, leczonych budezonidem o zmodyfikowanym uwalnianiu względem placebo.	52
Tabela 6. Jakość życia związana ze zdrowiem oceniana w kwestionariuszu SF-36, po 9 i 12 miesiącach w populacji pacjentów z IgAN i wyjściowym UPCR $\geq 1,5$ g/g, leczonych budezonidem o zmodyfikowanym uwalnianiu względem placebo.	53
Tabela 7. Zmiana stosunku albuminy do kreatyniny w moczu (UACR) w populacji pacjentów z IgAN i wyjściowym UPCR $\geq 1,5$ g/g leczonych budezonidem o zmodyfikowanym uwalnianiu względem placebo.	55
Tabela 8. Ogólny profil bezpieczeństwa w populacji ogólnej pacjentów z IgAN leczonych budezonidem o zmodyfikowanym uwalnianiu względem placebo [1].	56
Tabela 9. Ogólny profil bezpieczeństwa w populacji ogólnej pacjentów z IgAN leczonych budezonidem o zmodyfikowanym uwalnianiu względem placebo – liczba poszczególnych odnotowanych zdarzeń [1].	57
Tabela 10. Poszczególne zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia, występujące z częstością $\geq 5\%$ w którejkolwiek z grup, w populacji ogólnej pacjentów z IgAN leczonych budezonidem o zmodyfikowanym uwalnianiu względem placebo – populacja FAS [1] Suppl.	58
Tabela 11. Poszczególne zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia, występujące z częstością $\geq 5\%$ w którejkolwiek z grup, w populacji ogólnej pacjentów z IgAN leczonych budezonidem o zmodyfikowanym uwalnianiu względem placebo – populacja do oceny bezpieczeństwa [1] Suppl.	60
Tabela 12. Zmiana szacunkowego wskaźnika filtracji kłębuszkowej (eGFR, ml/min/ $1,73$ m <sup>2</sup> ) w ciągu 2 lat obliczona przy zastosowaniu analizy regresji w subpopulacji pacjentów z IgAN u wyjściowym UPCR $\geq 1,5$ g/g, leczonych budezonidem o zmodyfikowanym uwalnianiu względem placebo populacja FAS [3].	63
Tabela 13. Czas do 30% redukcji szacunkowego wskaźnika filtracji kłębuszkowej (eGFR) lub niewydolności nerek w subpopulacji pacjentów z IgAN i UPCR $\geq 1,5$ g/g, leczonych budezonidem o zmodyfikowanym uwalnianiu względem placebo [3].	65
Tabela 14. Zmiana stosunku białka do kreatyniny w moczu (UPCR) w subpopulacji pacjentów z IgAN i UPCR $\geq 1,5$ g/g leczonych budezonidem o zmodyfikowanym uwalnianiu względem placebo [2].	66
Tabela 15. Konieczność zastosowania leczenia ratunkowego w subpopulacji pacjentów z IgAN i UPCR $\geq 1,5$ g/g leczonych budezonidem o zmodyfikowanym uwalnianiu względem placebo.	67
Tabela 16. Jakość życia związana ze zdrowiem oceniana w kwestionariuszu SF-36, po 24 miesiącach w populacji pacjentów z IgAN i wyjściowym UPCR $\geq 1,5$ g/g, leczonych budezonidem o zmodyfikowanym uwalnianiu względem placebo.	68
Tabela 17. Zmiana stosunku albuminy do kreatyniny w moczu (UACR) w populacji pacjentów z IgAN i wyjściowym UPCR $\geq 1,5$ g/g leczonych budezonidem o zmodyfikowanym uwalnianiu względem placebo.	69
Tabela 18. Ogólny profil bezpieczeństwa w populacji pacjentów z IgAN i UPCR $\geq 1,5$ g/g leczonych budezonidem o zmodyfikowanym uwalnianiu względem placebo – dane z części B - analiza uwzględniająca pacjentów pochodzenie chińskiego, zrekrutowanych do badania, po zakończeniu ogólnej rekrutacji [2].	70



Tabela 19. Ogólny profil bezpieczeństwa w populacji pacjentów z IgAN i UPCr $\geq 1,5$ g/g leczonych budezonidem o zmodyfikowanym uwalnianiu względem placebo – dane zbierane od >14 dni po zastosowaniu ostatniej dawki leku do końca okresu obserwacji w części B [2].	72
Tabela 20. Poszczególne zdarzenia niepożądane, występujące z częstością $\geq 10\%$ w grupie badanej, w populacji pacjentów z IgAN i UPCr $\geq 1,5$ g/g leczonych budezonidem o zmodyfikowanym uwalnianiu względem placebo – dane z części B – analiza uwzględniająca pacjentów pochodzenia chińskiego, zrekrutowanych do badania, po zakończeniu ogólnej rekrutacji [2].	73
Tabela 21. Poszczególne zdarzenia niepożądane, występujące z częstością $\geq 10\%$ w grupie badanej, w populacji pacjentów z IgAN i UPCr $\geq 1,5$ g/g leczonych budezonidem o zmodyfikowanym uwalnianiu względem placebo – dane z części B – analiza uwzględniająca dodatkowych 29 pacjentów pochodzenia chińskiego, zrekrutowanych do badania, po zakończeniu ogólnej rekrutacji) – zdarzenia niepożądane odnotowane >14 dni po przyjęciu ostatniej dawki leku [2].	75
Tabela 22. Ogólny profil bezpieczeństwa w populacji ogólnej pacjentów z IgAN leczonych budezonidem o zmodyfikowanym uwalnianiu względem placebo – dane z 9-miesięcznego okresu aktywnego leczenia w fazie A [3].	76
Tabela 23. Ogólny profil bezpieczeństwa w populacji ogólnej pacjentów z IgAN leczonych budezonidem o zmodyfikowanym uwalnianiu względem placebo – dane z 15-miesięcznego okresu obserwacji (3 miesiące w części A + 12 miesięcy w części B) [3].	77
Tabela 24. Poszczególne zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia, występujące z częstością $\geq 5\%$ w grupie badanej, w populacji ogólnej pacjentów z IgAN leczonych budezonidem o zmodyfikowanym uwalnianiu względem placebo – dane z 9-miesięcznego okresu aktywnego leczenia w fazie A [3].	79
Tabela 25. Poszczególne zdarzenia niepożądane, występujące z częstością $\geq 5\%$ w grupie badanej, w populacji ogólnej pacjentów z IgAN leczonych budezonidem o zmodyfikowanym uwalnianiu względem placebo – dane z 15-miesięcznego okresu obserwacji (3 miesiące w części A + 12 miesięcy w części B) [3].	80
Tabela 26. Poszczególne zdarzenia niepożądane, występujące z częstością $\geq 10\%$ w grupie badanej, w populacji ogólnej pacjentów z IgAN leczonych budezonidem o zmodyfikowanym uwalnianiu względem placebo – dane z części B – analiza uwzględniająca dodatkowych 29 pacjentów pochodzenia chińskiego, zrekrutowanych do badania, po zakończeniu ogólnej rekrutacji) [2].	81
Tabela 27. Metodyka przeglądu systematycznego i porównania pośredniego otrzymanego od Zamawiającego [39]-[41].	84
Tabela 28. Kluczowe badania zidentyfikowane w przeglądzie systematycznym otrzymanym od Zamawiającego, które były analizowane pod kątem możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego z budezonidem o zmodyfikowanym uwalnianiu [39]-[41].	87
Tabela 29. Podsumowanie dostępności danych dla kluczowych punktów końcowych z 24 miesięcy obserwacji, z badań dla wnioskowanej interwencji i komparatorów [40].	90
Tabela 30. Wyniki meta-analizy sieciowej (NMA) – średnia różnica pomiędzy budezonidem a komparatorami [95% CrI], oraz porównanie poszczególnych opcji względem placebo dla zmiany względem wartości wyjściowych do 24 miesięcy w zakresie UPCr (porównanie parami) [40].	91
Tabela 31. Wyniki meta-analizy sieciowej (NMA) – średnia różnica pomiędzy budezonidem a komparatorami [95% CrI], oraz porównanie poszczególnych opcji względem placebo dla zmiany względem wartości wyjściowych do 24 miesięcy w zakresie eGFR [40].	93
Tabela 32. Wyniki meta-analizy sieciowej (NMA) – średnia różnica pomiędzy budezonidem a komparatorami [95% CrI] dla zmiany względem wartości wyjściowych do 12 miesięcy w zakresie UPCr (porównanie parami) [40].	94
Tabela 33. Wyniki meta-analizy sieciowej (NMA) – średnia różnica pomiędzy budezonidem a komparatorami [95% CrI] dla zmiany eGFR względem wartości wyjściowych do 12 miesięcy w zakresie eGFR [40].	95
Tabela 34. Wyniki porównania pośredniego z dopasowaniem populacji (MAIC) – średnia różnica pomiędzy budezonidem a glikokortykosteroidami [95% CrI] dla zmiany UPCr względem wartości wyjściowych po 12 miesiącach [40].	97
Tabela 35. Wyniki porównania pośredniego z dopasowaniem populacji (MAIC) – średnia różnica pomiędzy budezonidem a glikokortykosteroidami [95% CrI] dla zmiany eGFR względem wartości po 12 miesiącach [40].	97
Tabela 36. Wyniki porównania pośredniego z dopasowaniem populacji (MAIC) – średnia różnica pomiędzy budezonidem a dapagliflozyną [95% CrI] dla zmiany eGFR względem wartości po 12 miesiącach [40].	98

Tabela 36. Słowa kluczowe wykorzystane podczas przeszukania medycznych baz danych w odniesieniu do opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych dla zastosowania produktu leczniczego Kinpeygo® (budezonid o zmodyfikowanym uwalnianiu) w analizowanym wskazaniu.....	137
Tabela 37. Strategia i wyniki wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych dla budezonidu o zmodyfikowanym uwalnianiu stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z nefropatią IgA: <i>PubMed</i> , <i>Embase</i> oraz <i>Cochrane</i> (17.12.2023 roku). ....	138
Tabela 38. Strategia i wyniki wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych, pierwotnych badań klinicznych oraz komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Kinpeygo® (budezonid o zmodyfikowanym uwalnianiu) w analizowanym wskazaniu, w innych bazach danych (data ostatniego wyszukiwania: 17.12.2023 roku). ....	139
Tabela 39. Przyczyny wykluczenia publikacji z analizy klinicznej w oparciu o pełne teksty.....	143
Tabela 40. Charakterystyka badań pierwotnych dotyczących zastosowania budezonidu o zmodyfikowanym uwalnianiu w leczeniu dorosłych pacjentów z nefropatią IgA i wysokim ryzykiem progresji choroby. ....	144
Tabela 41. Charakterystyka demograficzna i kliniczna populacji włączonej do badania o akronimie NefIgArd [1]-[18], na podstawie danych z referencji [1] – część A badania, populacja FAS (ang. <i>full analysis set</i> ). ....	155
Tabela 42. Charakterystyka demograficzna i kliniczna populacji włączonej do badania o akronimie NefIgArd [1]-[18], na podstawie danych z referencji [3] – część B badania, populacja FAS (ang. <i>full analysis set</i> ). ....	157
Tabela 43. Charakterystyka demograficzna i kliniczna subpopulacji z wyjściowym UPCR>1,5 g/g, włączonej do badania o akronimie NefIgArd [1]-[18], na podstawie danych z referencji [2]– część B badania, populacja FAS (ang. <i>full analysis set</i> ).....	158
Tabela 44. Charakterystyka demograficzna i kliniczna populacji włączonej do badania o akronimie NEFIGAN [19]-[38], na podstawie danych z referencji [19]. ....	160
Tabela 45. Charakterystyka demograficzna i kliniczna populacji włączonej do badania Manno i wsp. 2009 [49]. ....	161
Tabela 47. Zmiana stosunku białka do kreatyniny w moczu (UPCR) w populacji ogólnej pacjentów z IgAN leczonych budezonidem o zmodyfikowanym uwalnianiu względem placebo [1].....	162
Tabela 48. Zmiana stosunku białka do kreatyniny w moczu (UPCR) po 9 miesiącach w populacji pacjentów z IgAN leczonych budezonidem o zmodyfikowanym uwalnianiu względem placebo – wyniki w subpopulacjach wyodrębnionych ze względu na cechy kliniczne i demograficzne [1]. ....	164
Tabela 49. Zmiana stosunku białka do kreatyniny w moczu (UPCR) w populacji ogólnej pacjentów z IgAN leczonych budezonidem o zmodyfikowanym uwalnianiu względem placebo – analizy wrażliwości (dane zbierane do października 2020 roku) [1]. ....	165
Tabela 50. Zmiana stosunku albuminy do kreatyniny w moczu (UACR) w populacji ogólnej pacjentów z IgAN leczonych budezonidem o zmodyfikowanym uwalnianiu względem placebo [1]. ....	166
Tabela 51. Zmiana szacowanego wskaźnika filtracji kłębuszkowej (eGFR) w populacji ogólnej pacjentów z IgAN leczonych budezonidem o zmodyfikowanym uwalnianiu względem placebo [1]. ....	167
Tabela 52. Zmiana szacunkowego wskaźnika filtracji kłębuszkowej (eGFR, ml/min na 1,73 m <sup>2</sup> ) obliczanego z równania CDK-EPI po 9 miesiącach w populacji pacjentów z IgAN leczonych budezonidem o zmodyfikowanym uwalnianiu względem placebo – wyniki w subpopulacjach wyodrębnionych ze względu na cechy kliniczne i demograficzne [1]. ....	168
Tabela 53. Jakość życia związana ze zdrowiem oceniana w kwestionariuszu SF-36, po 9 i 12 miesiącach w populacji ogólnej pacjentów z IgAN leczonych budezonidem o zmodyfikowanym uwalnianiu względem placebo. ....	169
Tabela 54. Zmiana szacowanego wskaźnika filtracji kłębuszkowej (eGFR) w populacji ogólnej pacjentów z IgAN leczonych budezonidem o zmodyfikowanym uwalnianiu względem placebo [3]. ....	172
Tabela 55. Średnia zmiana szacowanego wskaźnika filtracji kłębuszkowej (eGFR) w ciągu 2 lat, w populacji ogólnej pacjentów z IgAN leczonych budezonidem o zmodyfikowanym uwalnianiu względem placebo – wyniki analiz wrażliwości [3]. ....	174
Tabela 56. Zmiana szacunkowego wskaźnika filtracji kłębuszkowej (eGFR) w ciągu 2 lat obliczona przy zastosowaniu analizy regresji u pacjentów z IgAN leczonych budezonidem o zmodyfikowanym uwalnianiu względem placebo – wyniki w subpopulacjach wyodrębnionych ze względu na cechy kliniczne i demograficzne, populacja FAS [3]. ....	175
Tabela 57. Czas do 30% redukcji szacunkowego wskaźnika filtracji kłębuszkowej (eGFR) lub niewydolności nerek w populacji ogólnej pacjentów z IgAN leczonych budezonidem o zmodyfikowanym uwalnianiu względem placebo [3]. ....	177
Tabela 58. Zmiana stosunku białka do kreatyniny w moczu (UPCR) w populacji ogólnej pacjentów z IgAN leczonych budezonidem o zmodyfikowanym uwalnianiu względem placebo [3]. ....	179

Tabela 59. Zmiana stosunku albuminy do kreatyniny w moczu (UACR) w populacji ogólnej pacjentów z IgAN leczonych budezonidem o zmodyfikowanym uwalnianiu względem placebo [3].	180
Tabela 60. Punkty końcowe związane z hematurią (krwiomoczem) w populacji ogólnej pacjentów z IgAN leczonych budezonidem o zmodyfikowanym uwalnianiu względem placebo [3].	181
Tabela 61. Punkty końcowe związane ze stosowaniem leczenia ratunkowego w populacji ogólnej pacjentów z IgAN leczonych budezonidem o zmodyfikowanym uwalnianiu względem placebo [3].	181
Tabela 62. Jakość życia związana ze zdrowiem oceniana w kwestionariuszu SF-36, po 24 miesiącach w populacji ogólnej pacjentów z IgAN leczonych budezonidem o zmodyfikowanym uwalnianiu względem placebo.	182
Tabela 63. Wyniki meta-analizy sieciowej (NMA) – średnia różnica pomiędzy terapiami [95% CI] dla zmiany względem wartości wyjściowych do 12 miesięcy w UPCR i eGFR [39].	186
Tabela 63. Opis metodyki badania o akronimie NEFIGAN [19]-[38].	189
Tabela 64. Zmiana stosunku białka do kreatyniny w moczu (UPCR) w populacji pacjentów z IgAN, leczonych budezonidem o zmodyfikowanym uwalnianiu względem placebo.	191
Tabela 65. Chorzy ze zdefiniowanym poziomem redukcji stosunku białka do kreatyniny w moczu (UPCR) w populacji pacjentów z IgAN, leczonych budezonidem o zmodyfikowanym uwalnianiu względem placebo [38].	194
Tabela 66. Zmiana stosunku albuminy do kreatyniny w moczu (UACR) w populacji pacjentów z IgAN, leczonych budezonidem o zmodyfikowanym uwalnianiu względem placebo [19].	194
Tabela 67. Chorzy ze zdefiniowanym poziomem redukcji UACR, w populacji pacjentów z IgAN, leczonych budezonidem o zmodyfikowanym uwalnianiu względem placebo [38].	195
Tabela 68. Zmiana dobowego wydalania z moczem białka i albumin w populacji pacjentów z IgAN, leczonych budezonidem o zmodyfikowanym uwalnianiu względem placebo [19].	195
Tabela 69. Chorzy ze zdefiniowanym poziomem redukcji wydalania białka/albumin z moczem, w populacji pacjentów z IgAN, leczonych budezonidem o zmodyfikowanym uwalnianiu względem placebo [38].	196
Tabela 70. Zmiana szacunkowego wskaźnika filtracji kłębuszkowej (eGFR) w populacji pacjentów z IgAN, leczonych budezonidem o zmodyfikowanym uwalnianiu względem placebo [19].	197
Tabela 71. Pacjenci z mikrohematurią po 9 miesiącach w populacji pacjentów z IgAN, leczonych budezonidem o zmodyfikowanym uwalnianiu względem placebo [19].	199
Tabela 72. Ogólny profil bezpieczeństwa w populacji ogólnej pacjentów z IgAN leczonych budezonidem o zmodyfikowanym uwalnianiu względem placebo – dane do 12 miesiąca od randomizacji [19], [38].	202
Tabela 73. Poszczególne zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia, występujące ogółem z częstością $\geq 5\%$ , w populacji ogólnej pacjentów z IgAN leczonych budezonidem o zmodyfikowanym uwalnianiu względem placebo – dane z 9-miesięcznego okresu leczenia [19], [38].	203
Tabela 74. Progresja choroby nerek w populacji pacjentów z IgAN leczonych prednizonem+rampiryłem względem samego ramiprylu [49].	207
Tabela 75. Zmiana eGFR w populacji pacjentów z IgAN leczonych prednizonem+rampiryłem względem samego ramiprylu [49].	207
Tabela 76. Zmiana 24-godzinnego wydalania białka z moczem w populacji pacjentów z IgAN leczonych prednizonem+rampiryłem względem samego ramiprylu [49].	208
Tabela 77. Zmiana ciśnienia krwi w populacji pacjentów z IgAN leczonych prednizonem+rampiryłem względem samego ramiprylu [49].	208
Tabela 78. Charakterystyka nieopublikowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania budezonidu o zmodyfikowanym uwalnianiu w leczeniu pacjentów z IgAN.	210
Tabela 79. Działania niepożądane dla produktu leczniczego Kinpeygo® (budezonid o zmodyfikowanym uwalnianiu) według częstości występowania i klasyfikacji układów i narządów (SOC) [54].	212
Tabela 80. Działania/zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem budezonidu, zgłoszone bezpośrednio do bazy <i>Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb</i> do dnia 12 grudnia 2023 roku [58].	217

Tabela 81. Działania/zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem budezonidu, zgłoszone do bazy <i>Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb</i> za pośrednictwem <i>VigiBase</i> do dnia 12 grudnia 2023 roku [58].	218
Tabela 82. Ogólny profil bezpieczeństwa w populacji ogólnej pacjentów z IgAN leczonych budezonidem o zmodyfikowanym uwalnianiu względem placebo – meta-analiza wyników badań <i>NefIgArd</i> i <i>NEFIGAN</i> , z dane z 9-miesięcznego okresu leczenia.	220
Tabela 83. Poszczególne zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia, występujące z częstością $\geq 5\%$ w grupie badanej, w populacji ogólnej pacjentów z IgAN leczonych budezonidem o zmodyfikowanym uwalnianiu względem placebo – meta-analiza wyników badań <i>NefIgArd</i> i <i>NEFIGAN</i> , z dane z 9-miesięcznego okresu leczenia.	223
Tabela 84. Metody przeprowadzenia i wyniki opracowań wtórnych (przeeglądów systematycznych), uwzględniających dane dotyczące zastosowania budezonidu o zmodyfikowanym uwalnianiu w populacji pacjentów z nefropatią IgA.	232
Tabela 85. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania o akronimie <i>NefIgArd</i> [1]-[18].	236
Tabela 86. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania o akronimie <i>NEFIGAN</i> [19]-[38].	236
Tabela 87. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania o akronimie <i>Manno</i> i wsp. 2009 [49].	237
Tabela 88. Ocena ryzyka błędu systematycznego zgodnie z wytycznymi <i>NICE</i> dla badań o priorytetowym znaczeniu, uwzględnionych w porównaniu pośrednim z opracowania [39]-[41], na podstawie danych z referencji [41].	238
Tabela 89. Ocena metodologii przeglądów systematycznych w skali <i>AMSTAR 2*</i> .	240
Tabela 90. Charakterystyka innych skal i kwestionariuszy stosowanych w badaniach klinicznych włączonych do niniejszego opracowania.	245
Tabela 91. Klasyfikacja doniesień naukowych*.	246
Tabela 92. Narzędzie <i>Cochrane Collaboration</i> do oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego [98].	246
Tabela 93. Opis arkusza do oceny badań prospektywnych jednoramiennych zgodnie z kryteriami <i>NICE</i> [103].	247
Tabela 94. Formularz oceny wiarygodności badań kliniczno-kontrolnych na podstawie <i>NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE</i> .	247
Tabela 95. Formularz do oceny metodologii przeglądów systematycznych w skali <i>AMSTAR 2*</i> [102].	248
Tabela 96. Formularz ekstrakcji danych z badań.	250

## Spis schematów

Schemat 1. Diagram selekcji opracowań wtórnych (zgodny z <i>PRISMA</i> ) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) budezonidu o zmodyfikowanym uwalnianiu (produkt leczniczy <i>Kinpeygo®</i> ), stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z IgAN, z wysokim ryzykiem progresji choroby.	141
--	-----

## Spis rysunków

Rysunek 1. Średnia procentowa zmiana szacunkowego wskaźnika przesączania kłębuszkowego (eGFR; ml/min na 1,73 m <sup>2</sup> ) w subpopulacji pacjentów z IgAN i wyjściowym UPCR $\geq 1,5$ g/g, leczonych budezonidem o zmodyfikowanym uwalnianiu w porównaniu z placebo [1].	53
Rysunek 2. Średnia bezwzględna zmiana szacunkowego wskaźnika filtracji kłębuszkowej (eGFR; ml/min na 1,73 m <sup>2</sup> ) w subpopulacji pacjentów z IgAN i wyjściowym UOCR $\geq 1,5$ g/g, leczonych budezonidem o zmodyfikowanym uwalnianiu w porównaniu z placebo, w czasie części A i B badania (do 24 miesięcy od randomizacji). Populacja <i>FAS</i> [3]. Pomarańczowa linia – placebo, niebieska linia – budezonid o zmodyfikowanym uwalnianiu.	64
Rysunek 3. Średnia % zmiana (SE) stosunku białka do kreatyniny w moczu (UPCR, g/g) w subpopulacji pacjentów z IgAN i UPCR $\geq 1,5$ g/g leczonych budezonidem o zmodyfikowanym uwalnianiu w porównaniu z placebo, w czasie części A i B badania (do 24 miesięcy od randomizacji) [2].	67
Rysunek 4. Porównanie charakterystyki wyjściowej badań rozpatrywanych pod kątem przeprowadzenia porównania pośredniego z budezonidem o zmodyfikowanym uwalnianiu, pod względem: wieku (age), płci (gender), eGFR, wskaźnika masy ciała (BMI), skurczowego ciśnienia krwi (SBP), rozkurczowego ciśnienia krwi (DBP), UPCR, UACR oraz proteinurii [39].	88

Rysunek 5. Sieć dla porównania pośredniego budezonidu o zmodyfikowanym uwalnianiu [TRF-BUD] z kortykosteroidami [CS] (lub terapią immunosupresyjną [IST]) w zakresie zmiany UPCR względem wartości wyjściowych, po 24 miesiącach terapii, w populacji pacjentów z IgAN [40].	91
Rysunek 6. Wykres przedstawiający wyniki meta-analizy sieciowej dla porównania budezonidu o zmodyfikowanym uwalnianiu (TRF) względem komparatorów (kortykosteroidów [CS] lub terapii immunosupresyjnej [IST]) w zakresie zmiany UPCR po 24 miesiącach terapii, w populacji pacjentów z IgAN (preferowany model efektów losowych) [40].	92
Rysunek 7. Sieć dla porównania pośredniego budezonidu o zmodyfikowanym uwalnianiu [TRF-BUD] z kortykosteroidami [CS] (lub terapią immunosupresyjną [IST]) oraz dapagliflozyną [DAPA] w zakresie zmiany eGFR względem wartości wyjściowych, po 24 miesiącach terapii, w populacji pacjentów z IgAN [40].	93
Rysunek 8. Wykres przedstawiający wyniki meta-analizy sieciowej dla porównania budezonidu o zmodyfikowanym uwalnianiu (TRF) względem komparatorów: kortykosteroidów [CS] lub terapii immunosupresyjnej [IST] oraz dapagliflozyny [DAPA] w zakresie zmiany eGFR po 24 miesiącach terapii, w populacji pacjentów z IgAN (model efektów losowych) [40].	94
Rysunek 9. Wykres przedstawiający wyniki meta-analizy sieciowej dla porównania budezonidu o zmodyfikowanym uwalnianiu (TRF) względem komparatorów (kortykosteroidów [CS] lub terapii immunosupresyjnej [IST]) w zakresie zmiany UPCR po 12 miesiącach terapii, w populacji pacjentów z IgAN (model efektów losowych) [40].	95
Rysunek 10. Wykres przedstawiający wyniki meta-analizy sieciowej dla porównania budezonidu o zmodyfikowanym uwalnianiu (TRF) względem komparatorów: kortykosteroidów [CS] lub terapii immunosupresyjnej [IST] oraz dapagliflozyny [DAPA] w zakresie zmiany eGFR po 12 miesiącach terapii, w populacji pacjentów z IgAN (model efektów losowych) [40].	95
Rysunek 11. Średnia procentowa zmiana stosunku białka do kreatyniny w moczu (UPCR, g/g) w populacji ogólnej pacjentów z IgAN leczonych budezonidem o zmodyfikowanym uwalnianiu w porównaniu z placebo [1].	163
Rysunek 12. Średnia procentowa zmiana stosunku albuminy do kreatyniny w moczu (UACR, g/g) w populacji ogólnej pacjentów z IgAN leczonych budezonidem o zmodyfikowanym uwalnianiu w porównaniu z placebo [1].	167
Rysunek 13. Średnia procentowa zmiana szacunkowego wskaźnika przesączania kłębuszkowego (eGFR; ml/min na 1,73 m <sup>2</sup> ) w populacji ogólnej pacjentów z IgAN leczonych budezonidem o zmodyfikowanym uwalnianiu w porównaniu z placebo [1].	168
Rysunek 14. Średnia bezwzględna zmiana szacunkowego wskaźnika filtracji kłębuszkowej (eGFR; ml/min na 1,73 m <sup>2</sup> ) w populacji ogólnej pacjentów z IgAN leczonych budezonidem o zmodyfikowanym uwalnianiu w porównaniu z placebo, w czasie części A i B badania (do 24 miesięcy od randomizacji). Populacja FAS [3].	174
Rysunek 15. Średnia procentowa zmiana stosunku białka do kreatyniny w moczu (UPCR, g/g) w populacji ogólnej pacjentów z IgAN leczonych budezonidem o zmodyfikowanym uwalnianiu w porównaniu z placebo, w czasie części A i B badania (do 24 miesięcy od randomizacji). Populacja FAS [3].	180
Rysunek 16. Sieć dla porównania pośredniego budezonidu o zmodyfikowanym uwalnianiu [nefecon] z kortykosteroidami [CS] (lub terapią immunosupresyjną [IST]) oraz CS i mykofenolanem mofetylu [MMF] w zakresie zmiany UPCR względem wartości wyjściowych, po 12 miesiącach terapii, w populacji pacjentów z IgAN [39] (uwzględnione wstępne wyniki badania NefIgArd).	185
Rysunek 17. Sieć dla porównania pośredniego budezonidu o zmodyfikowanym uwalnianiu [nefecon] z kortykosteroidami [CS] (lub terapią immunosupresyjną [IST]), CS i mykofenolanem mofetylu [MMF] oraz dapagliflozyną [DAPA] w zakresie zmiany UPCR względem wartości wyjściowych, po 12 miesiącach terapii, w populacji pacjentów z IgAN [39] (uwzględnione wstępne wyniki badania NefIgArd).	186
Rysunek 18. (A) Zmiana wartości stosunku białka do kreatyniny w moczu (UPCR) w porównaniu z wartością wyjściową u pacjentów otrzymujących placebo lub budezonid o zmodyfikowanym uwalnianiu (łącznie 16 mg/dobę i 8 mg/dobę, 16 mg/dobę i 8 mg/dobę) przez 9 miesięcy w analizie częściowej (główny punkt końcowy). (B) Bezwzględna średnia zmiana UPCR w porównaniu z wartością wyjściową u pacjentów otrzymujących budezonid o zmodyfikowanym uwalnianiu w dawce 16 mg/dobę lub 8 mg/dobę lub placebo w 9-miesięcznej fazie leczenia i 3-miesięcznej fazie obserwacji, w populacji pacjentów z IgAN [19].	193
Rysunek 19. (A) Zmiana wartości szacunkowego wskaźnika przesączania kłębuszkowego eGFR obliczonego z równania CKD-EPI w porównaniu z wartością wyjściową u pacjentów otrzymujących placebo lub budezonid o zmodyfikowanym uwalnianiu (łącznie 16 mg/dobę i 8 mg/dobę, 16 mg/dobę i 8 mg/dobę) przez 9 miesięcy. (B) Bezwzględna średnia zmiana wartości eGFR CKD-EPI w porównaniu z wartością wyjściową u pacjentów otrzymujących budezonid o zmodyfikowanym uwalnianiu w dawce 16 mg/dobę,	



8 mg/dobę lub placebo w 9-miesięcznej fazie leczenia i 3-miesięcznej fazie obserwacji, w populacji pacjentów z IgAN. CKD-EPI-Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration. ....	199
Rysunek 20. Wykres przedstawiający meta-analizę wyników badań NefIgArd i NEFIGAN dla porównania budezonidu o zmodyfikowanym uwalnianiu w dawce 16 mg/dobę względem placebo, w populacji ogólnej pacjentów z IgAN, z zakresu ryzyka wystąpienia jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia (TEAE) [model efektów losowych]. ....	221
Rysunek 21. Wykres przedstawiający meta-analizę wyników badań NefIgArd i NEFIGAN dla porównania budezonidu o zmodyfikowanym uwalnianiu w dawce 16 mg/dobe względem placebo, w populacji ogólnej pacjentów z IgAN, z zakresu ryzyka wystąpienia jakichkolwiek ciężkich zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia [model efektów stałych]. ....	222
Rysunek 22. Wykres przedstawiający meta-analizę wyników badań NefIgArd i NEFIGAN dla porównania budezonidu o zmodyfikowanym uwalnianiu w dawce 16 mg/dobe względem placebo, w populacji ogólnej pacjentów z IgAN, z zakresu ryzyka wystąpienia zgonu. ....	222
Rysunek 23. Wykres przedstawiający meta-analizę wyników badań NefIgArd i NEFIGAN dla porównania budezonidu o zmodyfikowanym uwalnianiu w dawce 16 mg/dobe względem placebo, w populacji ogólnej pacjentów z IgAN, z zakresu ryzyka przerwania terapii z powodu zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia [model efektów stałych]. ....	223
Rysunek 24. Wykres przedstawiający meta-analizę wyników badań NefIgArd i NEFIGAN dla porównania budezonidu o zmodyfikowanym uwalnianiu w dawce 16 mg/dobę względem placebo, w populacji ogólnej pacjentów IgAN, z zakresu ryzyka wystąpienia obrzęku obwodowego [model efektów stałych]. ....	226
Rysunek 25. Wykres przedstawiający meta-analizę wyników badań NefIgArd i NEFIGAN dla porównania budezonidu o zmodyfikowanym uwalnianiu w dawce 16 mg/dobę względem placebo, w populacji ogólnej pacjentów IgAN, z zakresu ryzyka wystąpienia nadciśnienia [model efektów stałych]. ....	226
Rysunek 26. Wykres przedstawiający meta-analizę wyników badań NefIgArd i NEFIGAN dla porównania budezonidu o zmodyfikowanym uwalnianiu w dawce 16 mg/dobę względem placebo, w populacji ogólnej pacjentów z IgAN, z zakresu ryzyka wystąpienia skurczów mięśni [model efektów stałych]. ....	227
Rysunek 27. Wykres przedstawiający meta-analizę wyników badań NefIgArd i NEFIGAN dla porównania budezonidu o zmodyfikowanym uwalnianiu w dawce 16 mg/dobe względem placebo, w populacji ogólnej pacjentów z IgAN, z zakresu ryzyka wystąpienia trądziku [model efektów stałych]. ....	227
Rysunek 28. Wykres przedstawiający meta-analizę wyników badań NefIgArd i NEFIGAN dla porównania budezonidu o zmodyfikowanym uwalnianiu w dawce 16 mg/dobe względem placebo, w populacji ogólnej pacjentów z IgAN, z zakresu ryzyka wystąpienia bólu głowy [model efektów stałych]. ....	228
Rysunek 29. Wykres przedstawiający meta-analizę wyników badań NefIgArd i NEFIGAN dla porównania budezonidu o zmodyfikowanym uwalnianiu w dawce 16 mg/dobe względem placebo, w populacji ogólnej pacjentów z IgAN, z zakresu ryzyka wystąpienia zapalenia nosogardzieli [model efektów stałych]. ....	228
Rysunek 30. Wykres przedstawiający meta-analizę wyników badań NefIgArd i NEFIGAN dla porównania budezonidu o zmodyfikowanym uwalnianiu w dawce 16 mg/dobe względem placebo, w populacji ogólnej pacjentów z IgAN, z zakresu ryzyka wystąpienia niestrawności [model efektów stałych]. ....	229
Rysunek 31. Wykres przedstawiający meta-analizę wyników badań NefIgArd i NEFIGAN dla porównania budezonidu o zmodyfikowanym uwalnianiu w dawce 16 mg/dobe względem placebo, w populacji ogólnej pacjentów z IgAN, z zakresu ryzyka wystąpienia bólu stawów [model efektów stałych]. ....	229
Rysunek 32. Wykres przedstawiający meta-analizę wyników badań NefIgArd i NEFIGAN dla porównania budezonidu o zmodyfikowanym uwalnianiu w dawce 16 mg/dobe względem placebo, w populacji ogólnej pacjentów z IgAN, z zakresu ryzyka wystąpienia infekcji górnych dróg oddechowych [model efektów stałych]. ....	230
Rysunek 33. Wykres przedstawiający meta-analizę wyników badań NefIgArd i NEFIGAN dla porównania budezonidu o zmodyfikowanym uwalnianiu w dawce 16 mg/dobe względem placebo, w populacji ogólnej pacjentów z IgAN, z zakresu ryzyka wystąpienia bezsenności [model efektów stałych]. ....	230
Rysunek 34. Wykres przedstawiający meta-analizę wyników badań NefIgArd i NEFIGAN dla porównania budezonidu o zmodyfikowanym uwalnianiu w dawce 16 mg/dobe względem placebo, w populacji ogólnej pacjentów z IgAN, z zakresu ryzyka wystąpienia zmęczenia [model efektów stałych]. ....	231

Rysunek 35. Wykres przedstawiający meta-analizę wyników badań NefIgArd i NEFIGAN dla porównania budezonidu o zmodyfikowanym uwalnianiu w dawce 16 mg/dobe względem placebo, w populacji ogólnej pacjentów z IgAN, z zakresu ryzyka wystąpienia wzrostu masy ciała [model efektów stałych]. ..... 231

## 15. ANEKS

### 15.1. PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH

Przeprowadzono przeszukanie medycznych baz danych odnośnie efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Kinpeygo® (budezonid o zmodyfikowanym uwalnianiu) stosowanego 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.

Przeszukanie baz danych przeprowadzono, zgodnie z wytycznymi AOTMiT [95] oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z 24 października 2023 roku w sprawie minimalnych wymagań [99]. W procesie przeszukiwania wybranych medycznych baz danych użyto słów kluczowych pogrupowanych w zależności od obszaru znaczeniowego. W strategii wyszukiwania wykorzystano synonimy zawarte w MeSH (ang. *Medical Subject Reading*) oraz Emtree (ang. *Elsevier's Life Science Thesaurus*). W trakcie wyszukiwania wykorzystano połączenia słów kluczowych utworzone przy użyciu operatorów logicznych AND oraz OR (operatory logiki Boole'a) oraz uwzględniono filtry. Strategia wyszukiwania została zaprojektowana iteracyjnie, w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii. Wyszukiwaniem zajmowały się równolegle dwie osoby (■■■■■■■■■■), ostateczna strategia była tworzona na drodze konsensusu między nimi (w razie niezgodności korzystano z pomocy osoby trzeciej – ■■■■■■). Stopień zgodności między analitykami wyniósł około 99%. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach 17-18 grudnia 2023 roku, a przedział czasowy objęty wyszukiwaniem nie był ograniczony.

W pierwszej kolejności poszukiwano istniejących już, niezależnych raportów oceny technologii medycznych (raportów HTA) oraz przeglądów systematycznych w bazach: *Medline*, *Embase*, *Centre for Reviews and Dissemination* oraz w *Cochrane Library*. Następnie poszukiwano badań pierwotnych w bazach: *Medline*, *Embase* oraz w *Cochrane Library*. Doniesień naukowych (badań pierwotnych i opracowań (badań) wtórnych) szukano także w innych, niż *Medline*, *Embase* i *Cochrane Library*, naukowych bazach danych. Dodatkowo, pierwotnych badań klinicznych poszukiwano również w referencjach odnalezionych opracowań.

#### 15.1.1. STRATEGIA WYSZUKIWANIA OPACOWAŃ WTÓRNYCH ORAZ PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH

Przeszukano podstawowe naukowe bazy danych (*Medline* – dostęp przez *PubMed*, *Embase*, *Cochrane Database of Systematic Reviews*, *Database of Abstracts of Reviews of Effects*, *Health Technology Assessment Database* oraz *Cochrane Central Register of Controlled Trials*) w celu odnalezienia



opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych dotyczących budezonidu o zmodyfikowanym uwalnianiu (produkt leczniczy Kinpeygo®) stosowanego 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.

W tabeli poniżej przedstawiono słowa kluczowe wykorzystane przy przeszukaniu głównych medycznych baz danych: *Medline, Embase, Cochrane Library*, w celu zidentyfikowania opracowań (badań) wtórnych (przebiegów systematycznych, meta-analiz, raportów HTA) oraz pierwotnych badań klinicznych.

W strategii wyszukiwania nie uwzględniono słów kluczowych dotyczących wieku pacjentów czy nasilenia UPCR - badania odpowiadające założeniom dla wnioskowanej populacji i interwencji wyodrębniano na etapie selekcji zidentyfikowanych publikacji. Podczas szerokiego wyszukiwania badań dla budezonidu o zmodyfikowanym uwalnianiu zrezygnowano również z limitów związanych z rodzajem badań, komparatora i punktów końcowych.

**Tabela 37. Słowa kluczowe wykorzystane podczas przeszukania medycznych baz danych w odniesieniu do opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych dla zastosowania produktu leczniczego Kinpeygo® (budezonid o zmodyfikowanym uwalnianiu) w analizowanym wskazaniu.**

Słowa kluczowe	
<b>Problem zdrowotny (populacja)</b>	<i>Immunoglobulin A Nephropathy OR IgA Nephropathy OR IgAN OR IGA Glomerulonephritis OR IGA Type Nephritis OR Glomerulonephritides IGA OR Berger's Disease OR Bergers Disease OR Berger Disease</i>
<b>AND</b>	
<b>Interwencja wnioskowana: – budezonid o zmodyfikowanym uwalnianiu (produkt leczniczy Kinpeygo®)</b>	<i>Budesonide OR Kinpeygo OR Tarpeyo OR nefecon</i>
<b>AND</b>	
<b>Interwencja opcjonalna (komparatory) –najlepsza opieka wspomagająca (bez zastosowania budezonidu)</b>	<i>Nie stosowano ograniczeń do komparatora, badania uwzględniające odpowiednie porównania wyodrębniano na etapie selekcji zidentyfikowanych publikacji</i>
<b>AND</b>	
<b>Punkty końcowe</b>	<i>Nie stosowano ograniczeń w odniesieniu do punktów końcowych – pozwala to na wyszukanie w bazach informacji medycznej danych o możliwie wszystkich działaniach niepożądanych (ciężkich, rzadkich oraz takich, których nie sposób przewidzieć przed przeprowadzeniem analizy). Podobnie nie zawężano wyszukiwania do efektywności eksperymentalnej oraz efektywności klinicznej.</i>
<b>AND</b>	
<b>Metodyka - opracowania (badania) wtórne i badania pierwotne</b>	<i>baza Embase: AND [embase]/lim NOT [medline]/lim W przeszukiwanych bazach, z uwagi na niewielką liczbę wyników nie stosowano filtrów odnoszących się do opracowań wtórnych i badań pierwotnych.</i>
<b>AND</b>	
<b>Język</b>	<i>English, Polish</i>

Strategia i wyniki wyszukiwania zostały zaprezentowane poniżej.

**Tabela 38. Strategia i wyniki wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych dla budezonidu o zmodyfikowanym uwalnianiu stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z nefropatią IgA: PubMed, Embase oraz Cochrane (17.12.2023 roku).**

Zapytanie	Słowa kluczowe/deskryptory	Wynik		
		PubMed <sup>1</sup>	Embase <sup>2</sup> &	Cochrane <sup>3#</sup>
<b>Populacja</b>				
#1	<i>Immunoglobulin A Nephropathy OR IgA Nephropathy OR IgAN<sup>1,3</sup></i> <i>immunoglobulin AND a AND nephropathy OR (iga AND nephropathy) OR IgAN<sup>2</sup></i>	11 885	25 162	930
#2	<i>IGA Glomerulonephritis OR IGA Type Nephritis OR Glomerulonephritides IGA<sup>1,3</sup></i> <i>iga AND glomerulonephritis OR (iga AND type AND nephritis) OR (glomerulonephritides AND IGA)<sup>2</sup></i>	10 113	7 881	482
#3	<i>Berger's Disease OR Bergers Disease OR Berger Disease<sup>1,3</sup></i> <i>berger AND s AND disease OR (bergers AND disease) OR (berger AND disease)<sup>2</sup></i>	18 840	17 613	1201
#4	#1 OR #2 OR #3	20 786	43 946	2183
<b>Interwencja</b>				
#5	<i>Budesonide OR Kinpeygo OR Tarpeyo OR nefecon<sup>1,2,3</sup></i>	7 361	28 574	5 605
<b>Interwencja + populacja – szerokie wyszukiwania</b>				
#6	#4 AND #5	66	244	<b>67</b>
#7	#6 <sup>^</sup>	<b>62</b>	<b>106*</b>	-

# baza Cochrane: Word variations have been searched.

\*AND [embase]/lim NOT [medline]/lim

<sup>^</sup>języki: English, Polish

<sup>&</sup> ostatnie przeszukanie: 18.12.2023

**Podsumowanie:** W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania opracowań wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych, a następnie selekcji odnalezionych publikacji na podstawie tytułów, abstraktów oraz pełnych tekstów zidentyfikowano dwa randomizowane badania kliniczne NefIgArd [1]-[18] oraz NEFIGAN [19]-[38], w których porównywano zastosowanie budezonidu o zmodyfikowanym uwalnianiu z placebo, w populacji dorosłych pacjentów z IgAN i wysokim ryzykiem progresji choroby. Zidentyfikowano także przeglądy systematyczne [50]-[52] spełniające kryteria włączenia do analizy.

### 15.1.2. STRATEGIA WYSZUKIWANIA OPACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH ORAZ PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH W INNYCH, DODATKOWYCH BAZACH

Przeprowadzono przeszukiwanie dodatkowych naukowych baz danych (innych niż *Medline*, *Embase* i *Cochrane*) w celu odnalezienia opracowań (badań) wtórnych oraz badań pierwotnych dotyczących budezonidu o zmodyfikowanym uwalnianiu (produkt leczniczy Kinpeygo®, kapsułki twarde) 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. Ponadto, przeszukano

medyczne serwisy internetowe w celu odnalezienia doniesień i streszczeń pochodzących z konferencji naukowych, towarzystw takich jak: *American Society of Nephrology* oraz *European Renal Association*, a także rejestry badań klinicznych.

Strategia i wyniki wyszukiwania w dodatkowych bazach zostały zaprezentowane poniżej.

**Tabela 39. Strategia i wyniki wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych, pierwotnych badań klinicznych oraz komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Kinpeygo® (budezonid o zmodyfikowanym uwalnianiu) w analizowanym wskazaniu, w innych bazach danych (data ostatniego wyszukiwania: 17.12.2023 roku).**

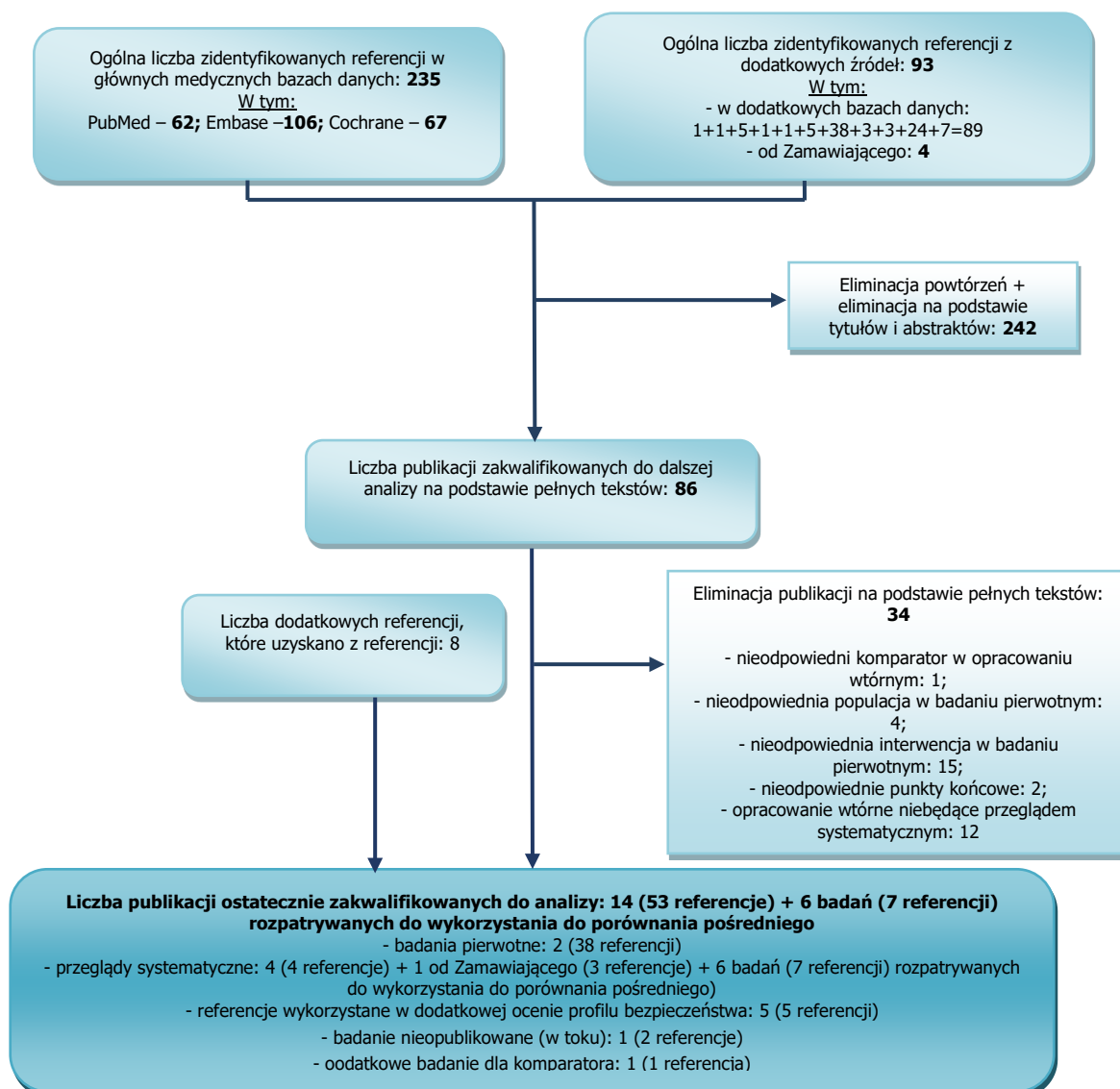
Baza	Zapytanie	Słowa kluczowe	Wynik
<b>Opracowania (badania) wtórne</b>			
Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)	#1	<i>Budesonide AND nephropathy</i>	<b>1</b>
Centre for Reviews and Dissemination (CRD)	#1	<i>Budesonide AND nephropathy</i>	<b>0</b>
European Medicines Agency (EMA)	#1	<i>Budesonide AND nephropathy</i>	<b>1</b>
Food and Drug Administration (FDA)	#1	<i>Budesonide AND nephropathy</i>	<b>5</b>
Health Canada (HC)	#1	<i>Budesonide AND nephropathy</i>	<b>0</b>
International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA)	#1	<i>Budesonide AND nephropathy</i>	<b>0</b>
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)	#1	<i>Budesonide AND nephropathy</i>	<b>0</b>
National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)	#1	<i>Budesonide AND nephropathy</i>	<b>1</b>
National Institute for Health Research Health Technology Assessment Programme (NIHR HTA)	#1	<i>Budesonide AND nephropathy</i>	<b>0</b>
Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb	#1	<i>Budesonide</i>	<b>1 (capsules)</b>
The Swedish Council on Health Technology Assessment (SBU)	#1	<i>Budesonide AND nephropathy</i>	<b>0</b>
The Uppsala Monitoring Centre	#1	<i>Budesonide</i>	<b>5</b>
Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLWMiPB)	#1	<i>Budezonid</i>	<b>0</b>
	#2	<i>Kinpeygo</i>	<b>0</b>
<b>Badania pierwotne</b>			
Trip Database	#1	<i>Budesonide AND nephropathy</i>	<b>38</b>
U.S. National of Health; <a href="http://www.clinicaltrials.gov">www.clinicaltrials.gov</a>	#1	<i>Budesonide AND nephropathy</i>	<b>3</b>
EU Clinical Trials Register ; <a href="http://www.clinicaltrialsregister.eu">www.clinicaltrialsregister.eu</a>	#1	<i>Budesonide AND nephropathy</i>	<b>3</b>
American Society of Nephrology ; <a href="https://www.asn-online.org/">https://www.asn-online.org/</a>	#1	<i>Budesonide AND nephropathy</i>	<b>24</b>
European Renal Association ; <a href="https://www.era-online.org/">https://www.era-online.org/</a>	#1	<i>Budesonide AND nephropathy</i>	<b>7</b>

**Podsumowanie:** W wyniku przeszukania dodatkowych baz danych odnaleziono publikacje kwalifikujące się do uwzględnienia w ramach niniejszej analizy klinicznej.

### **15.1.3. WYNIKI PRZEGLĄDU MEDYCZNYCH BAZ DANYCH (DIAGRAMY PRISMA)**

W wyniku przeszukiwania baz informacji medycznej odnaleziono łącznie kilkaset publikacji (w tym głównie powtarzające się tytuły tych samych opracowań (badań) wtórnych/ pierwotnych badań klinicznych w poszczególnych bazach danych) przeanalizowanych pod kątem zawarcia danych dotyczących efektywności klinicznej budezonidu o zmodyfikowanym uwalnianiu stosowanego w rozpatrywanej populacji pacjentów z nefropatią IgA. Poniżej przedstawiono schemat (diagram zgodny z zaleceniami PRISMA) wyszukiwania w trzech podstawowych bazach danych medycznych (*Medline* – dostęp przez *PubMed*, *Embase* i *Cochrane*), w których zawierają się także publikacje odnalezione w pozostałych medycznych bazach danych (zwykle powtarzające się tytuły tych samych badań klinicznych/ opracowań (badań) wtórnych).

Diagram PRISMA dotyczący wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych i badań pierwotnych w 3 głównych bazach oraz w bazach dodatkowych dla budezonidu o zmodyfikowanym uwalnianiu



**Schemat 1. Diagram selekcji opracowań wtórnych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) budezonidu o zmodyfikowanym uwalnianiu (produkt leczniczy Kinpeygo®), stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z IgAN, z wysokim ryzykiem progresji choroby.**

Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów oraz abstraktów odnalezionych opracowań (badań) wtórnych, odrzucono nieprzydatne pod względem tematycznym oraz powtarzające się referencje. W wyniku wyszukiwania odnaleziono:

- 1 randomizowane badanie kliniczne III fazy o akronimie NefIgArd [1]-[18], uwzględniające porównanie budezonidu o zmodyfikowanym uwalnianiu względem placebo, w populacji dorosłych pacjentów z IgAN i wysokim ryzykiem progresji choroby, w tym w subpopulacji z UPCR wynoszącym  $\geq 1,5$  g/gram;
- 1 dodatkowe randomizowane badanie kliniczne II fazy o akronimie NEFIGAN [19]-[38],

uwzględniające porównanie budezonidu o zmodyfikowanym uwalnianiu względem placebo, w populacji dorosłych pacjentów z IgAN i wysokim ryzykiem progresji choroby;

- 5 opracowań wtórnych, w tym:
  - przegląd systematyczny z porównaniem pośrednim uzyskany od Zamawiającego [39]-[41] (porównanie budezonidu względem glikokortykosteroidów i dapagliflozyny) + 6 badań rozpatrywanych pod kątem wykorzystania do porównania pośredniego [42]-[48];
  - 3 przeglądy systematyczne bez meta-analizy: Liao i wsp. 2022 [50], Zhang i wsp. 2018 [51], Doumas i wsp. 2023 [53];
  - 1 przegląd systematyczny z meta-analizą: Natale i wsp. 2020 [52];
- 1 randomizowane badanie kliniczne uwzględniające zastosowanie glikokortykosteroidów (GKS) w schemacie stosowanym w Polsce - Manno i wsp. 2009 [49];
- 5 referencji uwzględnionych w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa budezonidu o zmodyfikowanym uwalnianiu, w tym:
  - charakterystykę produktu leczniczego (ChPL) Kinpeygo® [54];
  - streszczenie Europejskiego Publicznego Sprawozdania Oceniającego (EPAR) [55];
  - Plan Zarządzania Ryzykiem produktu leczniczego (ChPL) Kinpeygo® [56];
  - ulotkę informacyjnej dla produktu leczniczego Tarpeyo® zamieszczonej na stronie agencji FDA [57];
  - dane ze strony *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb* [58];
- 1 badanie nieopublikowane (w toku) Nefigard-OLE [59]-[60].

## 15.2. TABELARYCZNE ZESTAWIENIE PUBLIKACJI WYKLUCZONYCH Z ANALIZY KLINICZNEJ

W tabeli poniżej przedstawiono publikacje wykluczone po analizie pełnej treści artykułów.

Tabela 40. Przyczyny wykluczenia publikacji z analizy klinicznej w oparciu o pełne teksty.

Przyczyna wykluczenia publikacji z analizy klinicznej zgodnie ze schematem PICOS		Referencje
<b>Wykluczone opracowania wtórne</b>		
<b>P (populacja)</b>		-
<b>I (interwencja)</b>		-
<b>C (komparator)</b>	<b>Porównanie pośrednie z dopasowaniem populacji (MAIC) z nieodpowiednim komparatorem (sparesntanem)</b>	[81]
<b>O (punkty końcowe)</b>		-
<b>S (rodzaj badania)</b>	<b>Opracowanie wtórne nieoparte na przeglądzie systematycznym</b>	[61], [62], [63], [64], [65], [66], [67], [68], [69], [70], [71], [72]
<b>Wykluczone badania pierwotne</b>		
<b>P (populacja)</b>	<b>Pacjent/pacjenci pediatryczny</b>	[73], [74], [75], [76]
<b>I (interwencja)</b>	<b>Nieodpowiednie dawkowanie i/lub schemat stosowania budezonidu</b>	[77], [78], [79], [80], [82], [83], [84], [85], [87], [88], [89], [91], [92], [93]
	<b>Brak danych na temat dawkowania budezonidu (<i>enteric budesonide</i>)</b>	[90]
<b>C (komparator)</b>		-
<b>O (punkty końcowe)</b>	<b>Zapowiedź rejestru – brak wyników z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa</b>	[86]
	<b>Brak wyników pierwotnych, omówienia wyników z innych referencji</b>	[94]
<b>S (rodzaj badania)</b>		-

## 15.3. CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL) Kinpeygo® (budezonid o zmodyfikowanym uwalnianiu) została szczegółowo przedstawiona w Analizie Problemu Decyzyjnego (APD) opracowanej przez Centrum HTA Sp. z o.o. [100].

## 15.4. CHARAKTERYSTYKI BADAŃ KLINICZNYCH WŁĄCZONYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ (ANG. CRITICAL APPRAISAL) ORAZ CHARAKTERYSTYKI WYJŚCIOWE POPULACJI PACJENTÓW BIORĄCYCH UDZIAŁ W TYCH BADANIACH

Tabela 41. Charakterystyka badań pierwotnych dotyczących zastosowania budezonidu o zmodyfikowanym uwalnianiu w leczeniu dorosłych pacjentów z nefropatią IgA i wysokim ryzykiem progresji choroby.

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie ukończyły badania	Oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
<b>Badanie o akronimie NefIgArd [1]- [18]</b>	<p>Badanie III fazy, randomizowane, wieloośrodkowe (112 ośrodków w 20 krajach, w tym Polsce), z podwójnym zamaskowaniem, z grupami równoległymi, typu IIA<sup>^</sup> (rodzaj testowanej hipotezy: <i>superiority</i>).</p> <p>Badanie opublikowane.</p> <p>Czas trwania badania – rekrutacja pacjentów: faza przesiewowa i randomizacja od września 2018 do stycznia 2021 roku; część A badania – do października 2020 roku; część B – końcowa analiza – do lutego 2023 roku.</p> <p>Sponsor: Calliditas Therapeutics AB.</p>	<p>Dorośli pacjenci z nefropatią IgA i wysokim ryzykiem progresji choroby, ze stosunkiem stężenia białka do kreatyniny w moczu (UPCR) wynoszącym <math>\geq 0,8</math> g/gram lub proteinurią <math>\geq 1</math> g/24 godz; w tym subpopulacja z UPCR wynoszącym <math>\geq 1,5</math> g/gram.</p> <p><b>Część A badania:</b> <u>Grupa badana:</u> Budezonid (Nefecon), w postaci kapsulek twardych o zmodyfikowanym uwalnianiu w dawce 16 mg/dobę przez 9 miesięcy, następnie dawka była stopniowo obniżana w ciągu 2 tygodni, aż do zaprzestania leczenia, N=153 (w tym subpopulacja z UPCR <math>\geq 1,5</math> g/g, N=182)</p> <p><u>Grupa kontrolna:</u> placebo, N=182 w tym subpopulacja z UPCR <math>\geq 1,5</math> g/g, N=71).</p>	<p>Badanie składało się z dwóch części:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- części A, obejmującej 15-35 dniową fazę przesiewową, 9-miesięczny okres leczenia po randomizacji i 3-miesięczny okres obserwacji po zakończeniu leczenia;</li> <li>- części B, która stanowiła dodatkowy, 12-miesięczny okres dodatkowej obserwacji, w celu oceny trwałości efektu terapii, po jej zakończeniu.</li> </ul>	<p><b>Część A (w momencie, gdy 201 pacjentów ukończyło 9-miesięczny okres leczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- w grupie badanej, 2 pacjentów zostało zrandomizowanych omyłkowo, i zostało wykluczonych z analizy skuteczności w populacji FAS;</li> <li>- z 97 pacjentów uwzględnionych w populacji FAS, 12 przerwało udział w badaniu, w tym: 8 z powodu zdarzeń niepożądanych, 3 wycofało zgodę na udział w badaniu, 1 z powodu ciąży.</li> </ul> <p>Ogółem w grupie badanej 92 pacjentów ukończyło część A, a 85 ukończyło część A zgodnie z planem.</p>	<p><b>Część A badania</b></p> <p><u>Pierwszorzędowy punkt końcowy</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- zmiana UPCR po 9 miesiącach;</li> </ul> <p><u>Drugorzędowe punkty końcowe</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- zmiana szacunkowego wskaźnika filtracji kłębuszkowej (eGFR) po 9 i 12 miesiącach;</li> <li>- zmiana UPCR po 12 miesiącach;</li> <li>- roczne obniżenie eGFR;</li> <li>- zmiana UACR;</li> <li>- profil bezpieczeństwa.</li> </ul> <p><b>Część B badania</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- średni ważony czasowo eGFR w ciągu 2 lat, z eGFR obliczonym przez laboratorium centralne</li> </ul>	<p><b>Część A badania</b></p> <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Aby zakwalifikować się do udziału w badaniu, pacjenci musieli podczas badania przesiewowego spełnić wszystkie poniższe kryteria włączenia:</li> <li>- osoby płci żeńskiej lub męskiej w wieku <math>\geq 18</math> lat;</li> <li>- zdiagnozowana nefropatia IgA po weryfikacji biopsyjnej w ciągu ostatnich 10 lat;</li> <li>- leczenie stałą dawką inhibitorów układu renina-angiotensyna (RAS) (ACEi lub ARB) w maksymalnej dozwolonej dawce lub maksymalnej tolerowanej dawce zgodnie z Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) z 2012 roku, na 3 miesiące przed randomizacją. W tym przypadku stabilną dawkę zdefiniowano jako dawki mieszczące się w granicach 25% dawki przy randomizacji.</li> </ul> <p>Pacjenci przyjmujący stałą dawkę inhibitora RAS (ACE i/lub ARB) poniżej maksymalnej dozwolonej dawki lub maksymalnej tolerowanej dawki zgodnie z wytycznymi KDIGO z 2012 r. byli dopuszczeni do badania, jeśli próba osiągnięcia maksymalnej dozwolonej</p>



Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie ukończyły badania	Oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego: niskie.	<p><b>Cześć B:</b> Utrzymanie zamaskowania, ale brak aktywnej terapii – tylko obserwacja wyników leczenia z części A.</p> <p>Jednocześnie przez cały czas trwania badania wszyscy pacjenci mogli stosować zoptymalizowaną terapię wspomagającą, obejmującą maksymalne lub dostępne dawki inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACEi) lub blokerów receptora dla angiotensyny II (ARB), z wyjątkiem steroidów.</p>		<p>- grupa kontrolna: ze 102 pacjentów, 2 wykluczono z analizy bezpieczeństwa, a 7 przerwało udział w badaniu, w tym: 1 z powodu zdarzeń niepożądanych, 2 wycofało zgodę na udział w badaniu, 4 z innych przyczyn; - 92 pacjentów ukończyło część A, a 94 pacjentów 85 ukończyło część A zgodnie z planem.</p> <p>W analizie bezpieczeństwa z części A uwzględniono 150 pacjentów z grupy badanej i 144 z grupy kontrolnej.</p> <p>Cześć B: <u>Z grupy badanej</u> 175 (96%) zrandomizowanych pacjentów rozpoczęło uczestnictwo w części B, a 161 (88%) ukończyło okres obserwacji; 24 (13%) chorych</p>	<p>w każdym punkcie czasowym.</p> <p>Ponadto: - roczne obniżenie eGFR; - złożony punkt końcowy obejmujący czas od randomizacji do 30% redukcji eGFR lub potwierdzonej niewydolności nerek; - zmiana UPCR; - zmiana UACR; - odsetek pacjentów z mikrohematurią; - zmiana eGFR pomiędzy 12 a 24 miesiącem od randomizacji; - odsetek pacjentów, którzy otrzymali leczenie ratunkowe; - czas do zastosowania leczenia ratunkowego; - ocena jakości życia związanej ze zdrowiem; - profil bezpieczeństwa.</p>	<p>dawki lub maksymalnej tolerowanej dawki nie powiodła się, gdy została przeprowadzona lub jeżeli Badacz uznał taką próbę za niebezpieczną dla pacjenta; Uwaga: zgodnie z wytycznymi KDIGO z 2012 r. zalecono, aby pacjenci osiągnęli docelowe skurczowe ciśnienie krwi &lt;125 mmHg i docelowe rozkurczowe ciśnienie krwi &lt;75 mmHg; - chęć i możliwość wyrażenia pisemnej świadomej zgody na udział w badaniu.</p> <p>Ponadto przed randomizacją do badania pacjenci musieli spełnić następujące kryteria włączenia: - białkomoczą na podstawie 2 kolejnych pomiarów (24-godzinna próbka moczu) po świadomej zgodzie, w odstępie co najmniej 2 tygodni i obliczonych przez laboratorium centralne. Obie próbki tego samego parametru musiały wykazywać jedną z poniższych cech: -- białkomoczą <math>\geq 1</math> g/dobę (<math>\geq 1000</math> mg/dobę) w 2 kolejnych pomiarach, lub stosunek białka do kreatyniny w moczu (UPCR) <math>\geq 0,8</math> g/g (<math>\geq 90</math> mg/mmol) w 2 kolejnych pomiarach; I -- szacunkowy współczynnik filtracji kłębuszkowej (eGFR) <math>\geq 35</math> ml/min/1,73 m<sup>2</sup> i <math>\geq 90</math> ml/min/1,73 m<sup>2</sup> przy użyciu wzoru Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI), potwierdzony przez laboratorium centralne podczas wizyty 1. lub 3. wizyty. - pisemna, świadoma zgoda na udział w badaniu.</p>

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie ukończyły badania	Oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
				<p>przerwało udział w badaniu, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 7 (4%) przed 9 miesiącem;</li> <li>- 17 (9%) po 9 miesiącach;</li> </ul> <p>Przyczynami przerwania terapii były:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- wycofanie zgody na udział w badaniu u 10 (5%) pacjentów;</li> <li>- utrata z okresu obserwacji u 5 (3%) pacjentów;</li> <li>- dializa u 1 (1%) pacjenta;</li> <li>- zgon w przypadku 2 (1%) pacjentów;</li> <li>- inna przyczyny u 6 (3%) pacjentów.</li> </ul> <p><u>Z grupy kontrolnej</u> 174 (96%) zrandomizowanych pacjentów rozpoczęło uczestnictwo w części B, a 165 (91%) ukończyło okres obserwacji; 19 (10%) chorych przerwało udział w badaniu, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 6 (3%) przed 9 miesiącem;</li> </ul>		<p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- choroby ogólnoustrojowe, które mogą powodować mezangialne odkładanie IgA, w tym między innymi płamica Schönleina Henocha, toczzeń rumieniowaty układowy, opryszczkowe zapalenie skóry i zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa;</li> <li>- pacjenci, którzy przeszli przeszczep nerki;</li> <li>- pacjenci z innymi glomerulopatiami (np. glomerulopatią C3 i/lub nefropatią cukrzycową) oraz zespołem nerczycowym (tj. białkomoczem &gt;3,5 g/d i albuminą w surowicy &lt;3,0 g/dl, z obrzękiem lub bez);</li> <li>- pacjenci z ostrą, przewlekłą lub utajoną chorobą zakaźną, w tym zapaleniem wątroby, gruźlicą, ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV) i przewlekłymi zakażeniami dróg moczowych;</li> <li>- pacjenci z marskością wątroby, zgodnie z oceną Badacza;</li> <li>- pacjenci ze słabo kontrolowaną cukrzycą typu 1 lub typu 2 (definiowaną jako hemoglobina glikowana [HbA1c] &gt; 8% [64 mmol/mol]);</li> <li>- pacjenci z niestabilną dławicą piersiową w wywiadzie, zastoinową niewydolnością serca klasy III lub IV i/lub klinicznie istotną arytmia, według oceny badacza;</li> <li>- pacjenci z niedopuszczalną kontrolą ciśnienia krwi, definiowaną jako ciśnienie krwi stale przekraczające krajowe wytyczne dotyczące choroby nerek z białkomoczem, zgodnie z oceną Badacza.</li> </ul> <p>Do badania nie kwalifikowali się pacjenci ze skurczowym ciśnieniem krwi <math>\geq 140</math></p>

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie ukończyły badania	Oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
				<ul style="list-style-type: none"> <li>- 13 (7%) po 9 miesiącach;</li> <li>Przyczynami przerwania terapii były:</li> <li>- wycofanie zgody na udział w badaniu u 10 (5%) pacjentów;</li> <li>- utrata z okresu obserwacji u 2 (1%) pacjentów;</li> <li>- dializy u 2 (1%) pacjentów;</li> <li>- decyzja sponsora u 1 (1%) pacjenta;</li> <li>- inne przyczyny u 4 (2%) pacjentów.</li> </ul>		<p>mmHg lub rozkurczowym ciśnieniem krwi <math>\geq 90</math> mmHg. Co najmniej 1 pomiar ciśnienia krwi podczas 1. wizyty badawczej lub 3. wizyty badawczej miał mieścić się w tych granicach (na podstawie maksymalnie 3 pomiarów, mierzonych w odstępie 1 minuty, po odpoczynku w pozycji leżącej przez co najmniej 5 minut);</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pacjenci, u których w ciągu ostatnich 5 lat zdiagnozowano nowotwór złośliwy, z wyjątkiem leczonego raka podstawnokomórkowego skóry, raka płaskonabłonkowego skóry po wycięciu, polipów jelita grubego lub raka szyjki macicy in situ;</li> <li>- pacjenci ze stwierdzoną osteoporozą w kategorii średniego lub wysokiego ryzyka zgodnie z zaleceniami American College of Rheumatology z 2010 roku. W przypadku pacjentów w Chinach kategorię średniego lub wysokiego ryzyka definiuje się zgodnie z indeksem Osteoporosis Self Assessment Tool for Asians (OSTA);</li> <li>- pacjenci ze stwierdzoną jaskrą, rozpoznaną zaćmą i/lub operacją zaćmy w przeszłości, chyba że operacja została przeprowadzona na obu oczach;</li> <li>- zaburzenia żołądkowo-jelitowe (np. choroba wrzodowa żołądka, choroba zapalna jelit i przewlekła biegunka), które mogły zakłócać działanie lub uwalnianie badanego leku;</li> <li>- pacjenci z nadwrażliwością na budezonid lub którykolwiek składnik preparatu badanego leku;</li> </ul>

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie ukończyły badania	Oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
						<ul style="list-style-type: none"> <li>- pacjenci, u których w przeszłości wystąpiły ciężkie działania niepożądane po sterydach, w tym objawy psychiatryczne;</li> <li>- pacjenci, którzy byli leczeni ogólnoustrojowymi lekami immunosupresyjnymi innymi niż glikokortykosteroidy (GKS) w ciągu 12 miesięcy przed randomizacją;</li> <li>- pacjenci, którzy byli leczeni jakimikolwiek ogólnoustrojowymi GKS w ciągu 3 miesięcy przed randomizacją;</li> <li>- pacjenci, którzy byli leczeni jakimikolwiek ogólnoustrojowym GKS w ciągu 12 miesięcy przed randomizacją, z wyjątkiem maksymalnie 3 okresów po 2 tygodnie, dawką prednizolonu równoważną 0,5 mg/kg/dzień lub mniejszą w przypadku wskazań innych niż IgAN;</li> <li>- pacjenci przyjmujący silne inhibitory cytochromu P450 3A4 (CYP3A4);</li> <li>- aktualnie lub w przeszłości (w ciągu ostatnich 2 lat) nadużywanie alkoholu lub narkotyków;</li> <li>- przyjmowanie badanego leku w ciągu 30 dni i co najmniej 5 okresów półtrwania przed randomizacją;</li> <li>- pacjenci, którzy nie chcą lub nie są w stanie spełnić wymagań protokołu;</li> <li>- inne medyczne lub społeczne powody wykluczenia, według uznania Badacza;</li> <li>- oczekiwana długość życia &lt;5 lat;</li> <li>- kobiety w ciąży, karmiące piersią lub nie chcące stosować wysoce skutecznej antykoncepcji w okresie leczenia i 3-miesięcznym okresie obserwacji w Części A badania (antykoncepcja wymagana wyłącznie u kobiet w wieku rozrodczym);</li> </ul>

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie ukończyły badania	Oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
				[REDACTED]		<p>-- wysoce skuteczne metody antykoncepcji zdefiniowano jako takie, które przy konsekwentnym i prawidłowym stosowaniu charakteryzują się niskim wskaźnikiem niepowodzeń (&lt;1% rocznie). Metody takie obejmowały stosowanie złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych (estrogenów i progesteronu) (doustnych, dopochwowych lub przezskórnych), hormonalnych środków antykoncepcyjnych zawierających wyłącznie progesteron (doustnych, w postaci zastrzyków lub wszczepialnych), wkładki wewnątrzmacicznej, wewnątrzmacicznego układu uwalnającego hormony, obustronnego niedrożności jajowodów, partnera po wazektomii lub abstynencja seksualna;</p> <p>-- kobiety w wieku rozrodczym zdefiniowano jako kobiety, które nie zostały poddane sterylizacji chirurgicznej ani chemicznej, w tym histerektomii ani obustronnej wycięcia jajowodów (nie dopuszczalne jest podwiązanie jajowodów), i które były w okresie od pierwszej miesiączki do 1 roku po menopauzie;</p> <p>-- okres pomenopausalny definiowano jako brak miesiączki utrzymujący się przez co najmniej 1 rok ORAZ w przypadku kobiet w wieku poniżej 60 lat, u których poziom hormonu folikulotropowego (FSH) w surowicy wynosił co najmniej 30 jm/l. U kobiet stosujących hormonalną terapię zastępczą (HTZ) nie trzeba było oznaczać poziomu FSH, ale brak miesiączki (przed rozpoczęciem HTZ) musiał wystąpić</p>

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie ukończyły badania	Oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
						naturalnie (spontanicznie) i towarzyszył mu odpowiedni profil kliniczny (np. odpowiedni do wieku, wywiad objawów naczynioruchowych); - personel zaangażowany w prowadzenie badania.
<b>Badanie o akronimie NEFIGAN [19]- [38]</b>	<p>Badanie fazy IIb, randomizowane, wieloośrodkowe (62 ośrodki w 10 krajach), z podwójnym zamaskowaniem, z grupami równoległymi, typu IIA<sup>^</sup> (rodzaj testowanej hipotezy: <i>superiority</i>).</p> <p>Badanie opublikowane.</p> <p>Czas trwania badania – od grudnia 2012 do czerwca 2015 roku.</p> <p>Sponsor: Pharmed AB.</p> <p>Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego: niskie/niejasne.</p>	<p>Dorośli pacjenci z nefropatią IgA utrzymującą się proteinurią (UPCR &gt;0,5 g/g lub całkowite wydalanie białka z moczem 0,75 g/dobę) pomimo zoptymalizowanej blokady układu renina-angiotensyna.</p> <p><u>Grupa badana I:</u> Budezonid (Nefecon), w postaci kapsulek twardych o zmodyfikowanym uwalnianiu w dawce 16 mg/dobę przez 9 miesięcy, następnie dawka była stopniowo obniżana o połowę w ciągu 2 tygodni, aż do zaprzestania leczenia, N=51.</p> <p><u>Grupa badana II:</u> Budezonid (Nefecon), w postaci kapsulek twardych o zmodyfikowanym uwalnianiu w dawce 8 mg/dobę przez 9 miesięcy, następnie dawka była stopniowo obniżana o połowę w ciągu 2 tygodni,</p>	<p>Badanie składało się z:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 6-miesięcznej fazy wstępnej, podczas której pacjenci otrzymywali zoptymalizowaną blokadę układu renina-angiotensyna, z zastosowaniem dopasowanego dawkowania ACEi lub ARB (w maksymalnych lub maksymalnie tolerowanych dawkach) w celu osiągnięcia docelowego ciśnienia krwi poniżej 130/80 mmHg, UPCR &lt;0,5 g/g i dobowego wydalania białka z moczem &lt;0,75 g/dobę;</li> </ul>	<p>Grupa badana I:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 2/51 pacjentów nie otrzymało przydzielonej interwencji (nie spełniło kryteriów randomizacji);</li> <li>- 14 pacjentów przerwało leczenie, w tym: 11 z powodu poważnych zdarzeń niepożądanych, 1 wycofał zgodę na udział w badaniu, 1 z powodów osobistych, 1 z powodu odległości od ośrodka.</li> </ul> <p>Grupa badana II:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 11/51 pacjentów przerwało leczenie, w tym: 5 z powodu zdarzeń niepożądanych, 1 z powodu rozpoczęcia stosowania leków immunosupresyjnych lub ogólnoustrojowych steroidów, 4 z</li> </ul>	<p><u>Pierwszorzędowy punkt końcowy</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- zmiana UPCR po 9 miesiącach;</li> </ul> <p><u>Drugorzędowe punkty końcowe</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- zmiana szacunkowego wskaźnika filtracji kłębuszkowej (eGFR) po 9 i 12 miesiącach;</li> <li>- zmiana UPCR po 12 miesiącach;</li> <li>- zmiana UACR;</li> <li>- ocena 24-godzinnego wydalania białka z moczem;</li> <li>- obecność lub brak obecności mikrohematurii w teście paskowym z moczu;</li> <li>- profil bezpieczeństwa.</li> </ul>	<p><b><u>Kryteria dla fazy przesiewowej:</u></b></p> <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- kobiety lub mężczyźni w wieku ≥18 lat;</li> <li>- IgAN potwierdzony biopsją;</li> <li>- UPCR ≥0,5 g/g (56,5 mg/mmol) lub białko w moczu ≥0,75 g/24 godziny;</li> <li>- eGFR (obliczony przy użyciu wzoru CKD-EPI) lub zmierzony GFR ≥50 ml/min na 1,73 m<sup>2</sup> LUB ≥45 ml/min na 1,73 m<sup>2</sup> u pacjentów przyjmujących maksymalną zalecaną lub maksymalną tolerowaną dawkę ACEi oraz /lub ARB. Zmierzony GFR stosowano tylko wtedy, gdy pacjent nie kwalifikował się na podstawie eGFR, ale badacz miał uzasadnione powody, aby sądzić, że oznacza to niedoszacowanie prawdziwego GFR pacjenta i że pacjent kwalifikowałby się, gdyby mierzono GFR (np. u mężczyzn z dużą masą mięśniową);</li> <li>- chęć zmiany schematu leczenia hipotensyjnego, jeśli było to konieczne;</li> <li>- chęć i zdolność wyrażenia świadomej zgody na udział w badaniu.</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- obecność jakichkolwiek wtórnych postaci IgAN zgodnie z definicją lekarza prowadzącego (np. pacjenci z płamicą Henocha-Schönleina i pacjenci ze współistniejącą marskością alkoholową);</li> </ul>

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie ukończyły badania	Oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
		<p>aż do zaprzestania leczenia, N=51.</p> <p><u>Grupa kontrolna:</u> placebo, N=51.</p> <p>Jednocześnie przez cały czas trwania badania wszyscy pacjenci mogli stosować zoptymalizowaną terapię wspomagającą, obejmującą maksymalne lub dostępne dawki inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACEi) lub blokerów receptora dla angiotensyny II (ARB).</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 9-miesięcznej fazy leczenia, po randomizacji;</li> <li>- 3-miesięcznej fazy obserwacji po zaprzestaniu leczenia.</li> </ul>	<p>powodu naruszeń protokołu, 1 z powodu chęci zajścia w ciążę.</p> <p>Grupa kontrolna:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 1/51 pacjentów nie otrzymał przydzielonej interwencji (nie spełnił kryteriów randomizacji);</li> <li>- 4 pacjentów przerwało leczenie, w tym: 2 z powodu zdarzeń niepożądanych, 1 z powodu rozpoczęcia stosowania leków immunosupresyjnych lub ogólnoustrojowych steroidów, 1 z powodu nietolerancji ACEI lub ARB.</li> </ul> <p>Ogółem w analizie skuteczności uwzględniono pacjentów z populacji FAS, obejmującej 48 pacjentów grupie badanej I, 51 pacjentów z grupy badanej II i 50</p>		<ul style="list-style-type: none"> <li>- obecność półksiężyców w <math>\geq 50\%</math> kłębuszków ocenianych w biopsji nerki;</li> <li>- biorcy przeszczepu nerki;</li> <li>- obecność ciężkich zaburzeń żołądkowo-jelitowych (w tym choroby wrzodowej żołądka i jelit), które mogą osłabiać działanie leku; lub inne stany, które w ocenie badacza mogły zmodyfikować działanie badanego leku;</li> <li>- pacjenci przyjmujący badany lek w ciągu 30 dni przed włączeniem do badania;</li> <li>- obecność hiperlipidemii, definiowanej jako niedopuszczalny poziom lipidów według uznania badacza;</li> <li>- pacjenci, u których stwierdzono chorobliwą otyłość, definiowaną na podstawie wskaźnika masy ciała <math>&gt;45 \text{ kg/m}^2</math>;</li> <li>- pacjenci leczeni ogólnoustrojowymi lekami immunosupresyjnymi lub kortykosteroidami o działaniu ogólnoustrojowym (z wyłączeniem steroidów stosowanych miejscowo lub donosowo) lub byli wcześniej leczeni przez ponad 1 tydzień w ciągu ostatnich 24 miesięcy;</li> <li>- pacjenci, którzy otrzymywali przewlekłe leczenie wziewnymi kortykosteroidami lub byli wcześniej leczeni przewlekłe przez ponad 1 miesiąc w ciągu ostatnich 12 miesięcy;</li> <li>- pacjenci leczeni lekami immunosupresyjnymi lub kortykosteroidami o działaniu ogólnoustrojowym w ciągu ostatnich 24 miesięcy z powodu IgAN;</li> </ul>

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie ukończyły badania	Oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
				pacjentów z grupy kontrolnej.		<ul style="list-style-type: none"> <li>- niemożność przyjmowania leków doustnych lub nietolerancja budezonidu lub innych preparatów kortykosteroidowych;</li> <li>- obecność znanych alergii lub nietolerancji na ACEI i ARB lub na którykolwiek składnik badanego leku;</li> <li>- pacjenci z ostrymi lub przewlekłymi chorobami zakaźnymi, w tym zapaleniem wątroby, ludzkim wirusem niedoboru odporności lub przewlekłymi infekcjami dróg moczowych;</li> <li>- pacjenci z ciężką chorobą wątroby, według uznania badacza;</li> <li>- pacjenci z cukrzycą typu 1 lub 2;</li> <li>- pacjenci z niekontrolowaną chorobą sercowo-naczyniową w ocenie badacza;</li> <li>- pacjenci z obecnym nowotworem złośliwym lub nowotworem złośliwym w wywiadzie w ciągu ostatnich 3 lat;</li> <li>- choroby psychiczne lub psychiatryczne (w tym psychozy wywołanej steroidami), aktualnie lub w przeszłości, które mogły mieć wpływ na zdolność pacjenta do przestrzegania protokołu;</li> <li>- pacjenci z nieleczoną osteoporozą;</li> <li>- pacjenci z jaskrą lub zaćmą;</li> <li>- nadużywanie alkoholu lub narkotyków;</li> <li>- niechęć do spełnienia wymagań protokołu;</li> <li>- inne medyczne lub społeczne powody wykluczenia według uznania badacza;</li> <li>- oczekiwana długość życia &lt;1 rok;</li> <li>- tylko dla kobiet: osoby, które były w ciąży, karmiły piersią lub nie chciały stosować odpowiedniej antykoncepcji w</li> </ul>



Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie ukończyły badania	Oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
						<p>trakcie badania (dotyczy kobiet w wieku rozrodczym).</p> <p><b><u>Dodatkowe kryteria do randomizacji:</u></b></p> <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <p>- <u>ukończenie fazy wstępnej:</u></p> <p>- UPCR <math>\geq 0,5</math> g/g (56,5 mg/mmol) lub białko w moczu <math>\geq 0,75</math> g/24 godziny;</p> <p>- eGFR (oszacowany przy użyciu wzoru CKD-EPI) lub zmierzony GFR <math>\geq 45</math> ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Zmierzony GFR stosowano tylko wtedy, gdy pacjent nie kwalifikował się na podstawie eGFR, ale badacz miał uzasadnione powody, by sądzić, że było to niedoszacowanie prawdziwego GFR pacjenta i że pacjent kwalifikowałby się, gdyby zmierzono GFR (np. u mężczyzn o dużej masie mięśniowej).</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <p>- niedopuszczalne ciśnienie krwi definiowane jako wartość skurczowa <math>&gt;160</math> mmHg lub wartość rozkurczowa <math>&gt;100</math> mmHg;</p> <p>- obniżenie eGFR (metoda szacowania wg CKD-EPI) o <math>&gt; 30\%</math> w całym czasie trwania fazy wstępnej;</p> <p>- konsumpcja badanego leku po badaniu przesiewowym;</p> <p>- medyczne lub społeczne powody wykluczenia według uznania badacza;</p> <p>- tylko dla kobiet: ciąża lub karmienie piersią lub brak chęci stosowania odpowiedniej antykoncepcji w trakcie</p>

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie ukończyły badania	Oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
						badania (tylko kobiety w wieku rozrodczym); - mężczyźni nie chcący stosować odpowiedniej antykoncepcji w fazie leczenia i obserwacji
<b>Badanie dla jednego z komparatorów</b>						
<b>Badanie Manno i wsp. 2009 [49]</b>	<p>Badanie fazy IV, randomizowane, wieloośrodkowe (14 ośrodków), otwarte, z grupami równoległymi, typu IIA<sup>^</sup> (rodzaj testowanej hipotezy: <i>superiority</i>).</p> <p>Badanie opublikowane.</p> <p>Czas trwania badania – pacjenci rekrutowani pomiędzy czerwcem 2000 roku a czerwcem 2004 roku.</p> <p>Sponsor: brak danych.</p> <p>Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego: wysokie.</p>	<p>Pacjenci z nefropatią IgA i utrzymującą się proteinurią (całkowite wydalanie białka z moczem <math>\geq 1,0</math> g/dobę).</p> <p><u>Grupa badana:</u> ramipryl (rozpoczęcie leczenia od dawki 2,5 mg/dobę a następnie co miesiąc zwiększanie o 1,25 mg/dobę w celu osiągnięcia i utrzymania ciśnienia krwi <math>&lt; 120/80</math> mmHg) + prednizon doustnie w dawce 1,0 mg/kg/dobę przez 2 miesiące a następnie zwiększanie dawki o 0,2 mg/kg/dobę co miesiąc (maksymalna stała dawka 75 mg/dobę), N=48.</p> <p><u>Grupa kontrolna:</u> ramipryl (rozpoczęcie leczenia od dawki 2,5 mg/dobę a następnie co miesiąc zwiększanie o 1,25 mg/dobę w celu osiągnięcia i utrzymania ciśnienia krwi <math>&lt; 120/80</math> mmHg), N=49.</p>	<p>Badanie składało się z:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 3-miesięcznej fazy wstępnej, w której co 2 tygodnie oceniano eGFR i 24-godzinny białkomocz. Na początku tego okresu u pacjentów leczonych już ACEi i ARB zaprzestano stosowania tych leków;</li> <li>- 6-miesięcznej fazy leczenia, po randomizacji;</li> <li>- co najmniej 5-letniej obserwacji.</li> </ul> <p>Wszystkich pacjentów obserwowano przez co najmniej 3 (zakres 3–9) lat, a mediana czasu obserwacji wyniosła 5 lat; 50/97 ukończyło</p>	<p>Grupa badana:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 2/49 pacjentów zostało utraconych z okresu obserwacji;</li> <li>- 1 pacjentka przerwała udział w badaniu z powodu ciąży;</li> <li>- ogółem 23 pacjentów było obserwowanych przez <math>&gt; 5</math> lat.</li> </ul> <p>Grupa kontrolna:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 2/49 zostało utraconych z okresu obserwacji;</li> <li>- u 1 pacjenta nastąpiło naruszenia protokołu badania;</li> <li>- 27 pacjentów było obserwowanych przez <math>&gt; 5</math> lat.</li> </ul> <p>Ogółem w analizie skuteczności dla głównego punktu końcowego uwzględniono 49 pacjentów z grupy</p>	<p><u>Pierwszorzędowy punkt końcowy</u></p> <p>- progresja choroby nerek, definiowana jako podwojenie kreatyniny w surowicy względem wartości wyjściowych lub progresja do schyłkowej choroby nerek (czyli konieczności dializ lub transplantacji nerek).</p> <p><u>Drugorzędowe punkty końcowe</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- zmiana szacunkowego wskaźnika filtracji kłębuszkowej (eGFR) w ciągu roku;</li> <li>- zmiana ciśnienia krwi;</li> <li>- ocena 24-godzinnego wydalania białka z moczem;</li> <li>- ocena zastosowanej dawki ramiprylu;</li> <li>- profil bezpieczeństwa.</li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- kobiety lub mężczyźni w wieku 16-70 lat;</li> <li>- IgAN potwierdzony biopsją nie więcej niż 1 rok przed randomizacją i stopień nasilenia zmian histologicznych wynoszący G2 (czyli umiarkowane nasilenie) zgodnie z klasyfikacją Manno 2007;</li> <li>- wydalanie białka z moczem na poziomie <math>\geq 1,0</math> g/24 godz. przez co najmniej 2 miesiące i eGFR obliczony z zastosowaniem skróconego równania MDRD <math>\geq 50</math> ml/min./1,73 m<sup>2</sup>;</li> <li>- w przypadku pacjentów z makroskopowym krwimoczem biopsja nerek była przeprowadzana co najmniej 30 dni po epizodzie;</li> <li>- wyrażenie zgody na udział w badaniu.</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pacjenci leczeni lekami immunosupresyjnymi lub kortykosteroidami w ciągu ostatnich 2 lat;</li> <li>- poważne, niekontrolowane nadciśnienie tętnicze (rozkurczone ciśnienie krwi <math>\geq 120</math> mmHg i/lub skurczone ciśnienie <math>\geq 220</math> mmHg);</li> <li>- obecność lub podejrzenie chorób naczyniowo-nerkowych, cukrzycy insulinozależnej, infekcji, ciężkich chorób wątroby, nowotworów złośliwych, czynnej choroby wrzodowej żołądka, wtórnej IgAN</li> </ul>

Budezonid o zmodyfikowanym uwalnianiu (produkt leczniczy Kinpeygo®) do stosowania w leczeniu pierwotnej nefropatii IgA u osób dorosłych, u których istnieje ryzyko szybkiej progresji choroby. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie ukończyły badania	Oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
		Po ocenie przesiewowej wszyscy pacjenci rozpoczęli 3-miesięczną fazę wstępną, w której co 2 tygodnie oceniano eGFR i 24-godzinny białkomocz. Na początku tego okresu u pacjentów leczonych już ACEi i ARB leki te zostały wycofane co najmniej 4 tygodnie przed wykonaniem badań laboratoryjnych. Do kontroli ciśnienia krwi dopuszczono inne leki przeciwnadciśnieniowe (oprócz ACEi i ARB) w dowolnej fazie badania. Nie podawano żadnych leków przeciwplatekcyjnych, przeciwzapalnych ani innych leków immunosupresyjnych.	5-letnią obserwację.	badanej i 48 z grupy kontrolnej. W analizie eGFR i proteinurii uwzględniono 46 pacjentów z grupy badanej i 45 z grupy kontrolnej.		lub nawrotu choroby w przeszczepionej nerce, ciąży, innych przeciwwskazań do stosowania kortykosteroidów lub ACEi oraz nadużywania alkoholu; - wykluczono także pacjentów z IgAN ze zmianami w postaci martwicy włóknikowatej podczas biopsji nerki. Kryteriami wycofania z badania były ciąża, śmierć, wycofanie zgody i skierowanie do innego ośrodka nefrologicznego niebiorącego udziału w badaniu.

^ Modyfikacja AOTMIIT na podstawie: Undertaking systemic reviews of research on effectiveness: CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews. CRD report #4, University of York, York 1996. ACEi – inhibitor konwertazy angiotensyny; ARB – bloker receptora angiotensynowego/ antagonist receptoru angiotensyny II, GFR – wskaźnik filtracji kłębuszkowej; eGFR – szacunkowy wskaźnik filtracji kłębuszkowej; IgAN – nefropatia zależna od immunoglobuliny A; UACR – wskaźnik albuminy do kreatyniny w moczu, UPCR – stosunek stężenia białka do kreatyniny w moczu; GKS – glikokortykosteroidy; FAS – ang. Full analysis set.

**Tabela 42. Charakterystyka demograficzna i kliniczna populacji włączonej do badania o akronimie NefIgArd [1]-[18], na podstawie danych z referencji [1] – część A badania, populacja FAS (ang. full analysis set).**

Cecha	Grupa badana, budezonid o zmodyfikowanym uwalnianiu, N=102 (populacja FAS)	Grupa kontrolna, placebo, N=97 (populacja FAS)
<b>Wiek – mediana (rozstęp międzykwartyłowy) [lata]</b>	44 (25-69)	43 (23-73)
<b>Pacjenci w wieku &lt;45 lat, n (%)</b>	52 (53,6%)	56 (54,9%)
<b>Płeć, n (%)</b>		
	<b>Męska</b>	67 (65,7%)
		68 (70,1%)

Budezonid o zmodyfikowanym uwalnianiu (produkt leczniczy Kinpeygo®) do stosowania w leczeniu pierwotnej nefropatii IgA u osób dorosłych, u których istnieje ryzyko szybkiej progresji choroby. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Cecha		Grupa badana, budezonid o zmodyfikowanym uwalnianiu, N=102 (populacja FAS)	Grupa kontrolna, placebo, N=97 (populacja FAS)
	<b>Żeńska</b>	35 (34,3%)	29 (29,9%)
<b>BMI – mediana (rozstęp międzykwartyłowy) [kg/m<sup>2</sup>]</b>		29 (26-32)	28 (24-31)
<b>Rasa, n (%)</b>	<b>Biała</b>	86 (84,3%)	85 (87,6%)
	<b>Azjatycka</b>	13 (12,7%)	11 (11,3%)
	<b>Inna</b>	3 (2,9%)	1 (1,0%)
<b>Pochodzenie etniczne, n (%)</b>	<b>Hiszpańskie lub latynoskie</b>	7 (6,9%)	9 (9,3%)
	<b>Niehiszpańskie lub niełatynoskie</b>	94 (92,2%)	88 (90,7%)
	<b>Brak danych/nieznane</b>	1 (1,0%)	0 (0%)
<b>Wyjściowe ciśnienie krwi, mediana (rozstęp międzykwartyłowy) [mmHg]</b>	<b>Skurczowe</b>	124 [117-131]	128 [122-134]
	<b>Rozkurczowe</b>	78 [73-83]	79 [76-84]
<b>UPCR, mediana (rozstęp międzykwartyłowy) [g/g]</b>		1,27 (0,95-1,75)	1,21 (0,87-1,79)
<b>Nasilenie proteinurii, mediana (rozstęp międzykwartyłowy) [g/24 godz.]</b>		2,33 (1,71-3,25)	2,25 (1,51-3,57)
<b>Nasilenie proteinurii, n (%)</b>	<b>&lt;2g/24 godz.</b>	39 (40,2%)	43 (42,2%)
	<b>≥2 do ≤3,5 g/24 godz.</b>	36 (37,1%)	31 (30,4%)
	<b>&gt;3,5 g/24 godz.</b>	22 (22,7%)	28 (27,5%)
<b>UACR, mediana (rozstęp międzykwartyłowy) [g/g]</b>		0,98 (0,75-1,35)	0,98 (0,66-1,55)
<b>eGFR obliczany ze wzoru CDK-EPI, mediana (rozstęp międzykwartyłowy) [ml/min na 1,73 m<sup>2</sup>]</b>		54,9 (46,4-68,9)	55,5 (45,5-67,7)
<b>eGFR obliczany ze wzoru CDK-EPI &lt;60 ml/min na 1,73 m<sup>2</sup></b>		63 (64,9%)	61 (59,8%)
<b>Pacjenci z mikrohematurią, n (%)</b>		60 (61,9%)	70 (68,6%)
<b>Czas od diagnozy do rozpoczęcia leczenia, mediana (zakres) [lata]</b>		2,0 (0,8-6,1)	2,8 (0,5-7,1)
<b>Pacjenci leczeni wcześniej kortykosteroidami lub immunosupresantami, n (%)</b>		9 (9,3%)	7 (6,9%)
<b>Stosowanie jakichkolwiek inhibitorów RAS, n (%)</b>	<b>Tylko ACEi</b>	54 (55,7%)	44 (43,1%)
	<b>Tylko ARB</b>	38 (39,2%)	48 (47,1%)
	<b>ACEi i ARB</b>	3 (3,1%)	7 (6,9%)
<b>Poziom blokady układu RAS<sup>a</sup>, n (%)</b>	<b>&lt;50% maksymalnej dostępnej dawki</b>	22/95 (23,2%)	20/101 (19,8%)
	<b>≥50% do &lt;80% maksymalnej dostępnej dawki</b>	22/95 (23,2%)	33/101 (47,5%)
	<b>≥80% maksymalnej dostępnej dawki</b>	51/95 (53,7%)	48/101 (47,5%)
<b>Wyjściowo cukrzyca<sup>b</sup>, n (%)</b>		9 (9,3%)	1 (1,0%)
<b>Wyjściowo stan przedcukrzycowy<sup>c</sup>, n (%)</b>		44 (45,4%)	30 (29,4%)
<b>Komentarz</b>		Grupy ogólnie dobrze zbalansowane pod względem cech demograficznych i związanych z przebiegiem choroby, z wyjątkiem odsetka pacjentów ze stanem przedcukrzycowym.	

Budezonid o zmodyfikowanym uwalnianiu (produkt leczniczy Kinpeygo®) do stosowania w leczeniu pierwotnej nefropatii IgA u osób dorosłych, u których istnieje ryzyko szybkiej progresji choroby. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



ACEi – inhibitory konwertazy angiotensyny; ADA American Diabetes Association; ARB – bloker receptoru dla angiotensyny II; BMI – wskaźnik masy ciała, CDK-EPI – Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration; eGFR – szacunkowy wskaźnik przesączania kłębuszkowego, FBG – poziom glukozy na czczo, HbA1c – hemoglobina glikowana, RAS – układ renina-angiotensyna; UACR – stosunek albuminy do kreatyniny w moczu; UPCR – stosunek białka do kreatyniny w moczu.

a) Podsumowano sumę % maksymalnej dopuszczalnej dawki dla pacjentów przyjmujących zarówno ACEi, jak i ARB. B) Cukrzyca zgłaszana jako cukrzyca typu 2, cukrzyca typu 1, cukrzyca lub cukrzyca sterydowa. C) U tych pacjentów przed rozpoczęciem leczenia stężenie FBG lub HbA1c wskazywało stan przedcukrzycowy, zdefiniowany jako FBG  $\geq 100$  mg/dl lub HbA1c  $\geq 5,7\%$ , zgodnie z wytycznymi ADA 2020.

**Tabela 43. Charakterystyka demograficzna i kliniczna populacji włączonej do badania o akronimie NefIgArd [1]-[18], na podstawie danych z referencji [3] – część B badania, populacja FAS (ang. full analysis set).**

Cecha		Grupa badana, budezonid o zmodyfikowanym uwalnianiu, N=182 (populacja FAS)	Grupa kontrolna, placebo, N=182 (populacja FAS)
Wiek – mediana (rozstęp międzykwartylowy) [lata]		43 (36-50)	42 (34-49)
Pacjenci w wieku <45 lat, n (%)		98 (54%)	104 (57%)
Płeć, n (%)	Męska	117 (64%)	123 (68%)
	Żeńska	65 (36%)	59 (32%)
Rasa, n (%)	Biała	138 (76%)	137 (75%)
	Azjatycka	43 (24%)	40 (22%)
	Czarna lub afroamerykańska	0 (0%)	0 (0%)
	Inna	1 (1%)	5 (3%)
Wyjściowe ciśnienie krwi, mediana (rozstęp międzykwartylowy) [mmHg]	Skurczowe	126 (121-132)	124 (117-130)
	Rozkurczowe	79 (76-84)	79 (74-84)
UPCR, średnia (SD), mediana (rozstęp międzykwartylowy) [g/g]		Średnia: 1,48 (0,85) Mediana: 1,28 (0,90-1,76)	Średnia: 1,48 (1,15) Mediana: 1,25 (0,88-1,74)
Nasilenie proteinurii, średnia (SD), mediana (rozstęp międzykwartylowy) [g/24 godz.]		Średnia: 2,71 (1,73) Mediana: 2,29 (1,61-3,14)	Średnia: 2,71 (2,20) Mediana: 2,17 (1,53-3,39)
Nasilenie proteinurii, n (%)	<2g/24 godz.	78 (43%)	79 (43%)
	$\geq 2$ g/24 godz.	104 (57%)	103 (57%)
UACR, średnia (SD), mediana (rozstęp międzykwartylowy) [g/g]		Średnia: 1,16 (0,68) Mediana: 0,99 (0,68-1,40)	Średnia: 1,16 (0,84) Mediana: 0,98 (0,66-1,42)
Całkowita albumina w moczu, średnia (SD), mediana (rozstęp międzykwartylowy) [g/24 godz.]		Średnia: 2,21 (1,34) Mediana: 0,99 (0,68-1,40)	Średnia: 2,11 (1,58) Mediana: 1,70 (1,12-2,54)
eGFR obliczany ze wzoru CDK-EPI, mediana (rozstęp międzykwartylowy) [ml/min na 1,73 m <sup>2</sup> ]		56,14 (45,50-70,97)	55,11 (45,96-67,74)
eGFR obliczany ze wzoru CDK-EPI, n (%)	<60 ml/min na 1,73 m <sup>2</sup>	109 (60%)	109 (60%)
	$\geq 60$ ml/min na 1,73 m <sup>2</sup>	73 (40%)	73 (40%)

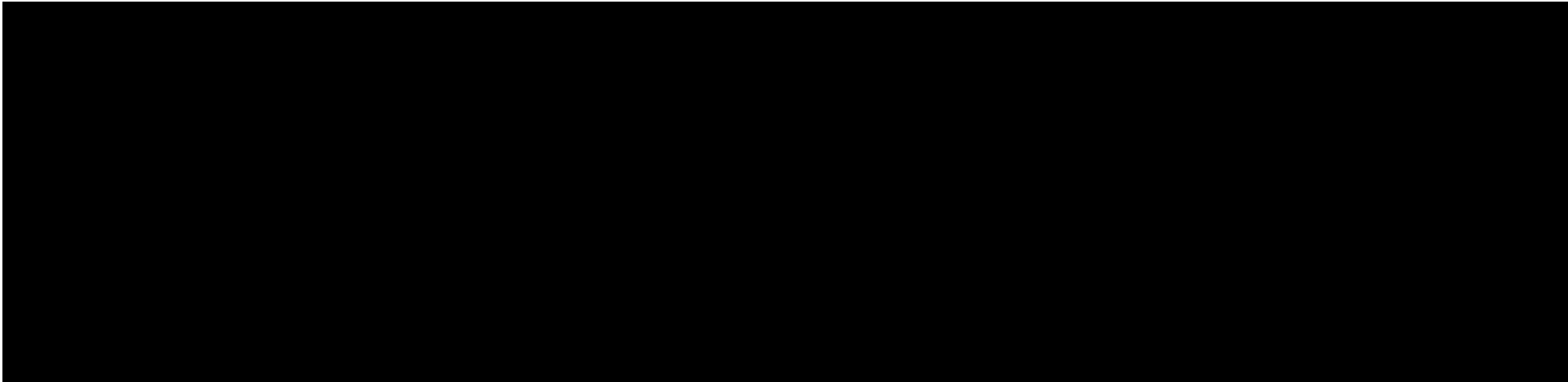
Budezonid o zmodyfikowanym uwalnianiu (produkt leczniczy Kinpeygo®) do stosowania w leczeniu pierwotnej nefropatii IgA u osób dorosłych, u których istnieje ryzyko szybkiej progresji choroby. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



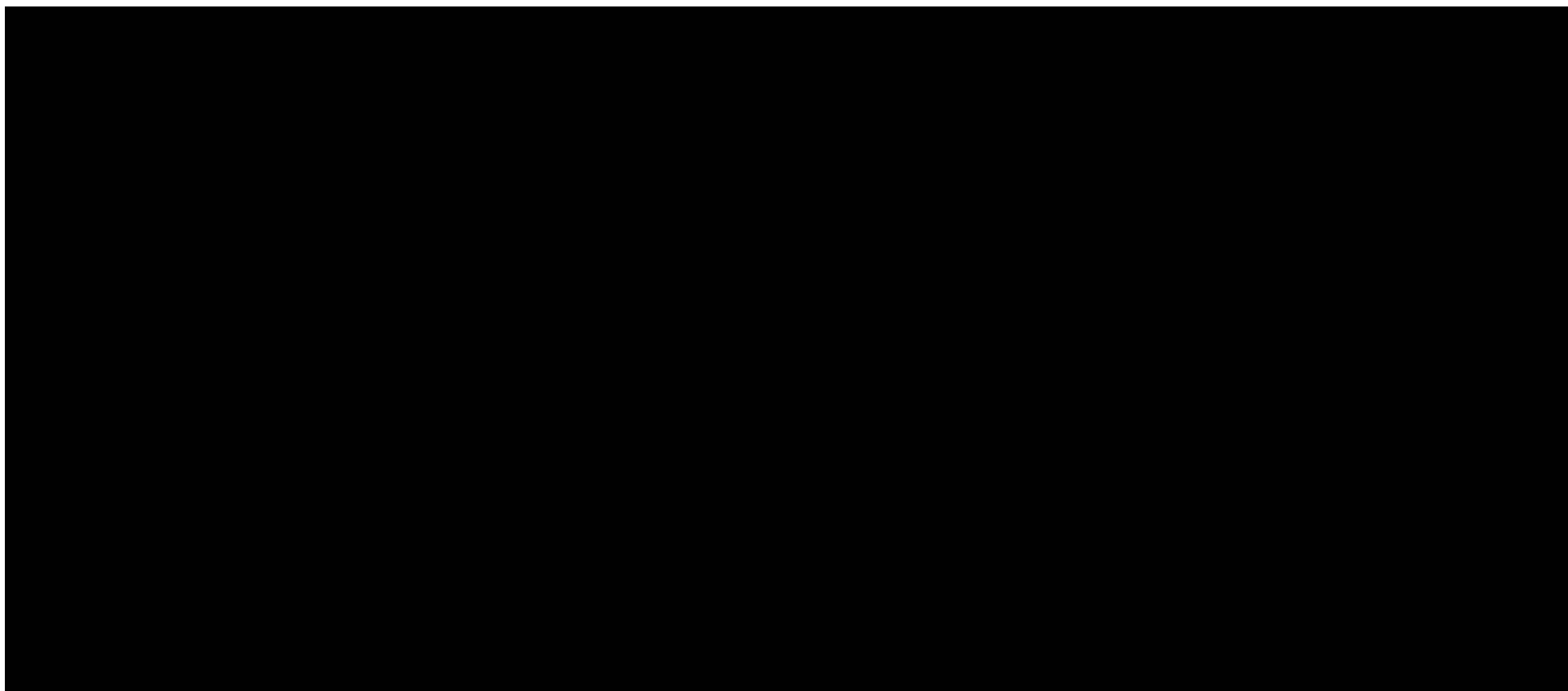
Cecha		Grupa badana, budezonid o zmodyfikowanym uwalnianiu, N=182 (populacja FAS)	Grupa kontrolna, placebo, N=182 (populacja FAS)
Pacjenci z mikrohematurią, n (%)		123 (68%)	127 (70%)
Czas od diagnozy do podpisania zgody na udział w badaniu, mediana (rozstęp międzykwartylowy) [lata]		2,4 (0,6-6,9)	2,6 (0,6-6,5)
Pacjenci leczeni wcześniej kortykosteroidami lub immunosupresantami (>12 miesięcy przed randomizacją), n (%)		15 (8%)	19 (10%)
Stosowanie jakichkolwiek inhibitorów RAS przed randomizacją, n (%)	Tylko ACEi	81 (45%)	69 (38%)
	Tylko ARB	90 (49%)	102 (56%)
	ACEi i ARB	8 (4%)	8 (4%)
Poziom blokady układu RAS <sup>a</sup> , n (%)	<50% maksymalnej dostępnej dawki	38/180 (22%)	34/179 (19%)
	≥50% maksymalnej dostępnej dawki	141/180 (78%)	145/179 (81%)
Wyjściowo cukrzyca <sup>b</sup> , n (%)		16 (9%)	8 (4%)
Wyjściowo stan przedcukrzycowy <sup>c</sup> , n (%)		71 (39%)	50 (27%)
Komentarz		Grupy ogólnie dobrze zbalansowane pod względem cech demograficznych i związanych z przebiegiem choroby, za wyjątkiem odsetka pacjentów ze stanem przedcukrzycowym.	

ACEi – inhibitory konwertazy angiotensyny; ADA - American Diabetes Association; ARB – bloker receptora dla angiotensyny II; CDK-EPI – Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration; eGFR – szacunkowy wskaźnik przesączania kłębuszkowego, FBG – poziom glukozy na czczo, HbA1c – hemoglobina glikowana, RAS – układ renina-angiotensyna; UACR – stosunek albuminy do kreatyniny w moczu; UPCR – stosunek białka do kreatyniny w moczu.

**Tabela 44. Charakterystyka demograficzna i kliniczna subpopulacji z wyjściowym UPCR>1,5 g/g, włączonej do badania o akronimie NefIgArd [1]-[18], na podstawie danych z referencji [2]– część B badania, populacja FAS (ang. *full analysis set*).**



Budezonid o zmodyfikowanym uwalnianiu (produkt leczniczy Kinpeygo®) do stosowania w leczeniu pierwotnej nefropatii IgA u osób dorosłych, u których istnieje ryzyko szybkiej progresji choroby. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



BMI – wskaźnik masy ciała; ACEi – inhibitory konwertazy angiotensyny; ARB – bloker receptora dla angiotensyny II; CDK-EPI – Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration; eGFR – szacunkowy wskaźnik przesączania kłębuszkowego, RAS – układ renina-angiotensyna; UACR – stosunek albuminy do kreatyniny w moczu; UPCR – stosunek białka do kreatyniny w moczu.

Budezonid o zmodyfikowanym uwalnianiu (produkt leczniczy Kinpeygo®) do stosowania w leczeniu pierwotnej nefropatii IgA u osób dorosłych, u których istnieje ryzyko szybkiej progresji choroby. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



**Tabela 45. Charakterystyka demograficzna i kliniczna populacji włączonej do badania o akronimie NEFIGAN [19]-[38], na podstawie danych z referencji [19].**

Cecha		Grupa badana I, budezonid o zmodyfikowanym uwalnianiu 16 mg/dobę, N=48 (populacja FAS)	Grupa badana II, budezonid o zmodyfikowanym uwalnianiu 8 mg/dobę, N=51 (populacja FAS)	Grupa kontrolna, placebo, N=50 (populacja FAS)	Wszyscy pacjenci, N=149
<b>Wiek – średnia (SD) [lata]</b>		37,5 (11,9)	40,6 (13,0)	38,9 (12,0)	39,0 (12,3)
<b>Płeć, n (%)</b>	<b>Męska</b>	33 (69%)	37 (73%)	35 (70%)	105 (71%)
	<b>Żeńska</b>	15 (31%)	14 (27%)	15 (30%)	44 (29%)
<b>BMI – średnia (SD) [kg/m<sup>2</sup>]</b>		27,8 (5,2)	26,5 (4,4)	27,5 (5,4)	27,3 (5,0)
<b>Masa ciała, średnia (SD) [kg]</b>		86,7 (16,9)	80,9 (14,5)	85,2 (18,9)	84,2 (16,9)
<b>Rasa, n (%)</b>	<b>Azjatycka</b>	1 (2%)	0 (0%)	1 (2%)	2 (1%)
	<b>Kaukaska</b>	47 (98%)	49 (96%)	48 (96%)	144 (97%)
	<b>Inna</b>	0 (0%)	2 (4%)	1 (2%)	3 (2%)
<b>Pochodzenie etniczne, n (%)</b>	<b>Hiszpańskie lub latynoskie</b>	7 (15%)	11 (22%)	3 (6%)	21 (14%)
	<b>Niehiszpańskie lub niełatynoskie</b>	41 (85,4%)	40 (78,4%)	47 (94%)	128 (85,9%)
<b>Wyjściowe ciśnienie krwi, średnia (SD) [mmHg]</b>	<b>Skurczowe</b>	126,7 (11,6)	127,7 (13,6)	128,1 (11,9)	127,5 (12,3)
	<b>Rozkurczowe</b>	78,1 (9,6)	80,3 (9,7)	80,2 (10,1)	79,6 (9,8)
<b>UPCR, mediana (rozstęp międzykwartyłowy) [g/g]</b>		0,8 (0,5-1,3)	0,8 (0,5-1,2)	0,8 (0,5-1,6)	0,8 (0,5-1,3)
<b>Nasilenie proteinurii, mediana (rozstęp międzykwartyłowy) [g/24 godz.]</b>		1,3 (0,9-2,1)	1,1 (0,9-1,8)	1,2 (1,0-3,2)	1,2 (0,9-2,01)
<b>UACR, mediana (rozstęp międzykwartyłowy) [g/g]</b>		0,7 (0,4-1,2)	0,7 (0,5-1,0)	0,7 (0,4-1,3)	0,7 (0,4-1,1)
<b>Nasilenie albuminurii, mediana (rozstęp międzykwartyłowy) [g/24 godz.]</b>		1,1 (0,8-1,8)	1,0 (0,7-1,6)	1,1 (0,8-2,2)	1,0 (0,8-1,8)
<b>eGFR obliczany ze wzoru CKD-EPI, średnia (SD) [ml/min na 1,73 m<sup>2</sup>]</b>		83,8 (25,9)	74,1 (25,8)	76,5 (23,2)	78,3 (25,1)
<b>Pacjenci z mikrohematurią, n (%)</b>		42 (88%)	32 (63%)	40 (80%)	114 (77%)
<b>Czas od diagnozy do rozpoczęcia leczenia, mediana (rozstęp międzykwartyłowy) [dni]</b>		1219 (498-2573)	1972 (623-4188)	1101 (294-2870)	1499 (496-3162)
<b>Pacjenci, którzy zmienili styl życia w czasie fazy wstępnej, n (%)*</b>		14 (29%)	18 (35%)	16 (32%)	48 (32%)
<b>Pacjenci leczeni wcześniej kortykosteroidami lub immunosupresantami, n (%)</b>		6 (13%)	14 (28%)	7 (14%)	27 (18%)
<b>Stosowanie jakichkolwiek</b>	<b>Tylko ACEI</b>	26 (52%; 29%)	25 (49%; 22%)	21 (42%; 28%)	72 (48%; 26%)
	<b>Tylko ARB</b>	14 (29%; 19%)	14 (28%; 16%)	16 (32%; 20%)	44 (30%; 18%)



Budezonid o zmodyfikowanym uwalnianiu (produkt leczniczy Kinpeygo®) do stosowania w leczeniu pierwotnej nefropatii IgA u osób dorosłych, u których istnieje ryzyko szybkiej progresji choroby. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Cecha		Grupa badana I, budezonid o zmodyfikowanym uwalnianiu 16 mg/dobę, N=48 (populacja FAS)	Grupa badana II, budezonid o zmodyfikowanym uwalnianiu 8 mg/dobę, N=51 (populacja FAS)	Grupa kontrolna, placebo, N=50 (populacja FAS)	Wszyscy pacjenci, N=149
inhibitorów RAS, n (% oraz % maksymalnej rekomendowanej dawki)	ACEi i ARB	8 (17%; 13%)	12 (24%; 22%)	13 (26%; 20%)	33 (22%; 18%)
Pacjenci stosujący maksymalną rekomendowaną dawkę ACEi, ARB lub obu, n (%)		29 (60%)	30 (59%)	34 (68%)	93 (62%)
<b>Komentarz</b>		Grupy były dość dobrze zbalansowane pod względem cech demograficznych i związanych z przebiegiem choroby			

ACEi – inhibitory konwertazy angiotensyny; ARB – bloker receptora dla angiotensyny II; BMI – wskaźnik masy ciała, CDK-EPI – Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration; eGFR – szacunkowy wskaźnik przesączania kłębuszkowego, RAS – układ renina-angiotensyna; UACR – stosunek albuminy do kreatyniny w moczu; UPCR – stosunek białka do kreatyniny w moczu.

Tabela 46. Charakterystyka demograficzna i kliniczna populacji włączonej do badania Manno i wsp. 2009 [49].

Cecha		Grupa badana – ramipryl+prednizon, N=48	Grupa kontrolna – ramipryl, N=49
Wiek – średnia (SD) [lata]		31,8 (11,3)	34,9 (11,2)
Płeć żeńska: męska, n:n		33:15	35:14
Początek objawów choroby – mikrohematuria, n		14	16
Masa ciała, średnia (SD) [kg]		68,1 (7,6)	67,2 (8,9)
BMI – średnia (SD) [kg/m <sup>2</sup> ]		23,5 (1,9)	23,2 (2,1)
Aktualni palacze (%)		14	12
Palacze w przeszłości (%)		21	18
Wyjściowe ciśnienie krwi, średnia (SD) [mmHg]	Skurczowe	123,5 (10,3)	123,4 (8,2)
	Rozkurczowe	81,3 (6,9)	81,5 (6,7)
Poziom kreatyniny w surowicy, średnia (SD) [mg/dl]		1,08 (0,32)	1,07 (0,2)
eGFR, średnia (SD) [ml/min./1,73 m <sup>2</sup> ]		100,4 (26,1)	97,5 (27,7)
Proteinuria, mediana (rozstęp międzykwartyłowy) [g/24 godz.]		1,7 (1,2-2,5)	1,5 (1,4-2,3)
Okres obserwacji, mediana (rozstęp międzykwartyłowy) [miesiące]		63,0 (45,3-83,4)	57,2 (31,4-77,2)
<b>Komentarz</b>		Grupy były dość dobrze zbalansowane pod względem cech demograficznych i związanych z przebiegiem choroby	

BMI – wskaźnik masy ciała, eGFR – szacunkowy wskaźnik przesączania kłębuszkowego.

## 15.5. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ BUDEZONIDU O ZMODYFIKOWANYM UWALNIANIU W PORÓWNANIU Z PLACEBO, W POPULACJI DOROSŁYCH PACJENTÓW Z NEFROPATIA IgA – wyniki w populacji ogólnej z badania NEFIGARD

### 15.5.1. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ BUDEZONIDU O ZMODYFIKOWANYM UWALNIANIU Z PORÓWNANIEM Z PLACEBO W POPULACJI OGÓLNEJ PACJENTÓW Z NEFROPATIA IgA – wyniki części A badania NefIgArd

#### Zmiana UPCR względem wartości wyjściowych

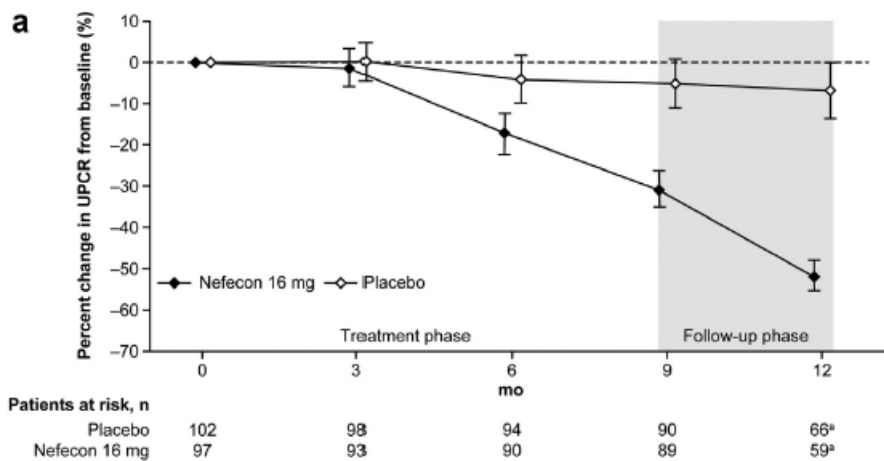
Tabela 47. Zmiana stosunku białka do kreatyniny w moczu (UPCR) w populacji ogólnej pacjentów z IgAN leczonych budezonidem o zmodyfikowanym uwalnianiu względem placebo [1].

Punkt końcowy	Data odcięcia zbierania danych	Grupa badana – budezonid 16 mg	Grupa kontrolna – placebo	Różnica w procentowej redukcji pomiędzy grupami [95% CI]*	Wartość p
Zmiana UPCR [g/g] po 9 miesiącach, % redukcja względem wartości wyjściowej [główny punkt końcowy]	Październik 2020 [1], [6], [8]#	31%	5%	27% [13; 39]	<b>0,0003*</b>
Zmiana UPCR po 9 miesiącach, geometryczna średnia zmiana liczona metodą najmniejszych kwadratów względem wartości wyjściowej		0,69	0,95	Stosunek średnich geometrycznych: 0,73 [0,62; 0,87]	<b>&lt;0,05^</b>
Zmiana UPCR [g/g] po 12 miesiącach, % redukcja względem wartości wyjściowej		-	-	48% [36; 58]	<b>&lt;0,0001*</b>
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Punkt końcowy	Data odcięcia zbierania danych	Grupa badana – budezonid 16 mg	Grupa kontrolna – placebo	Różnica w procentowej redukcji pomiędzy grupami [95% CI]*	Wartość p

\*wartości podane w referencji. ^wartości obliczone przez Autorów Analizy na podstawie 95% CI podanego w referencji; #Efekty leczenia wyrażono jako procentową zmianę dla budezonidu w porównaniu z placebo, obliczoną na podstawie stosunku średnich geometrycznych liczonych metoda najmniejszych kwadratów w odpowiednim punkcie czasowym. Liczba pacjentów z ważnym wynikiem UPCR po 9 i 12 miesiącach w grupie placebo wynosiła odpowiednio n = 90 i n = 66 oraz n = 89 i n = 59 w grupie budezonidu. Zmniejszenie o 31% w porównaniu z wartością wyjściową w grupie otrzymującej budezonid odpowiada stosunkowi 0,69 (=1 – 31/100); podobnie, 5% redukcja w przypadku placebo odpowiada stosunkowi 0,95. Analizę UPCR przeprowadzono w skali logarytmicznej; dlatego też efekt leczenia wynosi: stosunek 0,69 do 0,95 ± 0,73, co odpowiada 27% zmniejszeniu UPCR dla budezonidu w porównaniu z placebo po 9 miesiącach terapii. Z analizy pierwotnej w populacji FAS oszacowana średnia zmiana UPCR wyniosła 0,41 g/g i 0,07 g/g po 9 miesiącach, a z analizy eksploracyjnej 0,68 g/g i 0,09 g/g po 12 miesiącach, odpowiednio dla grupy budezonidu i placebo. ^wartość oszacowana przez Autorów analizy na podstawie 95% CI podanego w referencji.

Wykazano, że stosowanie budezonidu o zmodyfikowanym uwalnianiu w porównaniu z placebo, w ogólnej populacji pacjentów z IgAN wiąże się z istotną poprawą białkomoczu, mierzonego na podstawie zmiany UPCR, po 9 terapii jak i po 12 miesiącach od randomizacji.



**Rysunek 11.** Średnia procentowa zmiana stosunku białka do kreatyniny w moczu (UPCR, g/g) w populacji ogólnej pacjentów z IgAN leczonych budezonidem o zmodyfikowanym uwalnianiu w porównaniu z placebo [1].

**Tabela 48. Zmiana stosunku białka do kreatyniny w moczu (UPCR) po 9 miesiącach w populacji pacjentów z IgAN leczonych budezonidem o zmodyfikowanym uwalnianiu względem placebo – wyniki w subpopulacjach wyodrębnionych ze względu na cechy kliniczne i demograficzne [1].**

Punkt końcowy	Data odcięcia zbierania danych	N	Grupa badana – budezonid 16 mg	Grupa kontrolna – placebo	Stosunek średnich geometrycznych [95% CI]*	Wartość p <sup>^</sup>
<b>Subpopulacja wyodrębniona ze względu na wiek – geometryczna średnia liczona metodą najmniejszych kwadratów</b>						
<45 lat	Październik 2020 [1]	180	0,70	0,96	0,72 [0,57; 0,92]	<0,05
≥45 lat do <65 lat		83	0,73	0,94	0,78 [0,59; 1,02]	>0,05
<b>Subpopulacja wyodrębniona ze względu na płeć – geometryczna średnia liczona metodą najmniejszych kwadratów</b>						
Męska	Październik 2020 [1]	136	0,73	1,01	0,72 [0,58; 0,90]	<0,05
Żeńska		64	0,61	0,85	0,72 [0,53; 0,98]	<0,05
<b>Subpopulacja wyodrębniona ze względu na region pochodzenia – geometryczna średnia liczona metodą najmniejszych kwadratów</b>						
Ameryka Północna	Październik 2020 [1]	42	0,76	0,92	0,82 [0,55; 1,21]	>0,05
Europa		122	0,65	0,97	0,67 [0,54; 0,84]	<0,05
<b>Subpopulacja wyodrębniona ze względu na wyjściowy UPCR – geometryczna średnia liczona metodą najmniejszych kwadratów</b>						
<1,5 g/g	Październik 2020 [1]	126	0,72	0,93	0,78 [0,62; 0,97]	<0,05
≥1,5 g/g		73	0,64	0,98	0,65 [0,49; 0,88]	<0,05
<b>Subpopulacja wyodrębniona ze względu na wyjściowe nasilenie proteinurii – geometryczna średnia liczona metodą najmniejszych kwadratów</b>						
<2 g/24 godz.	Październik 2020 [1]	82	0,62	0,90	0,69 [0,53; 0,91]	<0,05
≥2 g/24 godz.		117	0,74	0,98	0,76 [0,60; 0,95]	<0,05
<b>Subpopulacja wyodrębniona ze względu na wyjściowy eGFR – geometryczna średnia liczona metodą najmniejszych kwadratów</b>						
<60 ml/min. na 1,73 m <sup>2</sup>	Październik 2020 [1]	124	0,72	1,00	0,72 [0,58; 0,90]	<0,05
≥60 ml/min. na 1,73 m <sup>2</sup>		75	0,64	0,89	0,72 [0,54; 0,96]	<0,05
<b>Subpopulacja wyodrębniona ze względu na wyjściową dawkę inhibitorów układu renina-angiotensyna – geometryczna średnia liczona metodą najmniejszych kwadratów</b>						
<50% maksymalnej dostępnej dawki	Październik 2020 [1]	42	0,57	0,91	0,62 [0,42; 0,93]	<0,05
≥50% do <80% maksymalnej dostępnej dawki		55	0,70	0,99	0,71 [0,50; 1,00]	=0,05
≥80% maksymalnej dostępnej dawki		99	0,74	0,94	0,78 [0,61; 1,01]	>0,05

\*wartości podane w referencji. ^wartość oszacowana przez Autorów analizy na podstawie 95% CI podanego w referencji.

Przewagę budezonidu o zmodyfikowanym uwalnianiu nad placebo w zakresie poprawy UPCR po 9 miesiącach terapii zaobserwowano we wszystkich subpopulacjach pacjentów wyodrębnionych ze względu na wiek, płeć, region pochodzenia, wyjściowy UPCR, wyjściowy eGFR, wyjściowy stopień

nasilenia proteinurii czy stosowaną wyjściowo dawkę inhibitorów układu renina-angiotensyna. Jedynie w przypadku subpopulacji z Ameryki Północnej i subpopulacji stosującej  $\geq 80\%$  maksymalnej dostępnej dawki inhibitora RAS, różnica pomiędzy zastosowaniem wnioskowanej interwencji a placebo nie osiągnęła poziomu istotności statystycznej.

**Tabela 49. Zmiana stosunku białka do kreatyniny w moczu (UPCR) w populacji ogólnej pacjentów z IgAN leczonych budezonidem o zmodyfikowanym uwalnianiu względem placebo – analizy wrażliwości (dane zbierane do października 2020 roku) [1].**

Punkt końcowy	Grupa badana – budezonid 16 mg (liczba pacjentów z danymi dostępnymi w 9 miesiącu <sup>a</sup> )	Grupa kontrolna – placebo (liczba pacjentów z danymi dostępnymi w 9 miesiącu <sup>a</sup> )	Stosunek średnich geometrycznych liczonych metodą najmniejszych kwadratów: dla porównania między grupami [95% CI]*	Wartość p*
Pierwotna analiza MMRM (część A, populacja FAS), N=199 <sup>b</sup>	90	89	0,73 [0,61; 0,87]	<b>0,0003</b>
Analiza regresji w celu uwzględnienia wartości odstających (część A, populacja FAS), N=199 <sup>b</sup>	90	89	0,76 [0,65; 0,89]	<b>0,0003</b>
Analiza MMRM, w celu uwzględnienia brakujących danych (część A, populacja FAS), N=199 <sup>b</sup>	90	89	0,72 [0,60; 0,87]	<b>0,0003</b>
Analiza MMRM, z uwzględnieniem danych po leczeniu ratunkowym (część A, populacja FAS), N=199 <sup>b</sup>	92	92	0,69 [0,58; 0,94]	<b>&lt;0,0001</b>
Analiza MMRM (populacja zgodna z protokołem badania), N=189 <sup>b</sup>	85	79	0,78 [0,66; 0,92]	<b>0,0016</b>
Analiza MMRM (wszyscy zrandomizowani pacjenci), N=306 <sup>b</sup>	92	89	0,71 [0,60; 0,84]	<b>&lt;0,0001</b>

\*wartości podane w referencji. FAS – ang. full analysis set; MMRM – ang. mixed-effects model for repeated measures - model efektów mieszanych dla powtarzanych pomiarów.

a) n = liczba pacjentów z ważnym zaobserwowanym wynikiem UPCR po 9 miesiącach dla każdej analizy (we wszystkich analizach brakujące dane zostały zwielokrotnione, pośrednio lub bezpośrednio, przed analizą). b) N = całkowita liczba pacjentów objętych badaniem, u których zaobserwowano lub przypisano dane; terapię ratunkową otrzymało łącznie 8 pacjentów (5 w grupie badanej, 3 w grupie placebo), z których u 5 (3 w grupie badanej, 2 w grupie placebo) zarejestrowano dane, które wykluczono z analizy pierwotnej.

Również we wszystkich przeprowadzonych analizach wrażliwości wykazano, że stosowanie budezonidu o zmodyfikowanym uwalnianiu w porównaniu z placebo, w ogólnej populacji pacjentów z IgAN wiąże się z istotną poprawą funkcji nerek, mierzonej na podstawie zmiany eGFR, po 9 miesiącach terapii.

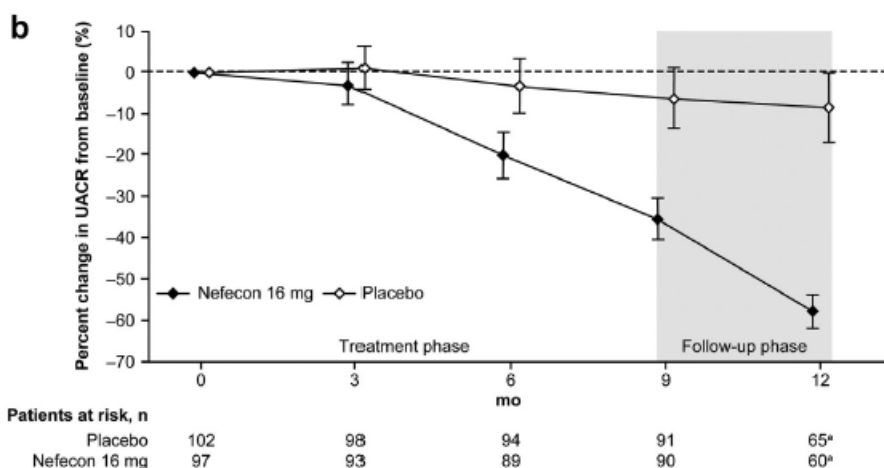
#### Zmiana UACR względem wartości wyjściowych

**Tabela 50. Zmiana stosunku albuminy do kreatyniny w moczu (UACR) w populacji ogólnej pacjentów z IgAN leczonych budezonidem o zmodyfikowanym uwalnianiu względem placebo [1].**

Punkt końcowy	Data odciążenia zbierania danych	Grupa badana – budezonid 16 mg	Grupa kontrolna – placebo	Różnica w procentowej redukcji pomiędzy grupami [95% CI]*	Wartość p
Zmiana UACR [g/g] po 9 miesiącach, % redukcja względem wartości wyjściowej	Październik 2020 [1]#			31% [14; 45]	<b>0,0005*</b>
Zmiana UACR [g/g] po 12 miesiącach, % redukcja względem wartości wyjściowej				54% [40; 64]	<b>&lt;0,0001*</b>

\*wartości podane w referencji; ^wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych z referencji; #liczba pacjentów z ważnym wynikiem UACR po 9 i 12 miesiącach w grupie placebo wyniosła odpowiednio n = 91 i n = 65 oraz n = 90 i n = 60 w grupie budezonidu. ^wartość oszacowana przez Autorów analizy na podstawie 95% CI podanego w referencji.

Wykazano, że stosowanie budezonidu o zmodyfikowanym uwalnianiu w porównaniu z placebo, w ogólnej populacji pacjentów z IgAN wiąże się z istotną poprawą białkomoczu, mierzonego na podstawie zmiany UACR, po 9 terapii jak i po 12 miesiącach od randomizacji.



**Rysunek 12.** Średnia procentowa zmiana stosunku albuminy do kreatyniny w moczu (UACR, g/g) w populacji ogólnej pacjentów z IgAN leczonych budezonidem o zmodyfikowanym uwalnianiu w porównaniu z placebo [1].

Zmiana szacunkowego wskaźnika filtracji kłębuszkowej (eGFR)

**Tabela 51.** Zmiana szacowanego wskaźnika filtracji kłębuszkowej (eGFR) w populacji ogólnej pacjentów z IgAN leczonych budezonidem o zmodyfikowanym uwalnianiu względem placebo [1].

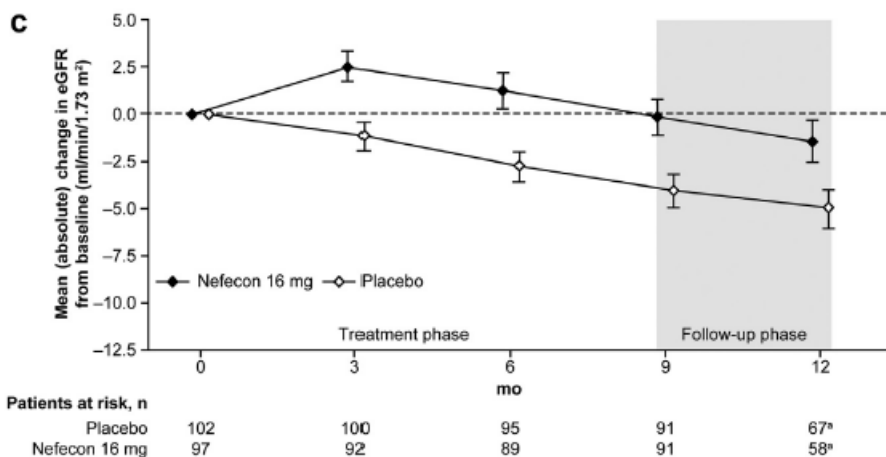
Punkt końcowy	Data odciążenia zbierania danych	Grupa badana – budezonid 16 mg	Grupa kontrolna – placebo	Zmiana procentowa eGFR (95% CI) [odpowiada różnicy w zmianie bezwzględnej (ml/min na 1,73 m <sup>2</sup> )]	Wartość p*
Zmiana eGFR [ml/min na 1,73 m <sup>2</sup> ] po 9 miesiącach względem wartości wyjściowej	Październik 2020 [1], [6]	-0,17	-4,04	7% [3; 13] (3,87)	<b>0,0014</b>
Zmiana eGFR [ml/min na 1,73 m <sup>2</sup> ] po 12 miesiącach względem wartości wyjściowej		-	-	7% [1; 13] (3,56)	<b>0,0106</b>

\*wartości podane w referencji; eGFR porównano z wartością wyjściową za pomocą regresji. Liczba pacjentów z ważnym wynikiem eGFR w 9. i 12. miesiącu w grupie placebo wynosiło odpowiednio n=91 i n=67 oraz n=91 i n=58 w grupie budezonidu, odpowiednio. Wyniki tej analizy MMRM przedstawiono jako średnią geometryczną współczynnika i procentowe zmniejszenie w stosunku do wartości wyjściowych. Dla eGFR wyniki przedstawiono dodatkowo w kategoriach średniej różnicy w bezwzględnej zmianie w stosunku do wartości wyjściowych, które wyprowadzono ze średnich geometrycznych liczonych metodą najmniejszych kwadratów.

Wykazano, że stosowanie budezonidu o zmodyfikowanym uwalnianiu w porównaniu z placebo, w ogólnej populacji pacjentów z IgAN wiąże się z istotną poprawą funkcji nerek, mierzonej na podstawie zmiany eGFR, po 9 miesiącach terapii, po 9 i 12 miesiącach terapii.

Ponadto stosowanie budezonidu w porównaniu z placebo w populacji pacjentów z IgAN wiąże się z istotną statystycznie (p=0,111) poprawą rocznego spadku eGFR o 3,37 ml/min w przeliczeniu na 1,73 m<sup>2</sup>.

Nie zaobserwowano istotnej statystycznie poprawy rocznego spadku eGFR w subpopulacji pacjentów z wyjściowym UPCR <1,5 g/g.



Rysunek 13. Średnia procentowa zmiana szacunkowego wskaźnika przesączania kłębuszkowego (eGFR; ml/min na 1,73 m<sup>2</sup>) w populacji ogólnej pacjentów z IgAN leczonych budezonidem o zmodyfikowanym uwalnianiu w porównaniu z placebo [1].

Tabela 52. Zmiana szacunkowego wskaźnika filtracji kłębuszkowej (eGFR, ml/min na 1,73 m<sup>2</sup>) obliczanego z równania CDK-EPI) po 9 miesiącach w populacji pacjentów z IgAN leczonych budezonidem o zmodyfikowanym uwalnianiu względem placebo – wyniki w subpopulacjach wyodrębnionych ze względu na cechy kliniczne i demograficzne [1].

Punkt końcowy	Data odcięcia danych	N	Grupa badana – budezonid 16 mg	Grupa kontrolna – placebo	Stosunek średnich geometrycznych [95% CI]*	Wartość p <sup>^</sup>
<b>Subpopulacja wyodrębniona ze względu na wiek – geometryczna średnia liczona metodą najmniejszych kwadratów</b>						
<45 lat	Październik 2020 [1]	180	0,98	0,92	1,07 [1,00; 1,14]	>0,05
≥45 lat do <65 lat		83	1,05	0,94	1,11 [1,03; 1,19]	<0,05
<b>Subpopulacja wyodrębniona ze względu na płeć – geometryczna średnia liczona metodą najmniejszych kwadratów</b>						
Męska	Październik 2020 [1]	135	1,03	0,92	1,12 [1,06; 1,19]	<0,05
Żeńska		64	0,92	0,94	0,98 [0,90; 1,07]	>0,05
<b>Subpopulacja wyodrębniona ze względu na region pochodzenia – geometryczna średnia liczona metodą najmniejszych kwadratów</b>						
Ameryka Północna	Październik 2020 [1]	42	1,05	1,01	1,04 [0,93; 1,16]	>0,05
Europa		122	0,97	0,90	1,07 [1,01; 1,14]	<0,05
<b>Subpopulacja wyodrębniona ze względu na wyjściowy UPCR – geometryczna średnia liczona metodą najmniejszych kwadratów</b>						
<1,5 g/g	Październik 2020 [1]	126	1,00	0,97	1,03 [0,97; 1,09]	>0,05
≥1,5 g/g		73	0,99	0,84	1,17 [1,08; 1,27]	<0,05
<b>Subpopulacja wyodrębniona ze względu na wyjściowe nasilenie proteinurii – geometryczna średnia liczona metodą najmniejszych kwadratów</b>						



Budezonid o zmodyfikowanym uwalnianiu (produkt leczniczy Kinpeygo®) do stosowania w leczeniu pierwotnej nefropatii IgA u osób dorosłych, u których istnieje ryzyko szybkiej progresji choroby. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Punkt końcowy	Data odcięcia zbierania danych	N	Grupa badana – budezonid 16 mg	Grupa kontrolna – placebo	Stosunek średnich geometrycznych [95% CI]*	Wartość p <sup>^</sup>
<2 g/24 godz.	Październik 2020 [1]	82	1,01	0,98	1,03 [0,96; 1,11]	>0,05
≥2 g/24 godz.		117	0,99	0,89	1,11 [1,05; 1,19]	<b>&lt;0,05</b>
<b>Subpopulacja wyodrębniona ze względu na wyjściowy eGFR – geometryczna średnia liczona metodą najmniejszych kwadratów</b>						
<60 ml/min. na 1,73 m <sup>2</sup>	Październik 2020 [1]	124	0,98	0,92	1,06 [1,00; 1,13]	>0,05
≥60 ml/min. na 1,73 m <sup>2</sup>		75	1,02	0,93	1,10 [1,01; 1,19]	<b>&lt;0,05</b>
<b>Subpopulacja wyodrębniona ze względu na wyjściową dawkę inhibitorów układu renina-angiotensyna – geometryczna średnia liczona metodą najmniejszych kwadratów</b>						
<50% maksymalnej dostępnej dawki	Październik 2020 [1]	42	0,95	0,94	1,01 [0,91; 1,13]	>0,05
≥50% do <80% maksymalnej dostępnej dawki		55	1,03	0,90	1,15 [1,05; 1,26]	<b>&lt;0,05</b>
≥80% maksymalnej dostępnej dawki		99	1,01	0,95	1,06 [0,99; 1,13]	>0,05

\*wartości podane w referencji. ^wartość oszacowana przez Autorów analizy na podstawie 95% CI podanego w referencji. CKD-EPI - Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration.

Przewagę (istotną statystycznie lub liczbowo) budezonidu o zmodyfikowanym uwalnianiu nad placebo w zakresie poprawy eGFR po 9 miesiącach terapii zaobserwowano we wszystkich subpopulacjach pacjentów wyodrębnionych ze względu na wiek, region pochodzenia, wyjściowy UPCR, wyjściowy eGFR, wyjściowy stopień nasilenia proteinurii czy stosowaną wyjściowo dawkę inhibitorów układu renina-angiotensyna. Jedynie w przypadku subpopulacji kobiet, zaobserwowano trend na korzyść placebo.

#### Jakość życia związana ze zdrowiem

**Tabela 53. Jakość życia związana ze zdrowiem oceniana w kwestionariuszu SF-36, po 9 i 12 miesiącach w populacji ogólnej pacjentów z IgAN leczonych budezonidem o zmodyfikowanym uwalnianiu względem placebo.**

Punkt końcowy – domena kwestionariusza	Data odcięcia zbierania danych	Grupa badana – budezonid 16 mg	Grupa kontrolna – placebo	WMD [95% CI] <sup>^</sup>	Wartość p <sup>^</sup>
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Punkt końcowy – domena kwestionariusza	Data odjęcia zbierania danych	Grupa badana – budezonid 16 mg	Grupa kontrolna – placebo	WMD [95% CI]^	Wartość p^
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Punkt końcowy – domena kwestionariusza	Data odcięcia zbierania danych	Grupa badana – budezonid 16 mg	Grupa kontrolna – placebo	WMD [95% CI]^	Wartość p^
[REDACTED]					

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

#### Dodatkowe analizy

Stosowanie budezonidu o zmodyfikowanym uwalnianiu w populacji pacjentów z IgAN istotnie obniżyło poziom IgA przeciwko gliadynie po 3 miesiącach ( $p=0,044$ ), 6 miesiącach ( $p=0,029$ ) i 9 miesiącach ( $p=0,027$ ) terapii oraz poziom IgA przeciwko kazeinie po 9 miesiącach ( $p=0,023$ ), w porównaniu z wyjściowym poziomem przeciwciał [8].

W abstrakcie [10] przedstawiono wyniki analizy poziomu Gd-IgA1, mierzonego metodą ELISA z zastosowaniem przeciwciała swoistego dla Gd-IgA1. Terapia budezonidem o zmodyfikowanym uwalnianiu istotnie obniżyła poziom krążącego Gd-IgA1. Średni poziom Gd-IgA1 spadł o 21,4% ( $p<0,0005$ ) w 3. miesiącu terapii, 23,5% ( $p<0,0017$ ) w 6. miesiącu i 34% ( $p<0,0001$ ) w 9. miesiącu w porównaniu z placebo.

W abstrakcie [11] przedstawiono wyniki analizy poziomu rozpuszczalnego klastra różnicowania (CD)23, CD27 i CD30 mierzonego przy użyciu technologii Luminex u 160 uczestników NefIgArd Część A przy użyciu próbek surowicy. Terapia budezonidem o zmodyfikowanym uwalnianiu istotnie obniżyła poziom sCD23, sCD27 i sCD30 po 3 miesiącach (wszystkie wartości  $p < 0,0001$ ), 6 miesiącach (wszystkie wartości  $p < 0,0001$ ) i 9 miesiącach (wszystkie wartości  $p < 0,0001$ ). Stopień supresji sCD23, sCD27 i sCD30 korelował z wielkością redukcji czynnika aktywującego komórki B (BAFF) w każdym punkcie czasowym. Redukcja sCD30 po 6 i 9 miesiącach była skorelowana z wielkością redukcji kompleksów immunologicznych IgA/IgG.

W abstrakcie [12] przeprowadzono analizę interakcji, uwzględniając wszystkie białka surowicy znacząco modulowane przez leczenie budezonidem o zmodyfikowanym, w części A badania NefIgArd, korzystając z bazy danych interakcji białko-białko STRING, która zawiera znane i przewidywane interakcje białkowe, w celu określenia, które procesy i szlaki biologiczne są modulowane przez leczenie wnioskowaną interwencją. Analiza funkcjonalna wykazała, że biomarkery w surowicy znacząco modulowane przez

leczenie budezonidem w części A badania NefIgArd są wzbogacone o białka biorące udział w bazie danych szlaków KEGG (Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes) dla jelitowej sieci odpornościowej. Wytwarzanie IgA i procesy biologiczne związane z kontrolą aktywacji limfocytów B wskazują, że mechanizm działania budezonidu jest, przynajmniej częściowo, napędzany działaniem w obrębie tkanki limfatycznej związanej z jelitami (GALT). Odkrycia te potwierdzają działanie budezonidu, modyfikujące na powierzchnię błony śluzowej jelita krętego i bezpośredni wpływ na GALT jelita krętego, dodatkowo wzmacniając powiązanie pomiędzy jelitami i nerkami u pacjentów z IgAN.

### 15.5.2. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ BUDEZONIDU O ZMODYFIKOWANYM UWALNIANIU Z PORÓWNIANIEM Z PLACEBO W POPULACJI OGÓLNEJ PACJENTÓW Z NEFROPATIA IgA – wyniki części B badania NefIgArd

Stopień stosowania się pacjentów do przydzielonej terapii był wysoki (171 [94%] pacjentów grupie badanej i kontrolnej przyjęło co najmniej 80% wszystkich kapsułek). Ogólny wskaźnik ukończenia badania był wysoki i podobny w obu grupach [3].

Szacunkowy wskaźnik filtracji kłębuszkowej (eGFR)

**Tabela 54. Zmiana szacowanego wskaźnika filtracji kłębuszkowej (eGFR) w populacji ogólnej pacjentów z IgAN leczonych budezonidem o zmodyfikowanym uwalnianiu względem placebo [3].**

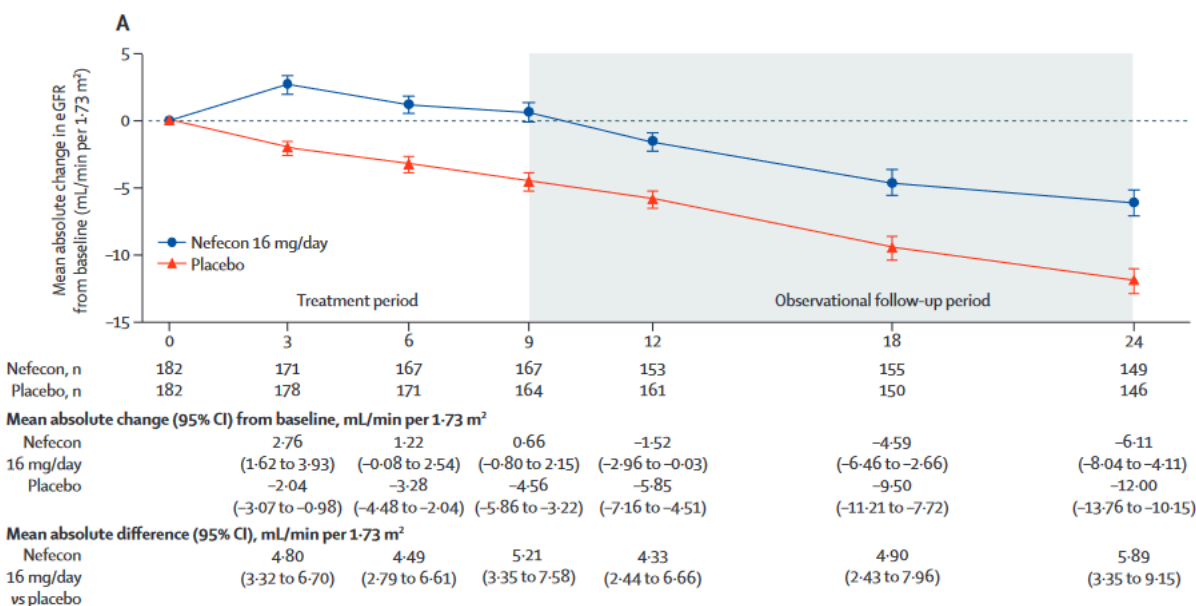
Punkt końcowy	Data odcięcia zbierania danych	Grupa badana – budezonid 16 mg	Grupa kontrolna – placebo	Różnica w średniej zmianie pomiędzy grupami [95% CI]*	Wartość p
Bezwzględna zmiana ważonego czasowo eGFR [ml/min na 1,73 m <sup>2</sup> ] w ciągu 2 lat, średnia [95% CI] – główny punkt końcowy	Luty 2023 [2], [3], [8]	-2,47 [-3,88; -1,02]	-7,52 [-8,83; -6,18]	5,05 [3,24; 7,38]	<0,0001*
Zmiana eGFR [ml/min na 1,73 m <sup>2</sup> ] po 9 miesiącach względem wartości wyjściowej, średnia [95% CI]		0,66 [-0,80; 2,15]	-4,56 [-5,86; -3,22]	5,21 [3,35; 7,58]	<0,05^
Zmiana eGFR [ml/min na 1,73 m <sup>2</sup> ] po 2 latach względem wartości wyjściowej, średnia [95% CI]		-6,11 [-8,04; -4,11]	-12,00 [-13,76; -10,15]	5,89 [3,35; 9,15] Różnica w całkowitym rocznym obniżeniu eGFR: 2,95 [1,67; 4,58]	<0,0001*
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Punkt końcowy	Data odcięcia zbierania danych	Grupa badana – budezonid 16 mg	Grupa kontrolna – placebo	Różnica w średniej zmianie pomiędzy grupami [95% CI]*	Wartość p
[redacted]		[redacted]	[redacted]		
[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]	
[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

\*wartości podane w referencji. ^wartość obliczona przez Autorów analizy na podstawie 95% CI podanego w referencji.

Wykazano, że stosowanie budezonidu o zmodyfikowanym uwalnianiu w porównaniu z placebo, w populacji pacjentów z IgAN wiąże się z istotnie statystycznie niższą redukcją eGFR oraz niższym rocznym spadkiem eGFR, w ciągu 9 miesięcy jak i 2 lat od randomizacji (tj. po 9 miesiącach terapii+15 miesiącach obserwacji).

Budezonid o zmodyfikowanym uwalnianiu (produkt leczniczy Kinpeygo®) do stosowania w leczeniu pierwotnej nefropatii IgA u osób dorosłych, u których istnieje ryzyko szybkiej progresji choroby. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Rysunek 14. Średnia bezwzględna zmiana szacunkowego wskaźnika filtracji kłębuszkowej (eGFR; ml/min na 1,73 m<sup>2</sup>) w populacji ogólnej pacjentów z IgAN leczonych budezonidem o zmodyfikowanym uwalnianiu w porównaniu z placebo, w czasie części A i B badania (do 24 miesięcy od randomizacji). Populacja FAS [3].

Tabela 55. Średnia zmiana szacowanego wskaźnika filtracji kłębuszkowej (eGFR) w ciągu 2 lat, w populacji ogólnej pacjentów z IgAN leczonych budezonidem o zmodyfikowanym uwalnianiu względem placebo – wyniki analiz wrażliwości [3].

Punkt końcowy	Grupa badana – budezonid 16 mg	Grupa kontrolna – placebo	Różnica w średnich zmianach eGFR w ml/min na 1,73 m <sup>2</sup> [95% CI]*	Wartość p*
Podstawowa analiza regresji (populacja FAS), N=364	-2,47, n=182	-7,52, n=182	5,05 [3,24; 7,38]	<0,0001
Podstawowa analiza regresji (populacja zgodna z protokołem badania), N=325	-2,01, n=161	-7,22, n=164	5,21 [3,35; 7,61]	<0,0001
Analiza MMRM (populacja FAS), N=358	-2,99, n=179	-8,15, n=179	5,16 [3,07; 7,81]	<0,0001
Analiza regresji z alternatywnymi założeniami dotyczącymi brakujących danych (populacja FAS), N=364	-2,57, n=182	-7,71, n=182	5,14 [3,24; 7,58]	<0,0001
Analiza regresji obejmująca dane zaobserwowane po otrzymaniu leku ratunkowego (populacja FAS), N=364	-2,79, n=182	-7,58, n=182	4,79 [2,92; 7,16]	<0,0001
Analiza regresji wykluczająca dane zaobserwowane po rozpoczęciu podawania inhibitorów SGLT2 po wartości wyjściowej (populacja FAS), N=364	-2,41, n=182	-7,34, n=182	4,94 [3,03; 7,35]	<0,0001

Punkt końcowy	Grupa badana – budezonid 16 mg	Grupa kontrolna – placebo	Różnica w średnich zmianach eGFR w ml/min na 1,73 m <sup>2</sup> [95% CI]*	Wartość p*
	Grupa badana – budezonid 16 mg, N=182	Grupa kontrolna – placebo, N=182	Różnica w całkowitym dwuletnim spadku eGFR [ml/min/1,73 m <sup>2</sup> w przeliczeniu na rok] [95% CI]*	Wartość p*
<b>Podstawowa wspomagająca analiza współczynników losowych</b>	-3,55	-5,37	1,82 [0,50; 3,13]	<b>0,0035</b>
<b>Analiza regresji wielokrotnie imputowanych 2-letnich wartości eGFR</b>	-3,06	-6,00	2,95 [1,67; 4,58]	<b>&lt;0,0001</b>
<b>Model splajnu liniowego z efektami mieszanymi</b>	-2,65	-5,44	2,78 [1,39; 4,17]	<b>0,00012</b>

\*wartości podane w referencji. FAS – ang. full analysis set; MMRM – ang. mixed-effects model for repeated measures - model efektów mieszanych dla powtarzanych pomiarów.

Wyniki analiz wrażliwości oraz dodatkowych analiz dotyczących zmiany eGFR potwierdzają wyniki analizy podstawowej i wskazują, że niezależnie od zastosowanej metody analizy danych, imputacji danych, uwzględnienia bądź nie wyników pacjentów stosujących terapię ratunkową stosowanie budezonidu o zmodyfikowanym uwalnianiu w porównaniu z placebo, w populacji pacjentów z IgAN wiąże się z istotnie statystycznie niższą redukcją eGFR, w ciągu 2 lat od randomizacji.

**Tabela 56. Zmiana szacunkowego wskaźnika filtracji kłębuszkowej (eGFR) w ciągu 2 lat obliczona przy zastosowaniu analizy regresji u pacjentów z IgAN leczonych budezonidem o zmodyfikowanym uwalnianiu względem placebo – wyniki w subpopulacjach wyodrębnionych ze względu na cechy kliniczne i demograficzne, populacja FAS [3].**

Punkt końcowy	Data odcięcia zbierania danych	N	Grupa badana – budezonid 16 mg	Grupa kontrolna – placebo	Różnica w średnich [95% CI]*	Wartość p <sup>^</sup>
<b>Subpopulacja wyodrębniona ze względu na wiek – średnia liczona metodą najmniejszych kwadratów</b>						
<45 lat	Luty 2023 [3]	202	-3,68	-8,87	5,19 [2,69; 8,30]	<b>&lt;0,05</b>
≥45 lat do <65 lat		151	-0,58	-5,98	5,40 [2,32; 9,13]	<b>&lt;0,05</b>
<b>Subpopulacja wyodrębniona ze względu na płeć – średnia liczona metodą najmniejszych kwadratów</b>						
Męska	Luty 2023 [3]	240	-1,75	-7,33	5,58 [3,30; 8,45]	<b>&lt;0,05</b>
Żeńska		124	-3,70	-7,90	4,20 [0,85; 8,17]	<b>&lt;0,05</b>
<b>Subpopulacja wyodrębniona ze względu na region pochodzenia – średnia liczona metodą najmniejszych kwadratów</b>						
Ameryka Północna	Luty 2023 [3]	73	-0,78	-6,32	5,54 [1,15; 70,79]	<b>&lt;0,05</b>
Europa		197	-2,50	-8,11	5,61 [3,03; 8,84]	<b>&lt;0,05</b>
Azja Pacyficzna		76	-4,56	-6,60	2,05 [-2,31; 6,98]	>0,05
<b>Subpopulacja wyodrębniona ze względu na wyjściowy UPCR – średnia liczona metodą najmniejszych kwadratów</b>						
<1,5 g/g		235	-0,59	-5,22	4,63 [2,26; 7,50]	<b>&lt;0,05</b>

Punkt końcowy	Data odcięcia zbierania danych	N	Grupa badana – budezonid 16 mg	Grupa kontrolna – placebo	Różnica w średnich [95% CI]*	Wartość p <sup>^</sup>
≥1,5 g/g	Luty 2023 [3]	129	-6,03	-12,63	6,59 [3,59; 10,46]	<0,05
<b>Subpopulacja wyodrębniona ze względu na wyjściowe nasilenie proteinurii – średnia liczona metodą najmniejszych kwadratów</b>						
<2 g/24 godz.	Luty 2023 [3]	157	0,55	-4,68	5,23 [2,23; 8,85]	<0,05
≥2 g/24 godz.		207	-4,89	-9,92	5,03 [2,50; 8,16]	<0,05
<b>Subpopulacja wyodrębniona ze względu na wyjściowy eGFR – średnia liczona metodą najmniejszych kwadratów</b>						
<60 ml/min. na 1,73 m <sup>2</sup>	Luty 2023 [3]	218	-3,55	-9,12	5,56 [3,21; 8,54]	<0,05
≥60 ml/min. na 1,73 m <sup>2</sup>		146	-0,88	-5,06	4,18 [1,08; 7,82]	<0,05
<b>Subpopulacja wyodrębniona ze względu na wyjściową dawkę inhibitorów układu renina-angiotensyna – średnia liczona metodą najmniejszych kwadratów</b>						
<50% maksymalnej dostępnej dawki	Luty 2023 [3]	73	-0,064	-8,89	8,25 [3,68; 14,01]	<0,05
≥50% do <80% maksymalnej dostępnej dawki		89	-2,68	-7,82	5,14 [1,11; 9,98]	<0,05
≥80% maksymalnej dostępnej dawki		197	-3,40	-6,73	3,33 [0,71; 6,38]	>0,05
<b>Subpopulacja wyodrębniona ze względu na rasę – średnia liczona metodą najmniejszych kwadratów</b>						
Biała	Luty 2023 [3]	275	-2,34	-7,13	4,79 [2,64; 7,44]	<0,05
Inna		89	-2,89	-8,33	5,44 [1,53; 10,16]	<0,05
<b>Subpopulacja wyodrębniona ze względu na wyjściową obecność hematurii – średnia liczona metodą najmniejszych kwadratów</b>						
Obecna	Luty 2023 [3]	250	-2,75	-8,56	5,81 [3,56; 8,70]	<0,05
Nieobecna		114	-2,05	-5,26	3,21 [-0,19; 7,11]	>0,05

\*wartości podane w referencji. ^wartość oszacowana przez Autorów analizy na podstawie 95% CI podanego w referencji.

Przewagę budezonidu o zmodyfikowanym uwalnianiu nad placebo w zakresie eGFR po 2 miesiącach terapii zaobserwowano we wszystkich subpopulacjach pacjentów wyodrębnionych ze względu na wiek, płeć, region pochodzenia, wyjściowy UPCR, wyjściowy eGFR, wyjściowy stopień nasilenia proteinurii, stosowaną wyjściowo dawkę inhibitorów układu renina-angiotensyna, rasę czy wyjściową obecność hematurii. Jedynie w przypadku subpopulacji z Azji Pacyficznej, subpopulacji stosującej ≥80% maksymalnej dostępnej dawki inhibitora RAS oraz pacjentów bez wyjściowej hematurii, różnica pomiędzy zastosowaniem wnioskowanej interwencji a placebo nie osiągnęła poziomu istotności statystycznej

Poziom kreatyniny wydalanej z moczem



Terapia budezonidem o zmodyfikowanym uwalnianiu nie spowodowała zmiany ilości kreatyniny wydalanej z moczem w porównaniu z placebo, co wskazuje na brak dowodów na działanie sarkopeniczne wnioskowanej interwencji [3].

Czas od randomizacji do uzyskania złożonego punktu końcowego: 30% redukcji eGFR lub niewydolności nerek

**Tabela 57. Czas do 30% redukcji szacunkowego wskaźnika filtracji kłębuszkowej (eGFR) lub niewydolności nerek w populacji ogólnej pacjentów z IgAN leczonych budezonidem o zmodyfikowanym uwalnianiu względem placebo [3].**

Punkt końcowy	Data odcięcia zbierania danych	Grupa badana – budezonid 16 mg	Grupa kontrolna – placebo	HR* lub RR^ [95% CI]	Wartość p
Czas od randomizacji do potwierdzonej, 30% redukcji eGFR lub wystąpienia niewydolności nerek, mediana [miesiące]	Luty 2023 [3], [9]	-	-	HR=0,45 [0,26; 0,75]	<b>0,0014*</b>
Czas od randomizacji do potwierdzonej, 30% redukcji eGFR lub wystąpienia niewydolności nerek, niezależnie od stosowania lub nieleczenia ratunkowego, mediana [miesiące]		-	-	HR=0,51 [0,33; 0,79]	<b>0,0013*</b>
Czas od randomizacji do potwierdzonej, 30% redukcji eGFR lub wystąpienia niewydolności nerek w subpopulacji z UPCR <1,5 g/g, mediana [miesiące]		-	-	HR=0,51 [0,21; 1,12]	<b>&lt;0,05^</b>
Czas od randomizacji do potwierdzonej, 30% redukcji eGFR lub wystąpienia niewydolności nerek, przy uwzględnieniu zastosowania leczenia ratunkowego jako zdarzenia, mediana [miesiące]		-	-	HR=0,44 [0,27; 0,71]	<b>0,0005*</b>
Odsetek pacjentów z potwierdzoną, 30% redukcją eGFR lub wystąpieniem niewydolności nerek, n/N (%)		21/182 (12%)	39/182 (21%)	RR=0,54 [0,33; 0,87]	<b>&lt;0,05^ NNT=11 [6; 44]</b>
Odsetek pacjentów z potwierdzoną, 30% redukcją eGFR lub wystąpieniem		9/117 (8%)	16/118 (14%)	RR=0,57 [0,26; 1,20]	<b>&gt;0,05^</b>

Punkt końcowy	Data odcięcia zbierania danych	Grupa badana – budezonid 16 mg	Grupa kontrolna – placebo	HR* lub RR^ [95% CI]	Wartość p
niewydolności nerek, z wyjściowym UPCR <1,5 g/g, n/N (%)					
<b>Pacjenci spełniający kryteria dla poszczególnych składowych złożonego punktu końcowego</b>					
[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

\*wartości podane w referencji; ^wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych z referencji.

Wykazano, że stosowanie budezonidu o zmodyfikowanym uwalnianiu w porównaniu z placebo, w populacji pacjentów z IgAN wiąże się z istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) dłuższym czasem/niższym ryzykiem do wystąpienia złożonego punktu końcowego obejmującego  $\geq 30\%$  redukcję eGFR lub wystąpienia niewydolności nerek, w ciągu 9 miesięcy jak i 2 lat od randomizacji (tj. po 9 miesiącach terapii+15 miesiącach obserwacji). Przewaga wnioskowanej interwencji była obserwowana niezależnie od zastosowania leczenia ratunkowego.

Niezależnie od zastosowanej metody analizy, oczekuje się, że wielkość korzyści z leczenia zaobserwowane na podstawie całkowitego nachylenia [obniżenia] eGFR w ciągu 2 lat przełoży się na klinicznie znaczące efekty leczenia w zakresie długoterminowego złożonego punktu końcowego, jakim jest niewydolność nerek, eGFR  $< 15$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, czyli utrzymujące się podwojenie stężenia kreatyniny w surowicy. Porównanie z metaanalizą Inker'a i in. wykazało, że wszystkie szacunkowe korzyści z leczenia budezonidem w odniesieniu do całkowitego nachylenia eGFR w ciągu 2 lat znacznie przekraczają próg 1,23 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> rocznie wymagany do predykcji klinicznie znaczących skutków leczenia w odniesieniu do tego złożonego klinicznego punktu końcowego z dużym stopniem pewności [3].

#### Zmiana UPCR

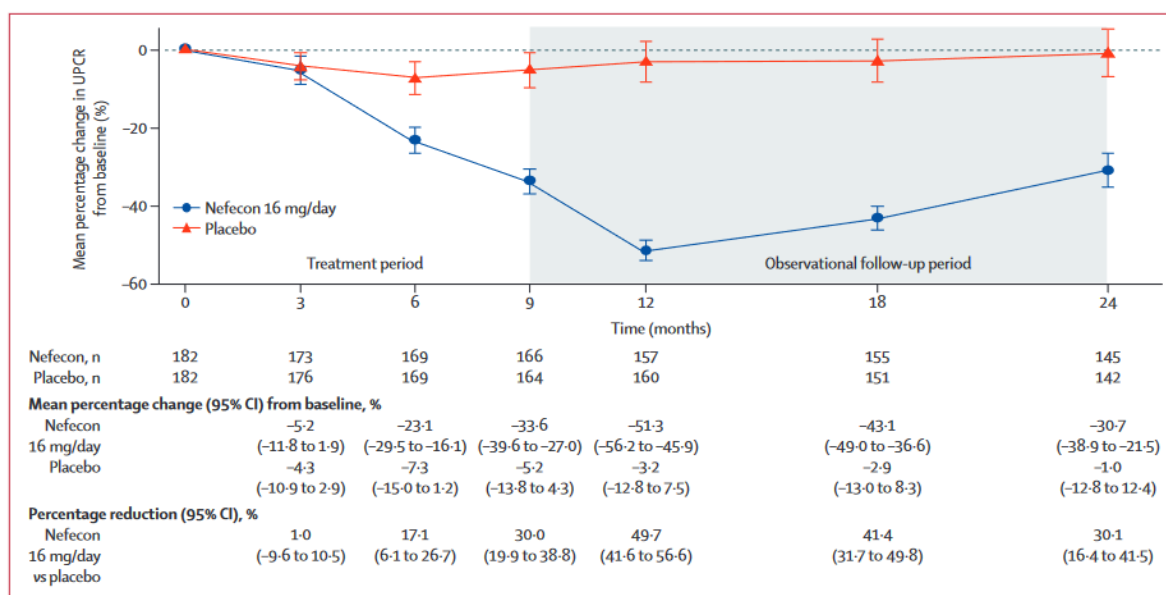
**Tabela 58. Zmiana stosunku białka do kreatyniny w moczu (UPCR) w populacji ogólnej pacjentów z IgAN leczonych budezonidem o zmodyfikowanym uwalnianiu względem placebo [3].**

Punkt końcowy	Data odjęcia zbierania danych	Grupa badana – budezonid 16 mg	Grupa kontrolna – placebo	Różnica w procentowej zmianie [95% CI]*	Wartość p
Procentowa zmiana uśrednionego w czasie UPCR pomiędzy 12 a 24 miesiącem od randomizacji, [95% CI]	Luty 2023 [3], [2]	-40,3%	1,0%	-40,9% [-31,9; -48,7]	<0,0001*
Procentowa zmiana uśrednionego w czasie UPCR po 12 miesiącach względem wartości wyjściowych, [95% CI]		-51,30% [-56,15; -45,90]	-3,21% [-12,82; 7,46]	-49,7% [-41,6; -56,6]	<0,05^
Zmiana UPCR po 12 miesiącach, geometryczna średnia zmiana liczona metodą najmniejszych kwadratów względem wartości wyjściowej [g/g]		0,49 [0,44; 0,54]	0,97 [0,87; 1,07]	Stosunek średnich geometrycznych: 0,50 [0,43; 0,58]	<0,0001*
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

\*wartości podane w referencji; ^wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie 95% CI z referencji.

Wykazano, że stosowanie budezonidu o zmodyfikowanym uwalnianiu w porównaniu z placebo, w populacji pacjentów z IgAN wiąże się z [REDACTED]

[REDACTED]



Rysunek 15. Średnia procentowa zmiana stosunku białka do kreatyniny w moczu (UPCR, g/g) w populacji ogólnej pacjentów z IgAN leczonych budezonidem o zmodyfikowanym uwalnianiu w porównaniu z placebo, w czasie części A i B badania (do 24 miesięcy od randomizacji). Populacja FAS [3].

### Zmiana UACR

Tabela 59. Zmiana stosunku albuminy do kreatyniny w moczu (UACR) w populacji ogólnej pacjentów z IgAN leczonych budezonidem o zmodyfikowanym uwalnianiu względem placebo [3].

Punkt końcowy	Data odcięcia zbierania danych	Grupa badana – budezonid 16 mg	Grupa kontrolna – placebo	Różnica w procentowej zmianie [95% CI]*	Wartość p
Procentowa zmiana uśredniona w czasie UACR pomiędzy 12 a 24 miesiącem od randomizacji, [95% CI]	Luty 2023 [3]	-48,2%	-3,7%	46,3% [36,5; 54,5]	<0,0001
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

\*wartości podane w referencji; ^wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie 95% CI z referencji.

Wykazano, że stosowanie budezonidu o zmodyfikowanym uwalnianiu w porównaniu z placebo, w populacji pacjentów z IgAN wiąże się z istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) większą redukcją UACR

### Hematuria (krwiomocz)

Analizę przeprowadzono w czasie obserwacji w części B badania; z uwzględnieniem pacjentów, dla których był dostępne wyniki z co najmniej dwóch paskowych testów moczu.

**Tabela 60. Punkty końcowe związane z hematurią (krwiomoczem) w populacji ogólnej pacjentów z IgAN leczonych budezonidem o zmodyfikowanym uwalnianiu względem placebo [3].**

Punkt końcowy	Data odcięcia zbierania danych	Grupa badana – budezonid 16 mg	Grupa kontrolna – placebo	RR <sup>^</sup> /OR* [95% CI]*	Wartość p	NNT [95% CI]
<b>Pacjenci bez mikrohematurii w czasie części B, n/N (%)</b>	Luty 2023 [3]	94/158 (59%)	59/152 (39%)	OR=2,5 [1,6; 4,1] RR=1,53 [1,21; 1,95]	<b>0,0001*</b> <b>&lt;0,05<sup>^</sup></b>	<b>NNT=5</b> <b>[4; 11]</b>

\*wartości podane w referencji; <sup>^</sup>wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych z referencji.

Wykazano, że stosowanie budezonidu o zmodyfikowanym uwalnianiu w porównaniu z placebo, w populacji pacjentów z IgAN wiąże się z istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) niższym ryzykiem wystąpienia hematurii (NNT=5), w ciągu 2 lat od randomizacji (tj. po 9 miesiącach terapii+15 miesiącach obserwacji).

### Stosowanie leczenia ratunkowego

W czasie trwania badania 20 (11%) pacjentów leczonych wnioskowaną interwencją i 27 (15%) pacjentów otrzymujących placebo otrzymywało leki ratunkowe w leczeniu IgAN lub zabronione leki immunosupresyjne z powodu wskazań innych niż IgAN lub rozpoczęło dializę, w związku z czym ich niektóre lub wszystkie dane zostały wyłączone z odpowiednich analiz skuteczności. Wyniki wszystkich analiz wrażliwości i analiz uzupełniających były zgodne z analizą pierwotną, co sugeruje na wyniki nie miały nadmiernego wpływu braku danych, odstępowania od protokołu lub zastosowanie leku doraźnego [3].

**Tabela 61. Punkty końcowe związane ze stosowaniem leczenia ratunkowego w populacji ogólnej pacjentów z IgAN leczonych budezonidem o zmodyfikowanym uwalnianiu względem placebo [3].**

Punkt końcowy	Data odcięcia zbierania danych	Grupa badana – budezonid 16 mg, N=182	Grupa kontrolna – placebo, N=182	RR <sup>^</sup> /HR* [95% CI]*	Wartość p
<b>Pacjenci wymagający stosowania leczenia ratunkowego do 24 miesiąca, n (%)</b>	Luty 2023 [3]	15 (8%)	20 (11%)	RR=0,75 [0,40; 1,40]	<b>&gt;0,05<sup>^</sup></b>

Budezonid o zmodyfikowanym uwalnianiu (produkt leczniczy Kinpeygo®) do stosowania w leczeniu pierwotnej nefropatii IgA u osób dorosłych, u których istnieje ryzyko szybkiej progresji choroby. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Punkt końcowy	Data odcięcia zbierania danych	Grupa badana – budezonid 16 mg, N=182	Grupa kontrolna – placebo, N=182	RR <sup>^</sup> /HR* [95% CI]*	Wartość p
Czas do konieczności stosowania leczenia ratunkowego		-	-	HR=0,68 [0,34; 1,33]*	0,2647*

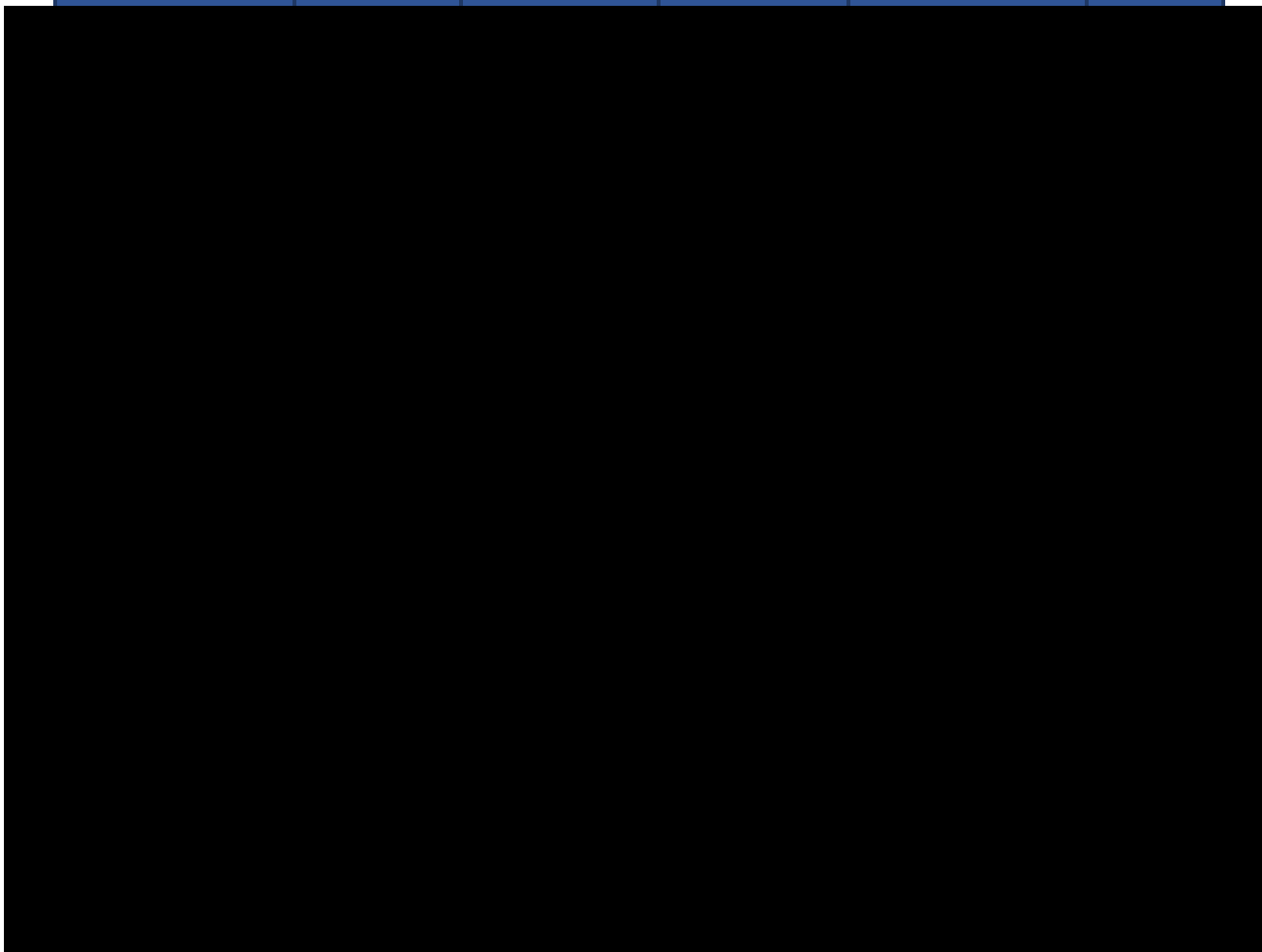
\*wartości podane w referencji; <sup>^</sup>wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych z referencji.

Wykazano, że stosowanie budezonidu o zmodyfikowanym uwalnianiu w porównaniu z placebo, w populacji pacjentów z IgAN wiąże się z brakiem istotnych statystycznie różnic ( $p > 0,05$ ) w zakresie czasu/ryzyka konieczności zastosowanie leczenia ratunkowego choroby, w ciągu 2 lat od randomizacji (tj. po 9 miesiącach terapii+15 miesiącach obserwacji).

#### Jakość życia związana ze stanem zdrowia

**Tabela 62. Jakość życia związana ze zdrowiem oceniana w kwestionariuszu SF-36, po 24 miesiącach w populacji ogólnej pacjentów z IgAN leczonych budezonidem o zmodyfikowanym uwalnianiu względem placebo.**

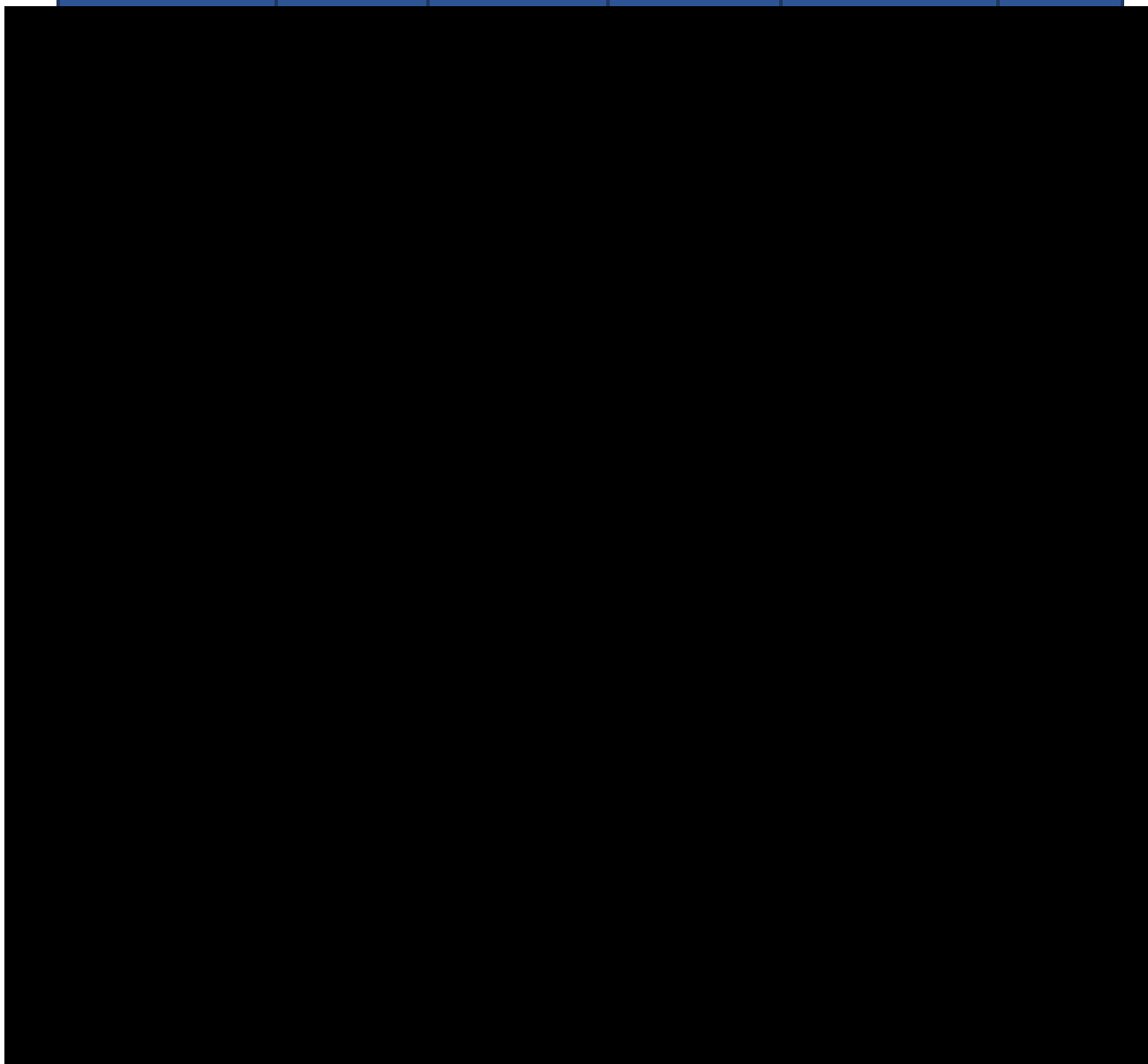
Punkt końcowy – domena kwestionariusza	Data odcięcia zbierania danych	Grupa badana – budezonid 16 mg	Grupa kontrolna – placebo	WMD [95% CI]*	Wartość p <sup>^</sup>
--	--------------------------------	--------------------------------	---------------------------	---------------	------------------------



Budezonid o zmodyfikowanym uwalnianiu (produkt leczniczy Kinpeygo®) do stosowania w leczeniu pierwotnej nefropatii IgA u osób dorosłych, u których istnieje ryzyko szybkiej progresji choroby. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Punkt końcowy – domena kwestionariusza	Data odcięcia zbierania danych	Grupa badana – budezonid 16 mg	Grupa kontrolna – placebo	WMD [95% CI]*	Wartość p <sup>^</sup>
--	--------------------------------	--------------------------------	---------------------------	---------------	------------------------



Modelowanie wpływu terapii budezonidem o zmodyfikowanym uwalnianiu na długoterminowe punkty końcowe związane z czynnością nerek

W referencji [7] przeprowadzono modelowania, w celu określenia potencjalnych długoterminowe korzyści stosowania budezonidu o zmodyfikowanym uwalnianiu w zakresie wyników klinicznych (tj.

złożonego punktu końcowy obejmującego progresję do schyłkowej niewydolności nerek, eGFR <15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> lub utrzymujące się podwojenie stężenia kreatyniny w surowicy) w rzeczywistej, światowej populacji pacjentów z IgAN.

W końcowej analizie badania NefIgArd stwierdzono korzyść z leczenia w zakresie 2-letniego całkowitego nachylenia eGFR wynoszącego 2,78 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> na rok (95% CI: 1,39; 4,17) w przypadku budezonidu o zmodyfikowanym uwalnianiu w porównaniu z placebo (liniowy model splajnu z efektem mieszanym). Różnicę tę zastosowano do opublikowanej regresji liniowej pomiędzy efektami leczenia dla zmiany całkowitego nachylenia eGFR w ciągu 2 lat a logarytmu współczynnika ryzyka (HR) dla wyniku klinicznego, w oparciu o meta-analizę obejmującą >60 tysięcy pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (Inker i wsp. JASN 2019;30:1735-45). Medianę czasu do uzyskania wyniku klinicznego dla grupy referencyjnej otrzymującej wyłącznie standardową opiekę wspomagającą (SoC) oszacowano poprzez modelowanie danych z długoterminowego rejestru pacjentów w Leicester General Hospital (LGH) w Wielkiej Brytanii, dopasowując pacjentów rekrutowanych do w badaniu NefIgArd do indywidualnych rekordów pacjentów LGH na podstawie na podstawie ich wyjściowego UPCR i eGFR. Czas do uzyskania wyniku klinicznego dla pacjentów stosujących SoC oszacowano za pomocą modelu Weibulla [7].

Ogółem do 352/364 pacjentów z badania NefIgArd dopasowano do 886 unikalnych zapisów od 192 pacjentów z LGH, które zawierały 287 czasów do zdarzeń dotyczących wyników klinicznych od 68 pacjentów LGH. Całkowite nachylenie eGFR z badania NefIgArd w ciągu 2 lat przełożyło się na log HR dla wyniku klinicznego wynoszącego 0,38 (95% CI 0,21-0,63), co oznacza zmniejszenie ryzyka o 62% w porównaniu z placebo. Medianę czasu do uzyskania wyniku klinicznego oszacowano na 9,6 roku u pacjentów stosujących SoC i 22,4 roku u pacjentów leczonych budezonidem o zmodyfikowanym uwalnianiu (mediana opóźnienia 12,8 [95% CI 4,8–27,9] lat). Oszacowano, że u 52% pacjentów stosujących SoC wynik kliniczny (czyli złożony punkt końcowy) nastąpi w ciągu 10 lat w porównaniu z 24% pacjentów leczonych wnioskowaną interwencją [7].

#### Dodatkowe analizy

W abstrakcie konferencyjnym [13] przedstawiono kluczowe wyniki badania NefIgArd w populacji chińskiej, która nie jest przedmiotem niniejszej analizy klinicznej, w związku z czym pominięto ekstrakcję tych danych.

### **15.6. PORÓWNANIE POŚREDNIE SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ BUDEZONIDU O ZMODYFIKOWANYM UWALNIANIU W PORÓWNANIU Z AKTYWNYMI KOMPparatorami, W POPULACJI DOROSŁYCH PACJENTÓW Z NEFROPATIA IgA – dodatkowe analizy**



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

Budezonid o zmodyfikowanym uwalnianiu (produkt leczniczy Kinpeygo®) do stosowania w leczeniu pierwotnej nefropatii IgA u osób dorosłych, u których istnieje ryzyko szybkiej progresji choroby. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Budezonid o zmodyfikowanym uwalnianiu (produkt leczniczy Kinpeygo®) do stosowania w leczeniu pierwotnej nefropatii IgA u osób dorosłych, u których istnieje ryzyko szybkiej progresji choroby. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

### **15.7. ANALIZA WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z DODATKOWEGO BADANIA RANDOMIZOWANEGO DLA BUDEZONIDU O ZMODYFIKOWANYM UWALNIANIU**

W wyniku przeszukiwania medycznych baz danych zidentyfikowano randomizowane, podwójnie zaślepione badanie kliniczne fazy IIb o akronimie NEFIGAN [19]-[38], którego celem była ocena efektów stosowania budezonidu o zmodyfikowanym uwalnianiu w porównaniu z placebo, oraz ustalenie optymalnej dawki, u pacjentów z IgAN.

Do badania kwalifikowano pacjentów w wieku 18 lat lub starszych z potwierdzoną biopsją diagnozą IgAN, ryzykiem progresji choroby, z utrzymującą się proteinurią (UPCR >0,5 g/g lub całkowite wydalenie białka z moczem 0,75 g/24 godz.) pomimo stosowania zoptymalizowanej opieki wspomagającej (obejmującej blokadę układu RAS – tj. stosowanie ACEi lub ARB w maksymalnych tolerowanych lub dostępnych dawkach) i eGFR (obliczony przy użyciu wzoru CKD-EPI) lub zmierzony GFR  $\geq 50$  ml/min na 1,73 m<sup>2</sup> LUB  $\geq 45$  ml/min na 1,73 m<sup>2</sup>.

**Z uwagi na fakt, że wnioskowaną populację dla budezonidu o zmodyfikowanym uwalnianiu stanowią chorzy u których istnieje ryzyko szybkiej progresji choroby, a stosunek stężenia białka do kreatyniny w moczu (UPCR) wynosi  $\geq 1,5$  g/gram, wyniki badania NEFIGAN [19]-[38] przedstawiono w aneksie. Niemniej jednak badanie to zostało uwzględnione w dokumentacji rejestracyjnej we wnioskowanym wskazaniu oraz ChPL Kinpeygo [54], a także w raporcie Agencji, dotyczącym oceny budezonidu o zmodyfikowanym uwalnianiu jako technologii o wysokiej innowacyjności [120].**

Badanie składało się z:

- 6-miesięcznej fazy wstępnej, podczas której pacjenci otrzymywali zoptymalizowaną blokadę układu renina-angiotensyna, z zastosowaniem dopasowanego dawkowania ACEi lub ARB (w maksymalnych

lub maksymalnie tolerowanych dawkach) w celu osiągnięcia docelowego ciśnienia krwi poniżej 130/80 mmHg, UPCR <0,5 g/g i dobowego wydalania białka z moczem <0,75 g/dobę;

- 9-miesięcznej fazy leczenia, po randomizacji;
- 3-miesięcznej fazy obserwacji po zaprzestaniu leczenia [19].

Ogółem, 153 pacjentów, którzy ukończyli fazę wstępną i spełnili kryteria włączenia, zrandomizowano do trzech grup:

- grupy badanej I (N=51), w której stosowano budezonid (Nefecon), w postaci kapsułek twardych o zmodyfikowanym uwalnianiu w dawce 16 mg/dobę przez 9 miesięcy, następnie dawka była stopniowo obniżana o połowę w ciągu 2 tygodni, aż do zaprzestania leczenia;
- grupy badanej II (N=51), w której stosowano Budezonid (Nefecon), w postaci kapsułek twardych o zmodyfikowanym uwalnianiu w dawce 8 mg/dobę przez 9 miesięcy, następnie dawka była stopniowo obniżana o połowę w ciągu 2 tygodni, aż do zaprzestania leczenia.
- grupy kontrolnej (N=51), w której stosowano placebo imitujące budezonid o zmodyfikowanym uwalnianiu [19].

Jednocześnie przez cały czas trwania badania wszyscy pacjenci mogli stosować zoptymalizowaną terapię wspomagającą, obejmującą maksymalne lub dostępne dawki inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACEi) lub blokerów receptora dla angiotensyny II (ARB).

Podsumowanie kluczowych aspektów metodologicznych badania NEFIGAN [19]-[38] przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 64. Opis metodyki badania o akronimie NEFIGAN [19]-[38].**

Opis metodyki badania	
<b>Metodyka badania</b>	Badanie fazy IIb, randomizowane, wieloośrodkowe, z podwójnym zamaskowaniem, grupami równoległymi (rodzaj testowanej hipotezy: <i>superiority</i> )
<b>Populacja</b>	<p><b>Główne kryteria włączenia – faza wstępna:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- kobiety lub mężczyźni w wieku <math>\geq 18</math> lat;</li> <li>- IgAN potwierdzony biopsją;</li> <li>- UPCR <math>\geq 0,5</math> g/g (56,5 mg/mmol) lub białko w moczu <math>\geq 0,75</math> g/24 godziny;</li> <li>- eGFR (obliczony przy użyciu wzoru 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 przyjmujących maksymalną zalecaną lub maksymalną tolerowaną dawkę ACEi oraz /lub ARB.</li> </ul> <p><b>Kryteria włączenia – faza RCT:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ukończenie fazy wstępnej;</li> <li>- UPCR <math>\geq 0,5</math> g/g (56,5 mg/mmol) lub białko w moczu <math>\geq 0,75</math> g/24 godziny;</li> <li>- eGFR (oszacowany przy użyciu wzoru CKD-EPI) lub zmierzony GFR <math>\geq 45</math> ml/min/<math>1,73</math> m<sup>2</sup>.</li> </ul> <p>Szczegółowe kryteria włączenia i wykluczenia chorych opisane zostały w Aneksie (rozdz. 16.4.).</p>
<b>Grupa badana I</b>	<p>Budezonid (Nefecon), w postaci kapsułek twardych o zmodyfikowanym uwalnianiu w dawce 16 mg/dobę przez 9 miesięcy, następnie dawka była stopniowo obniżana w ciągu 2 tygodni, aż do zaprzestania leczenia, N=51.</p> <p><b>Dawkowanie budezonidu zgodne z ChPL Kinpeygo® [54]</b></p>

Opis metodyki badania	
<b>Grupa badana II</b>	Budezonid (Nefecon), w postaci kapsułek twardych o zmodyfikowanym uwalnianiu w dawce 8 mg/dobę przez 9 miesięcy, następnie dawka była stopniowo obniżana w ciągu 2 tygodni, aż do zaprzestania leczenia, N=51.  <b>Dawkowanie budezonidu niezgodne z ChPL Kinpeygo® [54]</b>
<b>Grupa kontrolna</b>	Placebo imitujące budezonid, N=51.
<b>Okres leczenia i obserwacji</b>	Okres leczenia/obserwacji: - 9 miesięcy + 3 miesiące obserwacji po leczeniu.
<b>Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji</b>	Grupa badana I: - 2/51 pacjentów nie otrzymało przydzielonej interwencji (nie spełniło kryteriów randomizacji); - 14 pacjentów przerwało leczenie, w tym: 11 z powodu poważnych zdarzeń niepożądanych, 1 wycofał zgodę na udział w badaniu, 1 z powodów osobistych, 1 z powodu odległości od ośrodka.  Grupa badana II: - 11/51 pacjentów przerwało leczenie, w tym: 5 z powodu zdarzeń niepożądanych, 1 z powodu rozpoczęcia stosowania leków immunosupresyjnych lub ogólnoustrojowych steroidów, 4 z powodu naruszeń protokołu, 1 z powodu chęci zajścia w ciążę.  Grupa kontrolna: - 1/51 pacjentów nie otrzymał przydzielonej interwencji (nie spełnił kryteriów randomizacji); - 4 pacjentów przerwało leczenie, w tym: 2 z powodu zdarzeń niepożądanych, 1 z powodu rozpoczęcia stosowania leków immunosupresyjnych lub ogólnoustrojowych steroidów, 1 z powodu nietolerancji ACEI lub ARB.
<b>Oceniane punkty końcowe</b>	<b>Definicja</b>
<b>Główny punkt końcowy</b>	Część A: Ocena zmniejszenia białkomoczu na podstawie wskaźnika białko/kreatynina w moczu (ang. urine protein creatinine ratio, UPCR) po 9 miesiącach w porównaniu z wartością wyjściową
<b>Pozostałe punkty końcowe w zakresie skuteczności</b>	- zmiana szacunkowego wskaźnika filtracji kłębuszkowej (eGFR) po 9 i 12 miesiącach; - zmiana UPCR po 12 miesiącach; - zmiana UACR; - ocena 24-godzinnego wydalania białka z moczem; - obecność lub brak obecności mikrohematurii w teście paskowym z moczem.
<b>Profil bezpieczeństwa</b>	Odnotowywano zdarzenia niepożądane zaistniałe podczas leczenia (TEAE), , ciężkie TEAE, TEAE prowadzące do przerwania stosowania badanego leku. Stosowano nazewnictwo zgodnie z Medical Dictionary for Regulatory Activities (version 16.0E). Inne oceny bezpieczeństwa obejmowały kliniczne pomiary laboratoryjne (biochemiczne, hematologiczne), parametry życiowe.
Metody oceny punktów końcowych i metody statystyczne	
<p>Obliczenia wielkości próby były przeprowadzone w oparciu o hipotezę, że prawdziwa różnica pomiędzy budezonidem (łącznie dawki 16 mg/dobę i 8 mg/dobę) a placebo w log UPCR zmienia się wynosi <math>\log(0,60) - \log(0,88)</math> odpowiadająca bezwzględnej różnicy wynoszącej <math>(1 - 0,6) - (1 - 0,88) = 28\%</math>. Zatem, badanie z udziałem 150 pacjentów (50 w każdym ramieniu leczenia) zapewniłoby ponad 90% mocy do wykrycia takiego poziomu efektu leczenia dla budezonidu (łącznie 16 mg/dzień i 8 mg/dzień) w porównaniu z placebo przy jednostronnym współczynniku 2,5 % poziomu <math>\alpha</math>. Główny punkt końcowy (średnia zmiana UPCR w stosunku do wartości wyjściowych w ciągu 9-miesięcznej fazy leczenia) oceniano w populacji FAS, zdefiniowanej jako wszyscy randomizowani pacjenci, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę badanego leku i mieli co najmniej jeden pomiar skuteczności po podaniu przypisanego leczenia. Formalna analiza cząstkowa (ang. interim) dla głównego punktu końcowego została zaplanowana prospektywnie i została przeprowadzona, gdy 90 pacjentów ukończyło 9-miesięczne leczenie, aby ustalić, czy pierwotna hipoteza może zostać odrzucona, a także zapewnić bezpieczeństwo pacjentów i ocenić dalszą zasadność kontynuacji badania. Nie przeprowadzono dalszych analiz statystycznych dotyczących głównego punktu końcowego. Wszystkie pozostałe analizy statystyczne oceniano na podstawie danych końcowych.</p> <p>Analiza cząstkowa nie była prostą analizą u pierwszych 90 pacjentów. Zamiast tego, stosując metodologię modelowania mieszanego zaakceptowaną zarówno przez FDA, jak i EMA, do tymczasowej analizy włączono wszystkich pacjentów, którzy zostali zrandomizowani w momencie, gdy 90. pacjent zakończył 9-miesięczne leczenie, nawet dane dla niektórych pacjentów były dostępne tylko do 1 miesiąca, 3 miesięcy lub 6 miesięcy.</p> <p>Wszystkie dane dotyczące skuteczności analizowano przy użyciu analizy powtarzanych pomiarów w modelu mieszanym (MMRM) z efektem stałym wyjściowego log UPCR, randomizowanej grupy leczenia, poziomu stratyfikacji UPCR (UPCR <math>\leq 0,9</math> g/g i <math>&gt;0,9</math> g/g), wizyty i wizyty w oparciu o interakcję w grupie terapeutycznej. Pacjenta i region uwzględniono jako efekty losowe.</p>	

#### Opis metodyki badania

Ogółem w analizie skuteczności uwzględniono pacjentów z populacji FAS, obejmującej 48 pacjentów grupie badanej I, 51 pacjentów z grupy badanej II i 50 pacjentów z grupy kontrolnej.

Mediana czasu trwania ekspozycji na badany lek wyniosła 271 dni (rozstęp międzykwartylowy, IQR: 169–277) i 274 dni (IQR: 259–280) wśród pacjentów losowo przydzielonych do grupy otrzymującej budezonid o zmodyfikowanym uwalnianiu w dawce odpowiednio 8 lub 16 mg/dobę; i 274 dni (IQR: 267–281) w przypadku osób zrandomizowanych do grupy placebo. Średnia liczba pacjentów, którzy zastosowali się do zaleceń i przyjęli > 80% badanego leku w fazie leczenia, była podobna we wszystkich grupach (grupa badana I, budezonid 16 mg/dzień: 96,2%; grupa badana II, budezonid 8 mg/dzień: 94,3%, placebo: 96,7%) [19].

**Z uwagi na fakt, że wnioskowaną interwencją stanowi zastosowanie budezonidu o zmodyfikowanym uwalnianiu w dawce 16 mg/dobę, w analizie klinicznej przedstawiono jedynie wyniki porównania grupy badanej I z grupą kontrolną, z badania NEFIGAN [19]-[38].**

Szczegółowy opis skal i kwestionariuszy wykorzystanych w badaniu przedstawiono w Aneksie w rozdziale 15.14.

### 15.7.1. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ BUDEZONIDU O ZMODYFIKOWANYM UWALNIANIU Z PORÓWNANIEM Z PLACEBO W POPULACJI PACJENTÓW Z NEFROPATIA – wyniki badania NEFIGAN

#### Zmiana UPCR względem wartości wyjściowych

**Tabela 65. Zmiana stosunku białka do kreatyniny w moczu (UPCR) w populacji pacjentów z IgAN, leczonych budezonidem o zmodyfikowanym uwalnianiu względem placebo.**

Punkt końcowy	Data odcięcia zbierania danych	Grupa badana – budezonid 16 mg	Grupa kontrolna – placebo	Stosunek średnich geometrycznych [95% CI]*	Wartość p <sup>^</sup>
Zmiana UPCR [g/g oraz % zmiana] po 9 miesiącach, redukcja względem wartości wyjściowej, średnia geometryczna liczona metodą najmniejszych kwadratów	Analiza cząstkowa [19], [25], [22], [23]	-27,3%	2,7% 0,024	0,71 [0,53; 0,94]	<b>0,0092</b>
	Analiza finalna [19]	-	-	0,72 [0,56; 0,92]	<b>Nie oszacowano</b>
Zmiana UPCR [g/g oraz % zmiana] po 12 miesiącach, redukcja	Analiza finalna [19], [22], [23]	-32,0%	0,5%	0,68 [0,57; 0,96] Różnica %: 33%	<b>0,0005</b>

Budezonid o zmodyfikowanym uwalnianiu (produkt leczniczy Kinpeygo®) do stosowania w leczeniu pierwotnej nefropatii IgA u osób dorosłych, u których istnieje ryzyko szybkiej progresji choroby. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



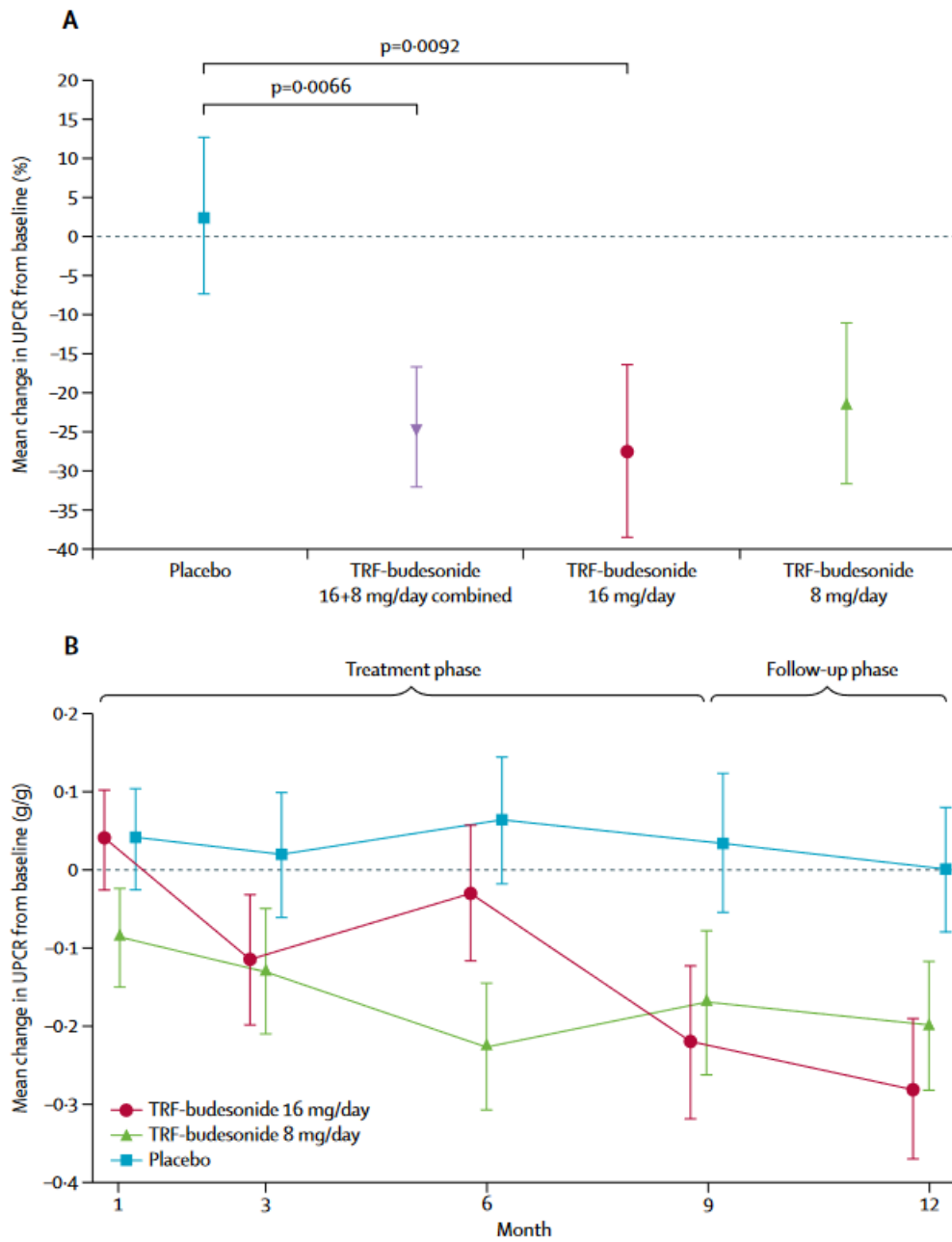
Punkt końcowy	Data odcięcia zbierania danych	Grupa badana – budezonid 16 mg	Grupa kontrolna – placebo	Stosunek średnich geometrycznych [95% CI]*	Wartość p <sup>^</sup>
względem wartości wyjściowej, średnia geometryczna liczona metodą najmniejszych kwadratów					

\*wartości podane w referencji. ^wartość oszacowana przez Autorów analizy na podstawie 95% CI podanego w referencji.

Wykazano, że stosowanie budezonidu o zmodyfikowanym uwalnianiu w porównaniu z placebo, w populacji pacjentów z IgAN wiąże się z istotną statystycznie ( $p < 0,05$ ) poprawą białkomoczu, mierzonego na podstawie zmiany UPCR, po 9 miesiącach terapii i 12 miesiącach od randomizacji.

Analiza UPCR po 9 miesiącach w porównaniu z wartością wyjściową wykazała, że budezonid o zmodyfikowanym uwalnianiu miał stały wpływ na względną zmianę UPCR niezależnie od wyjściowych poziomów UPCR.





**Rysunek 18. (A)** Zmiana wartości stosunku białka do kreatyniny w moczu (UPCR) w porównaniu z wartością wyjściową u pacjentów otrzymujących placebo lub budesonid o zmodyfikowanym uwalnianiu (łącznie 16 mg/dobę i 8 mg/dobę, 16 mg/dobę i 8 mg/dobę) przez 9 miesięcy w analizie częściowej (główny punkt końcowy). **(B)** Bezwzględna średnia zmiana UPCR w porównaniu z wartością wyjściową u pacjentów otrzymujących budesonid o zmodyfikowanym uwalnianiu w dawce 16 mg/dobę lub 8 mg/dobę lub placebo w 9-miesięcznej fazie leczenia i 3-miesięcznej fazie obserwacji, w populacji pacjentów z IgAN [19].

**Tabela 66. Chorzy ze zdefiniowanym poziomem redukcji stosunku białka do kreatyniny w moczu (UPCR) w populacji pacjentów z IgAN, leczonych budezonidem o zmodyfikowanym uwalnianiu względem placebo [38].**

Punkt końcowy	Data odcięcia zbierania danych	Grupa badana – budezonid 16 mg	Grupa kontrolna – placebo	RB [95% CI]^	Wartość p^
Pacjenci z redukcją UPCR o $\geq 30\%$ względem wartości wyjściowej po 9 miesiącach, n/N	Brak danych [38]	16/34	12/44	1,73 [0,96; 3,15]	>0,05
Pacjenci z redukcją UPCR o $\geq 40\%$ względem wartości wyjściowej po 9 miesiącach, n/N		10/34	8/44	1,62 [0,73; 5,60]	>0,05
Pacjenci z redukcją UPCR o $\geq 50\%$ względem wartości wyjściowej po 9 miesiącach, n/N		8/34	5/44	2,07 [0,78; 5,58]	>0,05

^wartość oszacowana przez Autorów analizy na podstawie danych z referencji.

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie budezonidu o zmodyfikowanym uwalnianiu w porównaniu z placebo, w populacji pacjentów z IgAN wiąże się z brakiem istotnych statystycznie różnic ( $p > 0,05$ ) w zakresie prawdopodobieństwa uzyskania  $\geq 30\%$ ,  $\geq 40\%$  czy  $\geq 50\%$  redukcji UPCR względem wartości wyjściowych, po 9 miesiącach terapii. Niemniej jednak był widoczny wyraźny trend na korzyść budezonidu.

#### Zmiana UACR względem wartości wyjściowych

**Tabela 67. Zmiana stosunku albuminy do kreatyniny w moczu (UACR) w populacji pacjentów z IgAN, leczonych budezonidem o zmodyfikowanym uwalnianiu względem placebo [19]**

Punkt końcowy	Data odcięcia zbierania danych	Grupa badana – budezonid 16 mg	Grupa kontrolna – placebo	Różnica w średnich geometrycznych [95% CI]*	Wartość p^
Zmiana UACR [g/g] po 9 miesiącach, względem wartości wyjściowej, średnia geometryczna liczona metodą najmniejszych kwadratów	Analiza finalna [19], [22], [23]	-	-	0,68 [0,50; 0,91]	<b>0,0053</b>
Zmiana UACR [g/g] po 12 miesiącach, względem wartości wyjściowej, średnia geometryczna liczona metodą najmniejszych kwadratów		-	-	0,62 [0,47; 0,82]	<b>0,0004</b>

\*wartości podane w referencji.

Wykazano, że stosowanie budezonidu o zmodyfikowanym uwalnianiu w porównaniu z placebo, w populacji pacjentów z IgAN wiąże się z istotną statystycznie ( $<0,05$ ) poprawą UACR, po 9 miesiącach terapii i 12 miesiącach od randomizacji.

**Tabela 68. Chorzy ze zdefiniowanym poziomem redukcji UACR, w populacji pacjentów z IgAN, leczonych budezonidem o zmodyfikowanym uwalnianiu względem placebo [38].**

Punkt końcowy	Data odcięcia zbierania danych	Grupa badana – budezonid 16 mg	Grupa kontrolna – placebo	RB [95% CI]^	Wartość p^	NNT [95% Ci]^
Pacjenci z redukcją UACR o $\geq 30\%$ względem wartości wyjściowej po 9 miesiącach, n (%)	Brak danych [38]	16/34	12/44	1,73 [0,96; 3,15]	$>0,05$	-
Pacjenci z redukcją UACR o $\geq 40\%$ względem wartości wyjściowej po 9 miesiącach, n (%)		15/34	7/44	2,77 [1,32; 6,02]	<b><math>&lt;0,05</math></b>	<b>NNT=4 [3; 13]</b>
Pacjenci z redukcją UACR o $\geq 50\%$ względem wartości wyjściowej po 9 miesiącach, n (%)		10/34	5/44	2,59 [1,02; 6,71]	<b><math>&lt;0,05</math></b>	<b>NNT=6 [3; 333]</b>

^wartość oszacowana przez Autorów analizy na podstawie danych z referencji.

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie budezonidu o zmodyfikowanym uwalnianiu w porównaniu z placebo, w populacji pacjentów z IgAN wiąże się z brakiem istotnych statystycznie różnic ( $p>0,05$ ) w zakresie prawdopodobieństwa uzyskania  $\geq 30\%$ , UACR względem wartości wyjściowych i istotnie statystycznie większym ( $p<0,05$ ) prawdopodobieństwem uzyskania  $\geq 40\%$  redukcji (NNT=4) i  $\geq 50\%$  redukcji (NNT=6) UACR, po 9 miesiącach terapii.

#### Zmiana wydalania białka i albumin z moczem względem wartości wyjściowych

Zmianę wydalania białka i albumin z moczem oceniano na podstawie 24-godzinnej zbiórki moczu.

**Tabela 69. Zmiana dobowego wydalania z moczem białka i albumin w populacji pacjentów z IgAN, leczonych budezonidem o zmodyfikowanym uwalnianiu względem placebo [19].**

Punkt końcowy	Data odcięcia zbierania danych	Grupa badana – budezonid 16 mg	Grupa kontrolna – placebo	Różnica w średnich geometrycznych [95% CI]*	Wartość p^
Zmiana dobowego wydalania albumin po 9 miesiącach, względem wartości wyjściowej, średnia geometryczna liczona metodą najmniejszych kwadratów	Analiza finalna [19], [22], [23]	-	-	0,66 [0,48; 0,89]	<b>0,0035</b>

Punkt końcowy	Data odcięcia zbierania danych	Grupa badana – budezonid 16 mg	Grupa kontrolna – placebo	Różnica w średnich geometrycznych [95% CI]*	Wartość p <sup>^</sup>
Zmiana dobowego wydalania albumin po 12 miesiącach, względem wartości wyjściowej, średnia geometryczna liczona metodą najmniejszych kwadratów		-	-	0,57 [0,43; 0,75]	<b>&lt;0,00001</b>
Zmiana dobowego wydalania protein po 9 miesiącach, względem wartości wyjściowej, średnia geometryczna liczona metodą najmniejszych kwadratów		-	-	0,69 [0,53; 0,91]	<b>0,0040</b>
Zmiana dobowego wydalania protein po 12 miesiącach, względem wartości wyjściowej, średnia geometryczna liczona metodą najmniejszych kwadratów		-	-	0,62 [0,49; 0,78]	<b>&lt;0,00001</b>

\*wartości podane w referencji.

Wykazano, że stosowanie budezonidu o zmodyfikowanym uwalnianiu w porównaniu z placebo, w populacji pacjentów z IgAN wiąże się z istotną statystycznie (<0,05) redukcją dobowego wydalania białka i albumin z moczem, zarówno po 9 miesiącach terapii i 12 miesiącach od randomizacji.

**Tabela 70. Chorzy ze zdefiniowanym poziomem redukcji wydalania białka/albumin z moczem, w populacji pacjentów z IgAN, leczonych budezonidem o zmodyfikowanym uwalnianiu względem placebo [38].**

Punkt końcowy	Data odcięcia zbierania danych	Grupa badana – budezonid 16 mg	Grupa kontrolna – placebo	RB [95% CI] <sup>^</sup>	Wartość p <sup>^</sup>	NNT [95% Ci] <sup>^</sup>
Pacjenci z redukcją wydalania białka o $\geq 30\%$ względem wartości wyjściowej po 9 miesiącach, n (%)	Brak danych [38]	15/34	12/44	1,62 [0,88; 2,99]	>0,05	-
Pacjenci z redukcją wydalania białka o $\geq 40\%$ względem wartości wyjściowej po 9 miesiącach, n (%)		11/34	9/44	1,58 [0,75; 3,34]	>0,05	-
Pacjenci z redukcją wydalania białka o $\geq 50\%$ względem wartości wyjściowej po 9 miesiącach, n (%)		10/34	8/44	1,62 [0,73; 3,60]	>0,05	-

Punkt końcowy	Data odcięcia zbierania danych	Grupa badana – budezonid 16 mg	Grupa kontrolna – placebo	RB [95% CI]^	Wartość p^	NNT [95% Ci]^
Pacjenci z redukcją wydalania albumin o $\geq 30\%$ względem wartości wyjściowej po 9 miesiącach, n (%)		17/34	13/44	1,69 [0,97; 3,00]	>0,05	-
Pacjenci z redukcją wydalania albumin o $\geq 40\%$ względem wartości wyjściowej po 9 miesiącach, n (%)		16/34	9/44	2,30 [1,19; 4,57]	<b>&lt;0,05</b>	<b>NNT=4 [3; 18]</b>
Pacjenci z redukcją wydalania albumin o $\geq 50\%$ względem wartości wyjściowej po 9 miesiącach, n (%)		10/34	7/44	1,85 [0,81; 4,28]	>0,05	-

^wartość oszacowana przez Autorów analizy na podstawie danych z referencji.

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie budezonidu o zmodyfikowanym uwalnianiu w porównaniu z placebo, w populacji pacjentów z IgAN wiąże się z brakiem istotnych statystycznie różnic ( $p > 0,05$ ) w zakresie prawdopodobieństwa uzyskania  $\geq 30\%$  i  $\geq 50\%$  redukcji wydalania białka lub albumin z moczem, jak również  $\geq 40\%$  redukcji wydalania białka z moczem względem wartości wyjściowych, a także istotnie statystycznie większym ( $p < 0,05$ ) prawdopodobieństwem uzyskania  $\geq 40\%$  redukcji (NNT=4) wydalania albumin z moczem, po 9 miesiącach terapii.

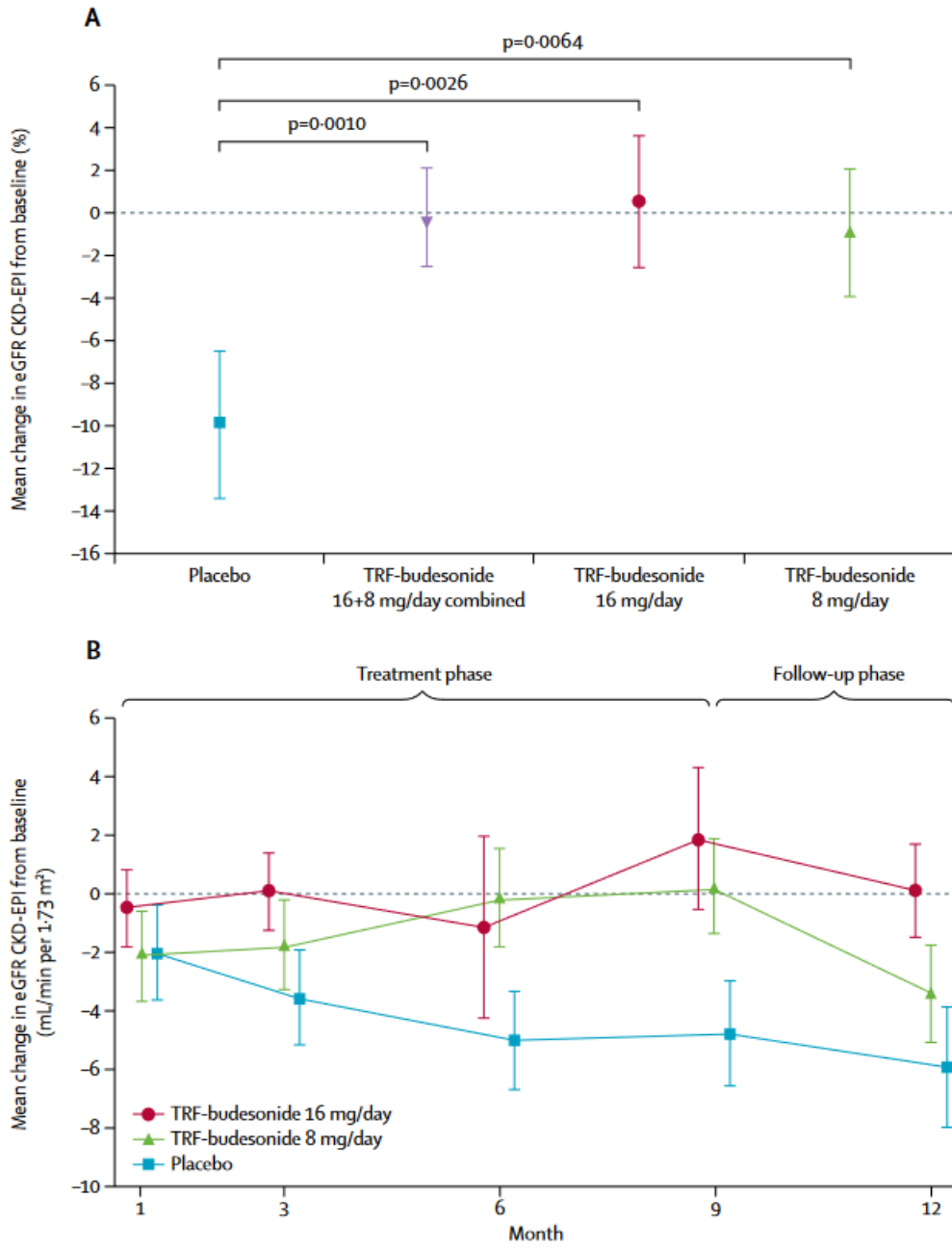
#### Zmiana szacunkowego wskaźnika filtracji kłębuszkowej (eGFR)

**Tabela 71. Zmiana szacunkowego wskaźnika filtracji kłębuszkowej (eGFR) w populacji pacjentów z IgAN, leczonych budezonidem o zmodyfikowanym uwalnianiu względem placebo [19].**

Punkt końcowy	Data odcięcia zbierania danych	Grupa badana – budezonid 16 mg	Grupa kontrolna – placebo	Różnica średniej geometrycznej [95% CI]*	Wartość p^
Procentowa zmiana eGFR po 9 miesiącach, względem wartości wyjściowej, średnia geometryczna liczona metoda najmniejszych kwadratów	Analiza finalna [19], [25], [22], [23]	0,6%	-9,8%	1,12 [1,03; 1,205]	<b>0,0026</b>
Procentowa zmiana eGFR po 12 miesiącach, względem wartości wyjściowej, średnia geometryczna liczona metoda najmniejszych kwadratów		0,7%	-10,9%	1,11 [1,01; 1,225]	<b>0,0134</b>

\*wartości podane w referencji.

Wykazano, że stosowanie budezonidu o zmodyfikowanym uwalnieniu w porównaniu z placebo, w populacji pacjentów z IgAN wiąże się z istotną statystycznie ( $p < 0,05$ ) poprawą funkcji nerek, mierzoną na podstawie zmiany eGFR, po 9 i 12 miesiącach od randomizacji.



**Rysunek 19. (A) Zmiana wartości szacunkowego wskaźnika przesączania kłębuszkowego eGFR obliczonego z równania CKD-EPI w porównaniu z wartością wyjściową u pacjentów otrzymujących placebo lub budezonid o zmodyfikowanym uwalnianiu (łącznie 16 mg/dobę i 8 mg/dobę, 16 mg/dobę i 8 mg/dobę) przez 9 miesięcy. (B) Bezwzględna średnia zmiana wartości eGFR CKD-EPI w porównaniu z wartością wyjściową u pacjentów otrzymujących budezonid o zmodyfikowanym uwalnianiu w dawce 16 mg/dobę, 8 mg/dobę lub placebo w 9-miesięcznej fazie leczenia i 3-miesięcznej fazie obserwacji, w populacji pacjentów z IgAN. CKD-EPI- Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration.**

## Mikrohematuria

**Tabela 72. Pacjenci z mikrohematurią po 9 miesiącach w populacji pacjentów z IgAN, leczonych budezonidem o zmodyfikowanym uwalnianiu względem placebo [19].**

Punkt końcowy	Data odcięcia zbierania danych	Grupa badana – budezonid 16 mg	Grupa kontrolna – placebo	OR* /RR^ [95% CI]	Wartość p	NNT [95% Ci]^
Pacjenci z mikrohematurią wyjściową, n (%)	Finalna analiza [19]	42 (88%)	-	-	-	-
Pacjenci z mikrohematurią po 9 miesiącach terapii, n/N (%)		21/48 (44%)	37/50 (74%)	OR=0,22 [0,07; 0,68] RR=0,59 [0,40; 0,83]	<b>0,0041*</b> <b>&lt;0,05^</b>	<b>NNT=4</b> <b>[3; 10]</b>
Pacjenci z mikrohematurią po 12 miesiącach terapii, n/N (%)	Brak danych [38]	24/34 (70,6%)	34/41 (82,9%)	0,85 [0,63; 1,09]	>0,05^	-

\*wartości podane w referencji. ^wartość oszacowana przez Autorów analizy na podstawie 95% CI podanego w referencji.

Wykazano, że stosowanie budezonidu o zmodyfikowanym uwalnianiu w porównaniu z placebo, w populacji pacjentów z IgAN wiąże się z istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) mniejszym ryzykiem wystąpienia mikrohematurii (NNT=4) po 9 miesiącach od randomizacji. Nie odnotowano natomiast istotnych statystycznie ( $p > 0,05$ ) różnic pomiędzy grupami po 12 miesiącach od randomizacji,

## **Dodatkowe analizy**

Eksploracyjne analizy post-hoc sugerują, że stabilizacja eGFR w grupach leczonych budezonidem o zmodyfikowanym uwalnianiu była niezależna od wyjściowych wartości UPCR i eGFR oraz że stopień redukcji eGFR w grupie otrzymującej placebo wydawał się być powiązany z wielkością wyjściowego UPCR. Aby określić, czy stopień blokady układu RAS miał wpływ na eGFR, porównano zmiany eGFR u pacjentów leczonych placebo, otrzymujących maksymalną zalecaną dawkę z maksymalną tolerowaną dawką blokady układu RAS. Wykazano, że wielkość spadku eGFR była porównywalna u pacjentów leczonych placebo, otrzymujących terapię blokującą RAS w maksymalnej zalecanej dawce (-4,9 ml/min

na 1,73 m<sup>2</sup> [SD=12,685]) w porównaniu ze stosującymi maksymalną tolerowaną dawkę (-4,4 ml/min na 1,73 m<sup>2</sup> [SD=9,187]) [19].

W abstrakcie [20] wykazano, że po leczeniu budezonidem o zmodyfikowanym uwalnianiu w dawce 16 mg/dobę stężenie MASP-3 w krążeniu istotnie zmniejszyło się w sposób zależny od dawki (p=0,0080). Stężenie MBL/kreatyniny w moczu było znacząco obniżone po zastosowaniu budezonidu porównaniu z placebo (p<0,0001), podobnie jak obniżenie poziomu CL-11/kreatyniny (p<0,0095). Markery aktywacji dopełniacza i poziomy fikoliny-3 były wykrywalne w moczu, ale pozostały niezmienione. Uzyskane wyniki wskazują, że leczenie budezonidem moduluje składniki zarówno alternatywnego (MASP-3), jak i lektynowego (MBL i CL-11) szlaku dopełniacza, dwóch szlaków uznawanych za ważne w pośredniczeniu w uszkodzeniu nerek przez IgAN.

W abstrakcie [21] wykazano różnic w poziomach całkowitych IgA, IgA1 i IgG w przypadku zastosowania budezonidu p zmodyfikowanym uwalnianiu. Pod koniec leczenia obserwowano istotne, zależne od dawki budezonidu zmniejszenie poziomu kompleksów immunologicznych IgA-IgG w surowicy. Poziomy kompleksów immunologicznych IgA-IgG powróciły do wartości wyjściowych w ciągu 3 miesięcy po zaprzestaniu stosowania wnioskowanej interwencji. Podobna, choć mniej wyraźna, zmiana nastąpiła w poziomach słabo O-galaktozylowanej IgA1, mierzonych za pomocą testu KM55 ELISA. Uważa się, że mezangialne IgA i IgG pochodzą z krążącej puli kompleksów immunologicznych wzbogaconych w słabo O-galaktozylowaną IgA1.

W abstrakcie [26] wykazano, że stężenie PRO-C6 (markera tworzenia kolagenu IV) w surowicy uległo znacznemu obniżeniu po 9 miesiącach leczenia po zastosowaniu budezonidu o zmodyfikowanym uwalnianiu, ale nastąpiło odbicie po 3 miesiącach od odstawienia leku, co sugeruje potencjalne korzyści z długotrwałego leczenia przynajmniej u niektórych pacjentów z IgAN. Budezonid stosowany w dawce 16 mg/dobę powodował znaczny wzrost stężenia C3M/kreatyniny (markera degradacji kolagenu III) w moczu po 9 miesiącach leczenia w porównaniu z wartościami przy randomizacji, przy czym efekt ten utrzymywał się nawet przez 3 miesiące po odstawieniu leku.

W abstrakcie [27] i [30] wykazano zaobserwowano znaczące, zależne od dawki zmniejszenie poziomu BAFF (czynnika aktywującego komórki B) w surowicy, które uległo odwróceniu po zaprzestaniu stosowania budezonidu o zmodyfikowanym uwalnianiu. Podczas leczenia zaobserwowano podobne istotne zmniejszenie poziomów rozpuszczalnych BCMA (antygenów dojrzewania komórek B) i TACI (aktywatora przezbłonowego i modulatora wapnia oraz czynnika oddziałującego cyklofilina-ligand), ale nie zaobserwowano żadnego wpływu na poziomy APRIL (ligandu wywołującego PROliferację) w krążeniu. Zmiany te znalazły odzwierciedlenie w równoległych zmianach w poziomach rozpuszczalnego CD27. Oznacza to, że dostarczenie budezonidu do dystalnej części jelita krętego bogatego w GALT



moduluje kluczowe regulatory dojrzewania limfocytów B GALT i rekombinacji zmiany klasy IgA u pacjentów z IgAN.

W abstrakcie [28] dokonano jedynie oceny zmian epigenetycznych, a więc nieistotnych klinicznie punktów końcowych - dotyczące proteomiki moczu potwierdzają pozytywny wpływ budezonidu na szlaki prozapalne i profibrotyczne w nerkach. Leczenie budezonidem o zmodyfikowanym uwalnianiu w dawce 16 mg/dzień przez 9 miesięcy selektywnie zmieniło skład białek IgA-IC w sposób, który prawdopodobnie będzie miał znaczące konsekwencje dla dalszej odpowiedzi mezangialnej na akumulację IgA-IC (kompleksów immunologicznych zawierających IgA) [29].

W abstrakcie [31] dokonano oceny poziomu w surowicy panelu 20 chemokin, za pomocą Luminex. W wyniku stosowania budezonidu o zmodyfikowanym uwalnianiu zaobserwowano znaczącą, zależną od dawki modulację poziomów kluczowych chemokin w surowicy kierujących przemieszczaniem się limfocytów T i B do jelita (CXCL5), a dokładniej do kępek Peyera (CCL11, CCL19, CCL20), która ustępowała po zaprzestaniu stosowania budezonidu. Obserwacje te zbiegają się ze znacznym zmniejszeniem poziomów rozpuszczalnych CD23, CD27 i CD30 i są zgodne z wcześniejszymi raportami opisującymi zależne od dawki zmniejszenie poziomów BAFF, rozpuszczalnych BCMA, TACI, kompleksów immunologicznych IgA-IgG, wydzielniczych IgA i IgA z niedoborem galaktozy podczas stosowania wnioskowanej interwencji.

W abstrakcie [32] stwierdzono istotne, zależne od budezonidu zmniejszenie stężeń wydzielniczych IgA i IgA w surowicy, swoistych dla kazeiny A i gliadyny. Poziomy IgA swoistych dla toksoidu tężcowego w surowicy nie zmieniły się po podaniu budezonidu o zmodyfikowanym uwalnianiu. Wydaje się również, że istnieje związany z leczeniem wpływ na poziom FABP2 w surowicy, co sugeruje wpływ budezonidu na przepuszczalność jelit.

W abstrakcie [33] zaobserwowano istotne zmniejszenie poziomu sCD163 w moczu w przypadku stosowania budezonidu o zmodyfikowanym uwalnianiu zarówno na końcu leczenia, jak i na końcu badania, w porównaniu z wartością wyjściową. Budezonid w dawce 16 mg/dobę powodował istotne zmniejszenie stosunku sCD163 do kreatyniny w moczu zarówno po 9, jak i 12 miesiącach w porównaniu z wartością wyjściową. Odkrycia te pokazują, że wnioskowana interwencja znacząco zmniejsza poziom biomarkera związanego ze stanem zapalnym (sCD163) w IgAN w moczu.

W abstrakcie [34] nie wykazano związku między wielkością efektu leczenia a wyjściowym wynikiem klasyfikacji Oxfordzkiej w zakresie UPCR dla jakiegokolwiek parametru. Wielkość korzyści w zakresie eGFR była istotnie powiązana ze stopniem segmentowego stwardnienia kłębuszków nerkowych. Efekt leczenia budezonidem był największy w przypadku pacjentów z wysokim procentem stwardnienia

segmentowego. Nie stwierdzono interakcji pomiędzy komórkowością kłębuszków nerkowych lub atrofią kanalików (punktacja M, E, C i T) a efektem leczenia.

W referencji [35] oceniono wpływ terapii budezonidem o zmodyfikowanym uwalnianiu na kluczowe biomarkery patogenne w IgAN. Wykazano, że zastosowanie budezonidu:

- modyfikuje biomarkery integralności błony śluzowej i aktywacji GALT (tkanki limfatycznej występującej w obrębie przewodu pokarmowego);
- wywiera działanie modyfikujące na przebieg IgAN poprzez selektywne zmniejszenie poziomu IgA1 i, co ważniejsze, znaczne zmniejszenie zarówno Gd-IgA1, jak i IgA-/IgG-IC;
- modyfikuje czynniki przeżycia limfocytów B, biomarkery aktywacji limfocytów i zasiedlania błony śluzowej;
- modyfikuje biomarkery zapalenia i przebudowy nerek.

### 15.7.2. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA BUDEZONIDU O ZMODYFIKOWANYM UWALNIANIU Z PORÓWNIANIEM Z PLACEBO W POPULACJI OGÓLNEJ PACJENTÓW Z NEFROPATIA IgA – wyniki części A badania NefIgArd

#### Ogólny profil bezpieczeństwa

W badaniu NEFIGAN żaden pacjent nie zmarł jak również nie odnotowano przypadków progresji IgAN do schyłkowej niewydolności nerek [19].

**Tabela 73. Ogólny profil bezpieczeństwa w populacji ogólnej pacjentów z IgAN leczonych budezonidem o zmodyfikowanym uwalnianiu względem placebo – dane do 12 miesięcy od randomizacji [19], [38].**

Punkt końcowy, n (%)	Grupa badana – budezonid 16 mg, N=49	Grupa kontrolna – placebo, N=50	RR [95% CI]^	Wartość p^	NNH [95% CI]^
<b>TEAE</b>	43 (88%) Liczba zdarzeń: 305	42 (84%) Liczba zdarzeń: 162	1,04 [0,88; 1,25]	>0,05	-
<b>TEAE związane z pogorszeniem funkcji nerek lub zastosowaniem wysokodawkowych ogólnoustrojowych sterydów lub oba</b>	3 (6%^)	7 (14%^)	0,44 [0,13; 1,46]	>0,05	-
<b>Ciężkie TEAE</b>	7 (14,3%)	3 (6,0%)	2,38 [0,71; 8,12]	>0,05	-
<b>TEAE prowadzące do przerwania leczenia</b>	11 (22,4%)	2 (4%)	5,61 [1,50; 21,92]	<b>&lt;0,05</b>	<b>NNH=5 [3; 17]</b>

^wartości obliczone przez Autorów analizy. TEAE – zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia.

Wykazano, że stosowanie budezonidu o zmodyfikowanym uwalnianiu w porównaniu z placebo, w populacji ogólnej pacjentów z IgAN wiąże się z brakiem istotnych statystycznie różnic ( $p > 0,05$ ) pod względem ryzyka wystąpienia:

- TEAE;
- ciężkich TEAE;
- TEAE związanych z funkcją nerek lub zastosowaniem wysokodawkowych ogólnoustrojowych sterydów lub obydwoma zdarzeniami;

w czasie 9 miesięcy terapii i dodatkowej obserwacji.

Stosowanie budezonidu wiązało się natomiast z istotnie statystycznie wyższym ( $p < 0,05$ ) ryzykiem wystąpienia TEAE prowadzących do przerwania terapii (NNH=5), w czasie 9 miesięcy leczenia i dodatkowej obserwacji.

U większości pacjentów, którzy przegrali leczenie budezonidem o zmodyfikowany uwalnianiu, wystąpiły działania niepożądane związane ze stosowaniem kortykosteroidów [19].

Ogółem 11 pacjentów zgłosiło 13 ciężkich zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia. Badacze uznali, że dwa z nich mogą być powiązane z budezonidem: zakrzepica żył głębokich (16 mg/dzień); oraz niewyjaśnione pogorszenie czynności nerek, zgłaszane podczas obserwacji po zmniejszeniu dawki z 16 mg/dobę do 8 mg/dobę. Uznano, że dwa ciężkie zdarzenia niepożądane w grupie otrzymującej placebo mogły być związane ze stosowaniem badanego leku: oba przypadki zwiększonego białkomoczu, jeden z pogorszeniem czynności nerek [19].

#### Poszczególne zdarzenia niepożądane, zaistniałe w trakcie leczenia

**Tabela 74. Poszczególne zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia, występujące ogółem z częstością  $\geq 5\%$ , w populacji ogólnej pacjentów z IgAN leczonych budezonidem o zmodyfikowanym uwalnianiu względem placebo – dane z 9-miesięcznego okresu leczenia [19], [38].**

Punkt końcowy	Grupa badana – budezonid 16 mg, N=49		Grupa kontrolna – placebo, N=50		RR [95% CI]^	Wartość p^	NNH/ NNT [95% CI]^
	n (%)	Liczba zdarzeń	n (%)	Liczba zdarzeń			
<b>Zapalenie nosogardzieli</b>	10 (20%)	16	10 (20%)	14	1,02 [0,47; 2,20]	>0,05	-
<b>Trądzik*</b>	9 (18%)	10	3 (6%)	3	3,06 [0,96; 10,05]	>0,05	-
<b>Opuchnięcie stawów</b>	9 (18%)	14	2 (4%)	2	4,59 [1,20; 18,31]	<b>&lt;0,05</b>	<b>NNH=6 [3; 45]</b>
<b>Objawy Cushingoidalne*</b>	8 (16%)	8	3 (6%)	3	2,72 [0,84; 9,09]	>0,05	-
<b>Bezsennaść*</b>	8 (16%)	9	2 (4%)	2	4,08 [1,05; 16,50]	<b>&lt;0,05</b>	<b>NNH=8 [3; 219]</b>
<b>Biegunka</b>	5 (10%)	5	7 (14%)	9	0,73 [0,26; 2,04]	>0,05	-
<b>Niestrawność†</b>	7 (14%)	9	4 (8%)	5	1,79 [0,60; 5,44]	>0,05	-
<b>Ból głowy</b>	6 (12%)	6	3 (6%)	4	2,04 [0,59; 7,16]	>0,05	-

Punkt końcowy	Grupa badana – budezonid 16 mg, N=49		Grupa kontrolna – placebo, N=50		RR [95% CI]^	Wartość p^	NNH/ NNT [95% CI]^
	n (%)	Liczba zdarzeń	n (%)	Liczba zdarzeń			
<b>Łysienie*</b>	4 (8%)	4	2 (4%)	2	2,04 [0,46; 9,25]	>0,05	-
<b>Ból pleców</b>	3 (6%)	3	1 (2%)	1	3,06 [0,45; 21,01]	>0,05	-
<b>Wahania nastroju*</b>	5 (10%)	5	2 (4%)	2	2,55 [0,60; 11,07]	>0,05	-
<b>Obrzęk obwodowy</b>	6 (12%)	9	2 (4%)	3	3,06 [0,75; 12,88]	>0,05	-
<b>Zwiększona aktywność fosfokinazy kreatynowej we krwi</b>	3 (6%)	3	3 (6%)	3	1,02 [0,24; 4,25]	>0,05	-
<b>Hirsutyzm*</b>	5 (10%)	5	1 (2%)	1	5,10 [0,83; 32,39]	>0,05	-
<b>Nadciśnienie</b>	5 (10%)	5	1 (2%)	1	5,10 [0,83; 32,39]	>0,05	-
<b>Skurcze mięśni</b>	2 (4%)	2	2 (4%)	3	1,02 [0,19; 5,62]	>0,05	-
<b>Ból brzucha†</b>	3 (6%)	4	1 (2%)	1	0,34 [0,05; 2,29]	>0,05	-
<b>Nudności</b>	3 (6%)	5	1 (2%)	1	0,34 [0,05; 2,29]	>0,05	-
<b>Infekcja górných dróg oddechowych</b>	3 (6%)	3	3 (6%)	3	1,02 [0,24; 4,25]	>0,05	-

^wartości obliczone przez Autorów analizy. \*Zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem kortykosteroidów zgłaszane w kwestionariuszu przy każdej wizycie. †Zdarzenia niepożądane ze strony przewodu pokarmowego zgłaszane w kwestionariuszu przy każdej wizycie.

Wykazano, że stosowanie budezonidu o zmodyfikowanym uwalnianiu w porównaniu z placebo, w populacji ogólnej pacjentów z IgAN wiąże się z brakiem istotnych statystycznie różnic ( $p > 0,05$ ) pod względem ryzyka wystąpienia:

- zapalenia nosogardzieli;
- trądziku;
- objawów Cushingoidalnych (zespołu Cushinga);
- biegunki;
- niestrawności;
- bólu głowy;
- łysienia;
- bólu pleców;
- wahań nastroju;
- obrzęku obwodowego;
- zwiększonej aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi;

- hirsutyizmu;
- nadciśnienia;
- skurczu mięśni;
- bólu brzucha;
- nudności;
- infekcji górnych dróg oddechowych;
- ciężkich TEAE;

w czasie 9 miesięcy terapii i dodatkowej obserwacji.

Stosowanie budezonidu wiązało się natomiast z istotnie statystycznie wyższym ( $p < 0,05$ ) ryzykiem wystąpienia opuchnięcia stawów (NNH=6) i bezsenności (NNH=8), w czasie 9 miesięcy leczenia i dodatkowej obserwacji.

#### Pozostałe punkty końcowe

Pod koniec leczenia masa ciała, ciśnienie krwi i wartości hemoglobiny glikowanej (HbA1c) nie zmieniły się znacząco w porównaniu z wartościami wyjściowymi w żadnej z grup otrzymujących budezonid o zmodyfikowanym uwalnianiu. U dwóch pacjentów otrzymujących budezonid, u których wskaźnik masy ciała na początku leczenia wynosił 36 kg/m<sup>2</sup>, pod koniec leczenia lub w trakcie obserwacji stwierdzono wzrost HbA1c do zakresu cukrzycowego ( $\geq 48$  mmol/mol). Nie zaobserwowano żadnych innych klinicznie istotnych zmian w biochemii klinicznej w żadnej grupie terapeutycznej. Częstość występowania zdarzeń/działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego była podobna u pacjentów leczonych budezonidem i u pacjentów otrzymujących placebo [19].

Odsetek pacjentów, u których było konieczne zwiększenie dawki ACEi lub ARB wynosił 6% w grupie kontrolnej, w porównaniu z 0% w grupie stosującej wnioskowaną interwencję. Z kolei odsetek pacjentów, u których możliwe było obniżenie dawki ACEi lub ARB wynosił 6,1% w grupie leczonej budezonidem o zmodyfikowanym uwalnianiu, w porównaniu z 4% w grupie kontrolnej [19].

### **15.8. ANALIZA WYNIKÓW Z BADANIA DLA AKTYWNEGO KOMPARATORA - MANNO i wsp. 2009**

Schemat stosowania glikokortykosteroidów (GKS) opisany w badaniu Manno i wsp. 2009 [49] został wymieniony jako stosowany w Polsce przez eksperta klinicznego ankietowanego przez AOTMiT na potrzeby raportu dla budezonidu o zmodyfikowanym uwalnianiu. Z uwagi na fakt, że w badaniu Manno i wsp. [49] moment rozpoczęcia zoptymalizowanej terapii inhibitorami RAS był inny niż w badaniach dla wnioskowanej interwencji, czyli budezonidu o zmodyfikowanym uwalnianiu, nie było możliwe

przeprowadzenie wiarygodnego porównania pośredniego. W związku z powyższym wyniki badania Manno i wsp. 2009 [49] przedstawiono jedynie poglądowo (szczegóły w rozdziale 6).

Celem długoterminowego, otwartego, wieloośrodkowego, randomizowanego badania Manno i wsp. 2009 [49] była ocena czy stosowanie terapii prednizonem i ramiprylem było skuteczniejsze niż stosowanie samego ramiprylu (inhibitora ACEi) u pacjentów IgAN i białkomoczem.

W 3-miesięcznej fazie wstępnej co 2 tygodnie oceniano eGFR i 24-godzinny białkomocz. Na początku tego okresu u pacjentów leczonych już ACEi i ARB zaprzestano stosowania tych leków. Następnie dziewięćdziesięciu siedmiu pacjentów z IgAN potwierdzoną biopsją, z umiarkowanymi zmianami histologicznymi, 24-godzinnym białkomoczem  $\geq 1,0$  g i eGFR  $\geq 50$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> zostało losowo przydzielonych do:

- grupy badanej otrzymującej 6-miesięczny kurs doustnego prednizonu w dawce 1,0 mg/kg/dobę przez 2 miesiące a następnie zwiększanie dawki o 0,2 mg/kg/dobę co miesiąc (maksymalna stała dawka 75 mg/dobę) w skojarzeniu z ramiprylem (rozpoczęcie leczenia od dawki 2,5 mg/dobę a następnie co miesiąc zwiększanie o 1,25 mg/dobę w celu osiągnięcia i utrzymania ciśnienia krwi  $< 120/80$  mmHg przez cały okres obserwacji), N=48;
- grupy kontrolnej otrzymującej ramipryl (rozpoczęcie leczenia od dawki 2,5 mg/dobę a następnie co miesiąc zwiększanie o 1,25 mg/dobę w celu osiągnięcia i utrzymania ciśnienia krwi  $< 120/80$  mmHg), przez cały okres obserwacji, N=49.

Planowany okres obserwacji wynosił co najmniej 5 lat, analizy przeprowadzono, gdy pacjentów obserwowano przez co najmniej 3 (zakres 3–9) lat, a mediana czasu obserwacji wyniosła 5 lat; 50/97 pacjentów ukończyło 5-letnią obserwację.

Głównym punktem końcowym w badaniu była ocena progresji choroby nerek definiowana jako wystąpienie podwojenia początkowego stężenia kreatyniny w surowicy lub wystąpienia schyłkowej niewydolności nerek. Drugorzędnymi punktami końcowymi były m.in. tempo pogorszenia się czynności nerek definiowane jako nachylenie eGFR w czasie, oraz zmniejszenie 24-godzinnego białkomoczu.

### **Skuteczność**

Żaden pacjent nie zmarł w czasie obserwacji.

## Progresja choroby – główny punkt końcowy

**Tabela 75. Progresja choroby nerek w populacji pacjentów z IgAN leczonych prednizonem+ramiprylem względem samego ramiprylu [49].**

Punkt końcowy	Grupa badana – prednizon+ramipryl, N=48	Grupa kontrolna – ramipryl, N=49	HR [95% CI]*	Wartość p*
Odsetek pacjentów z progresją choroby nerek (podwojeniem poziomu kreatyniny lub schyłkową niewydolnością nerek) do 96 miesięcy, n (%)	2 (4,2%)	13 (26,5%)	0,13 [0,03; 0,61]	<b>0,01</b>
Prawdopodobieństwo niezyskania głównego punktu końcowego w ciągu 96 miesięcy (podwojenia poziomu kreatyniny lub schyłkowej niewydolności nerek), %	85,2%	52,1%	-	<b>0,003</b>
Odsetek pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek do 96 miesięcy, n (%)	1 (2,1%)	7 (14,3%)	0,09 [0,01; 0,86]	<b>0,018</b>
Prawdopodobieństwo niewystąpienia schyłkowej niewydolności nerek w ciągu 96 miesięcy, %	96,7%	75,5%	-	<b>0,024</b>

\*wartości podane w referencji (wartość p obliczona w teście log-rank).

Stosowanie terapii skojarzonej prednizonem+ramiprylem w porównaniu ze stosowaniem samego ramiprylu w populacji pacjentów z IgAN wiąże się z istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) niższym ryzykiem wystąpienia głównego punktu końcowego, tj. progresji choroby nerek, definiowanej jako podwojenie poziomu kreatyniny w surowicy lub schyłkowej niewydolności nerek (konieczności dializ lub przeszczepu nerki), do 8 lat obserwacji. Wykazano ponadto istotne obniżenie ryzyka schyłkowej niewydolności nerek w przypadku stosowania terapii skojarzonej, w porównaniu z grupą kontrolną.

W analizie wieloczynnikowej wyjściowe stężenie kreatyniny w surowicy i 24-godzinny białkomocz były niezależnymi czynnikami predykcyjnymi ryzyka wystąpienia głównego punktu końcowego.

## Zmiana eGFR

**Tabela 76. Zmiana eGFR w populacji pacjentów z IgAN leczonych prednizonem+ramiprylem względem samego ramiprylu [49].**

Punkt końcowy	Grupa badana – prednizon+ramipryl, N=48	Grupa kontrolna – ramipryl, N=49	MD [95% CI]	Wartość p
Średnie roczne obniżenie eGFR (SD) [ml/min./1,73 m <sup>2</sup> /rok]	-0,56 (7,62)	-6,17 (13,3)	-5,61 <sup>^</sup>	<b>0,013*</b>

eGFR – szacunkowy wskaźnik filtracji kłębuszkowej. \*wartości podane w referencji. <sup>^</sup>wartości obliczone przez Autorów Analizy danych z referencji.

Stosowanie terapii skojarzonej prednizonem+ramiprylem w porównaniu ze stosowaniem samego ramiprylu w populacji pacjentów z IgAN wiąże się z istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) niższym obniżeniem rocznego spadku eGFR.

### Proteinuria

W przypadku pacjentów obserwowanych przez co najmniej 5 lat mediana dobowego wydalania białka z moczem zmniejszyła się w obu grupach. W każdej grupie redukcja była statystycznie istotna po 6 miesiącach i po 1–5 latach obserwacji w porównaniu z wartościami wyjściowymi. Jednakże mediana wartości wydalania białka z moczem była istotnie niższa w grupie otrzymującej terapię skojarzoną w porównaniu z grupą otrzymującą monoterapię po 6 miesiącach ( $p=0,002$ ), 1 roku ( $p=0,005$ ) i 2 latach ( $p=0,05$ ), ale nie po 3,5 roku. 4 i 5 lat obserwacji.

**Tabela 77. Zmiana 24-godzinne go wydalania białka z moczem w populacji pacjentów z IgAN leczonych prednizonem+rampiryłem względem samego ramiprylu [49].**

Punkt końcowy	Grupa badana – prednizon+ramipryl, N=48	Grupa kontrolna – ramipryl, N=49	RB [95% CI]^	Wartość p^
<b>Pacjenci z proteinurią &lt;1 g/24 godz., n (%)</b>	36 (75,0%)	33 (67,3%)	1,11 [0,86; 1,46]	>0,05

^wartości obliczone przez Autorów Analizy danych z referencji.

Stosowanie terapii skojarzonej prednizonem+ramipryłem w porównaniu ze stosowaniem samego ramiprylu w populacji pacjentów z IgAN wiąże się brakiem istotnych statystycznie różnic w zakresie prawdopodobieństwa na uzyskanie proteinurii o nasileniu <1 g/24 godz.

U wszystkich tych pacjentów, z wyjątkiem jednego, zaobserwowano zmniejszenie 24-godzinne go białkomoczu o 50% lub więcej w porównaniu z wartościami wyjściowymi. Progresji choroby nerek nie zaobserwowano u pacjentów z 24-godzinne m białkomoczem <1 g w grupie badanej, natomiast w grupie kontrolnej – u sześciu pacjentów [49].

### Zmiana ciśnienia krwi

**Tabela 78. Zmiana ciśnienia krwi w populacji pacjentów z IgAN leczonych prednizonem+rampiryłem względem samego ramiprylu [49].**

Miesiąc obserwacji	Grupa badana – prednizon+ramipryl, N=48		Grupa kontrolna – ramipryl, N=49	
	Skurczowe ciśnienie krwi, średnia (SD)	Rozkurczowe ciśnienie krwi, średnia (SD)	Skurczowe ciśnienie krwi, średnia (SD)	Rozkurczowe ciśnienie krwi, średnia (SD)
<b>0</b>	123,5 (10,3)	81,3 (6,9)	123,4 (8,2)	81,5 (6,7)
<b>12</b>	119,1 (11,4)*	78,1 (7,6)**	120,3 (9,9)*	78,2 (6,2)*
<b>24</b>	119,1 (10,3)*	77,7 (4,9)*	121,5 (8,6)**	78,2 (6,1)*
<b>36</b>	120,0 (9,7)**	78,5 (5,6)**	119,5 (9,8)*	77,9 (8,2)*
<b>48</b>	120,5 (7,2)**	78,4 (4,5)*	118,5 (7,0)*	77,6 (5,0)*
<b>60</b>	119,0 (8,2)*	77,7 (7,0)*	120,7 (9,7)**	77,1 (4,7)*

\* $p<0,01$  w porównaniu z wartościami wyjściowymi; \*\* $p<0,02$  w porównaniu z wartościami wyjściowymi.



Skurczowe i rozkurczowe ciśnienie krwi uległy zmniejszeniu w każdej grupie w porównaniu z wartością wyjściową. Na koniec okresu obserwacji nie stwierdzono statystycznie istotnej różnicy w ciśnieniu skurczowym ( $121,3 \pm 9,9$  mmHg w porównaniu z  $121,7 \pm 10,3$  mmHg) i rozkurczowym ( $76,7 \pm 6,8$  mmHg w porównaniu z  $76,9 \pm 6,1$  mmHg) odpowiednio pomiędzy grupą badaną a kontrolną. Oceniono także maksymalną dawkę ramiprylu osiągniętą w obu grupach przez cały okres obserwacji. Wartości mediany (przedział międzykwartylowy) wyniosły 6,5 (5,0–8,0) mg/dobę w grupie otrzymującej terapię prednizon+ramipryl i 6,7 (5,2–8,5) mg/dobę w grupie otrzymującej ramipryl, ale różnica ta nie była istotna statystycznie [49].

### **Profil bezpieczeństwa**

Działania niepożądane obserwowane w obu grupach były łagodne. W grupie otrzymującej terapię skojarzoną (prednizon+ramipryl) trzech pacjentów miało rozstępy, a u jednego pacjenta rozwinęła się nietolerancja glutynowa i był leczony doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi. U dwóch pacjentów w grupie kontrolnej wystąpił kaszel, który został opanowany po zmniejszeniu dawki ramiprylu. W obu grupach nie zaobserwowano poważnych zdarzeń niepożądanych [49].

## 15.9. BADANIA NIEOPUBLIKOWANE

W wyniku przeszukania stron internetowych rejestrów badań klinicznych (<https://clinicaltrials.gov> i <https://www.clinicaltrialsregister.eu>) zidentyfikowano 1 badanie nieopublikowane/w toku [59]-[60], dotyczące zastosowania budezonidu o zmodyfikowanym uwalnianiu w populacji pacjentów z IgAN. Badania te wydają się stanowić istotny punkt odniesienia dla przyszłej oceny klinicznej produktu leczniczego Kinpeygo® w analizowanym wskazaniu, w związku z powyższym jego charakterystyka i metody przeprowadzenia zostały szczegółowo opisane w tabeli poniżej.

**Tabela 79. Charakterystyka nieopublikowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania budezonidu o zmodyfikowanym uwalnianiu w leczeniu pacjentów z IgAN.**

Ref.	Identyfikator/Tytuł/Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Aktualna wielkość próby	Schemat leczenia	Data rozpoczęcia / zakończenia badania
[59]-[60]	<p><u>Identyfikator badania:</u> NCT04541043, Nefigard-OLE, 2020-003308-14</p> <p><u>Oficjalny tytuł badania:</u> An Open-Label Extension (OLE) Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Nefecon Treatment in Patients with IgA Nephropathy Who Have Completed Study Nef-301.</p> <p><u>Sponsor badania:</u> Calliditas Therapeutics AB</p>	<p>Badanie interwencyjne, jednoramienne, otwarte, fazy IIIb.</p> <p><u>Planowany okres leczenia/obserwacji:</u> 9 miesięcy/12 miesięcy.</p> <p><u>Najważniejsze oceniane punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- zmiana UPCR;</li> <li>- zmiana eGFR;</li> <li>- profil bezpieczeństwa.</li> </ul>	Aktywne, bez rekrutacji	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-pacjenci, którzy ukończyli badanie Nef-301 (NefIgArd);</li> <li>- pacjenci leczeni stałą dawką inhibitorów układu renina-angiotensyna (ACEI i/lub ARB) w maksymalnej dopuszczalnej dawce lub maksymalnej dawce tolerowanej zgodnie z wytycznymi KDIGO 2012;</li> <li>- chęć i możliwość wyrażenia pisemnej świadomej zgody;</li> <li>- UPCR równy lub większy niż 0,8 g/gram;</li> <li>- eGFR równy lub większy niż 30 ml/min na 1,73 m<sup>2</sup> obliczony ze wzoru CKD-EPI.</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- choroby ogólnoustrojowe, które mogą powodować mezangialne odkładanie się immunoglobuliny A;</li> <li>- pacjenci, którzy przeszli przeszczep nerki;</li> <li>- pacjenci z innymi glomerulopatiami i/lub zespołem nerczycowym;</li> <li>- pacjenci z ostrą, przewlekłą lub utajoną</li> </ul>	119 osób	Budezonid o zmodyfikowanym uwalnianiu w dawce 16 mg/dobę, przez 9 miesięcy.	14.11.2020-30.06.2024.

Budezonid o zmodyfikowanym uwalnianiu (produkt leczniczy Kinpeygo®) do stosowania w leczeniu pierwotnej nefropatii IgA u osób dorosłych, u których istnieje ryzyko szybkiej progresji choroby. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Ref.	Identyfikator/Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Aktualna wielkość próby	Schemat leczenia	Data rozpoczęcia / zakończenia badania
				chorobą zakaźną, w tym zapaleniem wątroby, gruźlicą, ludzkim wirusem niedoboru odporności i przewlekłymi zakażeniami dróg moczowych; - pacjenci z marskością wątroby w ocenie Badacza; - pacjenci ze słabo kontrolowaną cukrzycą typu 1 lub typu 2; - pacjenci z niestabilną dławicą piersiową w wywiadzie, zastoinową niewydolnością serca klasy III lub IV i/lub klinicznie istotną arytmia, według oceny badacza; - pacjenci z nieodpowiednią kontrolą ciśnienia krwi definiowaną jako ciśnienie krwi stale przekraczające krajowe wytyczne dotyczące choroby nerek z białkomoczem, zgodnie z oceną badacza; - pacjenci, u których w ciągu ostatnich 5 lat zdiagnozowano nowotwór złośliwy.			

ACEi – inhibitor konwertazy angiotensyny; ARB – bloker receptora dla angiotensyny; eGFR – szacunkowy wskaźnik filtracji kłębuszkowej; IgA – immunoglobulina A; UPCR - stosunek stężenia białka do kreatyniny w moczu

## 15.10. WYNIKI DODATKOWEJ OCENY PROFILU BEZPIECZEŃSTWA BUDEZONIDU O ZMODYFIKOWANYM UWALNIANIU

Dodatkową analizę bezpieczeństwa budezonidu o zmodyfikowanym uwalnianiu przeprowadzono w oparciu o dane z:

- ChPL Kinpeygo® [54];
- streszczenia Europejskiego Publicznego Sprawozdania Oceniającego (EPAR) [55];
- Planu Zarządzania Ryzykiem produktu leczniczego (ChPL) Kinpeygo® [56];
- ulotki informacyjnej dla produktu leczniczego Tarpeyo® zamieszczonej na stronie agencji FDA [57];
- danych ze strony *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb* [58].

Podsumowanie dodatkowej oceny bezpieczeństwa stosowania budezonidu o zmodyfikowanym uwalnianiu przedstawiono w rozdz. 8.1.

### 15.10.1. DODATKOWA OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA BUDEZONIDU O ZMODYFIKOWANYM UWALNIANIU – DANE Z CHPL I RAPORTÓW

#### Charakterystyka Produktu Leczniczego Kinpeygo® (budezonid, kapsułki twarde o zmodyfikowanym uwalnianiu) [54]

##### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W badaniu klinicznym III fazy produktu leczniczego Kinpeygo® najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były: trądzik zgłaszany u około 10% pacjentów, nadciśnienie tętnicze, obrzęki obwodowe, obrzęk twarzy i niestrawność (każde z nich wystąpiło u około 5% pacjentów); miały one przeważnie łagodne lub umiarkowane nasilenie i przemijały, co odzwierciedla niską ekspozycję ogólnoustrojową na budezonid po podaniu doustnym.

W poniższej tabeli przedstawiono zgłaszane działania niepożądane, które zostały wymienione zgodnie z następującą częstością: Bardzo często (> 1/10); często (> 1/100 do < 1/10); niezbyt często (> 1/1 000 do < 1/100); rzadko (> 1/10 000 do < 1/1 000); bardzo rzadko (< 1/10 000).

**Tabela 80. Działania niepożądane dla produktu leczniczego Kinpeygo® (budezonid o zmodyfikowanym uwalnianiu) według częstości występowania i klasyfikacji układów i narządów (SOC) [54].**

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość występowania	Działanie niepożądane
Zaburzenia endokrynologiczne	Często	Cechy cushingoidalne
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Często	Cukrzyca*
Zaburzenia oka	Rzadko	Nieostre widzenie, niewyraźne widzenie
Zaburzenia naczyniowe	Często	Nadciśnienie tętnicze
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	Niestrawność

Budezonid o zmodyfikowanym uwalnianiu (produkt leczniczy Kinpeygo®) do stosowania w leczeniu pierwotnej nefropatii IgA u osób dorosłych, u których istnieje ryzyko szybkiej progresji choroby. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość występowania	Działanie niepożądane
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Reakcje skórne (trądzik, zapalenie skóry)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Często	Skurcze mięśni
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	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).

## Opis wybranych działań niepożądanych

Potencjalne działania typowe dla klasy terapeutycznej

Mogą wystąpić działania niepożądane typowe dla glikokortykosteroidów podawanych ogólnoustrojowo (np. cechy cushingoidalne, podwyższone ciśnienie tętnicze krwi, zwiększone ryzyko zakażenia, opóźnione gojenie ran, zmniejszona tolerancja glukozy, zatrzymanie sodu w organizmie z powstawaniem obrzęków, osłabienie mięśni, osteoporoza, jaskra, zaburzenia psychiczne, choroba wrzodowa żołądka i dwunastnicy, zwiększone ryzyko zakrzepicy). Te działania niepożądane zależą od dawki, czasu leczenia, jednoczesnego i wcześniejszego przyjmowania glikokortykosteroidów oraz indywidualnej wrażliwości. Nie wszystkie z tych działań niepożądanych obserwowano w programie badań klinicznych produktu leczniczego Kinpeygo®.

### *Dzieci i młodzież*

Brak dostępnych danych.

## Przedawkowanie

Przypadki ostrej toksyczności lub zgonu po przedawkowaniu glikokortykosteroidów zgłaszane są rzadko. Nie przewiduje się, aby ostre przedawkowanie spowodowało istotne klinicznie następstwa, nawet w przypadku przyjęcia nadmiernie dużych dawek. W razie ostrego przedawkowania nie jest dostępna swoista odtrutka. Stosuje się leczenie wspomagające i objawowe.

## Wpływ na płodność, ciążę i laktację

### *Ciąża*

Należy unikać podawania w okresie ciąży, chyba że istnieją przekonujące powody uzasadniające stosowanie produktu leczniczego Kinpeygo®. Dane dotyczące wpływu na wynik ciąży po doustnym oddaniu budezonidu u ludzi są nieliczne. Chociaż dane otrzymane z ograniczonej liczby zastosowań budezonidu wziewnego w okresie ciąży wskazują na brak działań niepożądanych, przewiduje się, że maksymalne stężenie budezonidu w osoczu będzie wyższe w przypadku leczenia produktem Kinpeygo® w porównaniu z leczeniem budezonidem wziewnym. Wykazano, że u ciężarnych zwierząt budezonid, podobnie jak inne glikokortykosteroidy, powoduje nieprawidłowy przebieg rozwoju płodu. Nie ustalono, czy ma to znaczenie dla człowieka. Z tego względu nie należy stosować produktu leczniczego Kinpeygo®

w okresie ciąży, chyba że stan kliniczny kobiety wymaga podawania budezonidu. Należy rozważyć spodziewane korzyści u kobiety w ciąży w porównaniu z potencjalnym ryzykiem dla płodu.

Stwierdzono, że budezonid przenika przez barierę łożyskową. Nie ustalono, czy ma to znaczenie u ludzi. U noworodków narażonych na działanie glikokortykosteroidów w macicy może wystąpić niedoczynność nadnerczy; należy uważnie obserwować noworodki pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów niedoczynności nadnerczy.

#### *Karmienie piersią*

Budezonid przenika do mleka kobiet karmiących piersią.

Nie przeprowadzono badań dotyczących laktacji z zastosowaniem budezonidu podawanego doustnie, w tym produktu Kinpeygo® i nie są dostępne informacje na temat wpływu tego produktu leczniczego na niemowlę karmione piersią lub na wytwarzanie mleka. Nie można wykluczyć zagrożenia dla niemowlęcia karmionego piersią. W przypadku stosowania produktu Kinpeygo® u matki karmiącej piersią należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać podawanie/powstrzymać się od podawania budezonidu, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

#### *Płodność*

Nie ma danych dotyczących wpływu budezonidu na płodność u ludzi. Po leczeniu budezonidem nie stwierdzono wpływu na płodność u szczurów.

#### **Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu produktu leczniczego Kinpeygo® na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Oczekuje się, że produkt leczniczy Kinpeygo® nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

#### **Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Bezpieczeństwo stosowania budezonidu zostało udokumentowane w badaniach przedklinicznych prowadzonych w ramach prac rozwojowych nad innymi postaciami tego związku. Nie przeprowadzono badań przedklinicznych z samą postacią użytkową produktu leczniczego Kinpeygo®.

Dane niekliniczne wynikające z badań toksyczności ostrej, podostrej i przewlekłej wskazują, że działania ogólnoustrojowe budezonidu, np. zmniejszony przyrost masy ciała i zanik tkanki limfatycznej oraz kory nadnerczy, są mniej nasilone lub zbliżone do działań obserwowanych po podaniu innych glikokortykosteroidów.

Budezonid, oceniony w sześciu różnych układach testowych, nie wykazywał żadnych cech działania mutagennego. Nie można było potwierdzić wykazanej w badaniu rakotwórczości zwiększonej częstości występowania glejaka mózgu u samców szczurów w powtórnym badaniu, w którym częstość

występowania glejaka nie różniła się w żadnej z grup stosujących aktywne leczenie (budezonid, prednizon, acetonid triamcynolonu) i w grupie kontrolnej.

Zmiany w wątrobie (pierwotne nowotwory wątrobowokomórkowe) wykryte u samców szczurów w pierwszym badaniu rakotwórczości ponownie odnotowano w powtórnym badaniu z zastosowaniem budezonidu, a także glikokortykosteroidów referencyjnych. Są one najprawdopodobniej związane z wpływem na receptory i w związku z tym stanowią działania typowe dla klasy terapeutycznej u tego gatunku zwierząt.

Z dostępnych doświadczeń klinicznych wynika, że nic nie wskazuje na to, aby budezonid lub inne glikokortykosteroidy indukowały rozwój glejaka mózgu lub pierwotnych nowotworów wątrobowokomórkowych u ludzi.

Budezonid nie miał wpływu na płodność u szczurów. Wydaje się, że u ciężarnych zwierząt budezonid, podobnie jak inne glikokortykoidy, powoduje śmierć płodów i nieprawidłowy przebieg rozwoju płodu (mniejsza liczebność miotu, zahamowanie rozwoju wewnątrzmacicznego płodów i nieprawidłowe zmiany szkieletu). Nie określono znaczenia klinicznego tych obserwacji dla człowieka.

Toksyczność budezonidu w postaci kapsułek twardych o zmodyfikowanym uwalnianiu, z naciskiem na przewód pokarmowy, badano u małp (makak zwyczajny) w dawkach dochodzących do 5 mg/kg (około 15-krotnie wyższych od zalecanej dawki dobowej produktu Kinpeygo® u ludzi w przeliczeniu na masę ciała) po wielokrotnym podaniu doustnym przez okres do 6 miesięcy. Nie zaobserwowano wpływu na przewód pokarmowy ani w ocenie makroskopowej, ani w badaniach histopatologicznych.

### **Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające (EPAR) produktu leczniczego Kinpeygo® (budezonid o zmodyfikowanym uwalnianiu) [55]**

Na stronach internetowych agencji EMA odnaleziono streszczenie Europejskiego Publicznego Sprawozdania Oceniającego (EPAR) produktu leczniczego Kinpeygo® (budezonid o zmodyfikowanym uwalnianiu), z 2023 roku.

Ze względu na to, że chorobę IgAN uznano za rzadko występującą, w dniu 18 listopada 2016 r. lek Kinpeygo® uznano za lek sierocy (lek stosowany w rzadkich chorobach).

Najczęstsze działania niepożądane związane ze stosowaniem leku Kinpeygo® to trądzik (mogące wystąpić u około 1 na 10 pacjentów) oraz wysokie ciśnienie krwi, obrzęki obwodowe lub obrzęki twarzy (gromadzenie się płynów w kończynach lub w twarzy) i niestrawność, z których każde może wystąpić u około 1 na 20 pacjentów. W badaniach klinicznych te działania niepożądane miały nasilenie łagodne lub umiarkowane i ustępowały w miarę upływu czasu.

Leku Kinpeygo® nie wolno stosować u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby (klasa C wg klasyfikacji Childa-Pugha).

Zaznaczono, że terapia lekiem Kinpeygo® była zasadniczo dobrze tolerowana, a działania niepożądane

były zgodne ze znanym profilem bezpieczeństwa budezonidu. Z uwagi na pozytywne wyniki z zakresu skuteczności, Europejska Agencja Leków (EMA) uznała, że korzyści płynące ze stosowania leku Kinpeygo® przewyższają ryzyko i może on być dopuszczony do stosowania w Unii Europejskiej.

Lek Kinpeygo® uzyskał warunkowe dopuszczenie do obrotu. Oznacza to, że będą gromadzone dodatkowe informacje na temat tego leku, które firma ma obowiązek dostarczyć. Co roku EMA dokona przeglądu wszelkich nowych informacji i w razie potrzeby uaktualni niniejsze ogólne informacje.

W związku z tym, że lek Kinpeygo® uzyskał warunkowe dopuszczenie do obrotu, firma wprowadzająca lek Kinpeygo do obrotu musi przedstawić dodatkowe wyniki z badania głównego, które jest nadal w toku, w celu potwierdzenia skuteczności i bezpieczeństwa stosowania leku u pacjentów z IgAN.

### **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP), dla produktu leczniczego Kinpeygo® (budezonid o zmodyfikowanym uwalnianiu) - podsumowanie [56]**

RMP opisuje ważne ryzyka i niepewności (brakujące informacje) związane ze stosowaniem produktu leczniczego Kinpeygo®.

Lista ważnych i brakujących informacji dotyczących stosowania produktu leczniczego Kinpeygo®:

- ważne zidentyfikowane ryzyka: brak;
- ważne potencjalne ryzyka – brak;
- brakujące dane: stosowanie w czasie ciąży i laktacji.

Ponadto Podmiot Odpowiedzialny jest zobowiązany dostarczyć końcowe wyniki z części B badania NefIgArd (wyniki te zostały uwzględnione w analizie klinicznej).

### **Ulotka informacyjna dla pacjentów dotycząca produktu leczniczego Tarpeyo® (budezonid o zmodyfikowanym uwalnianiu) agencji Food and Drug Administration (FDA) [57]**

W ulotce informacyjnej dotyczącej produktu leczniczego Tarpeyo® (budezonid o zmodyfikowanym uwalnianiu) zamieszczonej na stronie amerykańskiej agencji FDA, zaktualizowanej w grudniu 2021 roku, podsumowano profil bezpieczeństwa budezonidu o zmodyfikowanym uwalnianiu stosowanego we wskazaniu zarejestrowanym w USA, które jest analogiczne do wskazania zarejestrowanego przez EMA, tj. 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.

Przeciwwskazania do stosowania Tarpeyo® (budezonid o zmodyfikowanym uwalnianiu): nadwrażliwość na budezonid lub jakąkolwiek substancję pomocniczą.



### Ostrzeżenia i środki ostrożności:

- nadczynność kory nadnerczy i zahamowanie osi nadnerczy: należy przestrzegać ogólnych ostrzeżeń dotyczących kortykosteroidów; ryzyko może być zwiększone u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Ryzyko zmniejsza się po zaprzestaniu stosowania;
- ryzyko immunosupresji: należy unikać stosowania u pacjentów z czynną lub utajoną gruźlicą, nieleczonym zakażeniem grzybiczym, bakteryjnym lub wirusowym, lub zakażeniem pasożytniczym, lub opryszczką oczną; lek może wpływać na skuteczność szczepionki;
- Inne działania związane z kortykosteroidami: należy monitorować pacjentów z chorobami współistniejącymi, w przypadku których kortykosteroidy mogą powodować działania niepożądane (np. nadciśnienie, cukrzyca).

Najczęstsze działania niepożądane (występujące u  $\geq 5\%$  pacjentów) to nadciśnienie, obrzęki obwodowe, skurcze mięśni, trądzik, zapalenie skóry, zwiększenie masy ciała, duszność, obrzęk twarzy, niestrawność, zmęczenie, hirsutyzm.

Interakcje z innymi lekami: silne inhibitory CYP3A4 (np. ketokonazol, sok grejpfrutowy): mogą zwiększać ogólnoustrojowe stężenie budezonidu; zatem należy unikać jednoczesnego stosowania.

Stosowanie w określonych populacjach: laktacja - zaleca się rutynowe monitorowanie liniowego wzrostu niemowląt przy długotrwałym stosowaniu budezonidu u matki karmiącej.

### **Dane z Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb [58]**

Do bazy *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb* do dnia 12 grudnia 2023 roku zgłoszono bezpośrednio 218 raportów o działaniach/zdarzeniach niepożądanych w czasie stosowania budezonidu, w tym 26 dotyczących ciężkich (ang. *serious*) działań/zdarzeń niepożądanych. Raporty dotyczyły 155 kobiet (71%) i 63 mężczyzn (29%), najczęściej były zgłaszane w grupie wiekowej obejmującej pacjentów w wieku 21-30 lat (19,7%). Największą liczbę raportów odnotowano po w latach 2016-2020. Zestawienie zgłoszonych działań/zdarzeń niepożądanych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 81. Działania/zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem budezonidu, zgłoszone bezpośrednio do bazy *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb* do dnia 12 grudnia 2023 roku [58].**

Działania/zdarzenia niepożądane zgodnie z klasyfikacją układów i narządów	Liczba zgłoszonych przypadków
Zaburzenia oddechowe i klatki piersiowej	13
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego:	1
Zaburzenia naczyniowe	15
Zaburzenia układu endokrynnego	12
Zaburzenia kardiologiczne	11
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	54

Budezonid o zmodyfikowanym uwalnianiu (produkt leczniczy Kinpeygo®) do stosowania w leczeniu pierwotnej nefropatii IgA u osób dorosłych, u których istnieje ryzyko szybkiej progresji choroby. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Działania/zdarzenia niepożądane zgodnie z klasyfikacją układów i narządów	Liczba zgłoszonych przypadków
Zaburzenia układu immunologicznego	2
Zranienia i zatrucia	4
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	77
Nowotwory złośliwe	1
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	4
Zaburzenia okulistyczne	11
Zaburzenia ucha i labiryntu	2
Zaburzenia psychiatryczne	59
Nieprawidłowości w wynikach badań	13
Zaburzenia ogólne i reakcje w miejscu podania	64
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	2
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	8
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	7
Zaburzenia układu nerwowego	57

Z kolei, do bazy VigiBase® prowadzonej przez *World Health Organization* (WHO) grudnia 2023 roku zgłoszono 30 368 raportów o działaniach/zdarzeniach niepożądanych w czasie stosowania budezonidu, głównie z Ameryki (56%) i Europy (24%).

**Tabela 82. Działania/zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem budezonidu, zgłoszone do bazy *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb* za pośrednictwem VigiBase do dnia 12 grudnia 2023 roku [58].**

Działania/zdarzenia niepożądane zgodnie z klasyfikacją układów i narządów	Liczba zgłoszonych przypadków
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	356
Zaburzenia kardiologiczne	1 639
Wady wrodzone i genetyczne	99
Zaburzenia ucha i labiryntu	345
Zaburzenia układu endokrynnego	548
Zaburzenia okulistyczne	1 461
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	<b>5 394</b>
Zaburzenia ogólne i reakcje w miejscu podania	<b>9 264</b>
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	175
Zaburzenia ze strony układu immunologicznego	1 079
Infekcje i zakażenia pasożytnicze	3 412
Zranienia i zatrucia	<b>6 992</b>
Zaburzenia wyników badań	2 888
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	968
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe lub tkanki łącznej	2 045
Nowotwory złośliwe	333
Zaburzenia układu nerwowego	<b>4 797</b>
Zaburzenia ciąży lub w czasie okresu okołoporodowego	111

Działania/zdarzenia niepożądane zgodnie z klasyfikacją układów i narządów	Liczba zgłoszonych przypadków
<b>Nieprawidłowości związane z produktem</b>	2 486
<b>Zaburzenia psychiatryczne</b>	2 650
<b>Zaburzenia ze strony nerek i dróg moczowych</b>	555
<b>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</b>	293
<b>Zaburzenia ze strony układu oddechowego i klatki piersiowej</b>	<b>9 802</b>
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>	3 839
<b>Okoliczności socjalne</b>	232
<b>Procedury chirurgiczne i medyczne</b>	324
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>	1 250

Podsumowując, do najczęściej raportowanych działań/zdarzeń niepożądanych obserwowanych podczas stosowania budezonidu niezależnie od wskazania czy postaci farmaceutycznej należały: zaburzenia ze strony układu oddechowego, zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, zranienia i zatrucia, zaburzenia żołądkowo-jelitowe i zaburzenia układu nerwowego.

#### **15.10.2. META-ANALIZA WYNIKÓW Z ZAKRESU BEZPIECZEŃSTWA Z BADAŃ NEFIGARD I NEFIGAN**

W związku z faktem, że zidentyfikowano dwa badania RCT dotyczące zastosowania budezonidu o zmodyfikowanym uwalnianiu względem placebo w populacji dorosłych pacjentów z IgAN, z ryzykiem progresji choroby pomimo stosowania zoptymalizowanej terapii wspomagającej - NefIgArd [1]-[18] i NEFIGAN [19]-[38], rozważono przeprowadzenie meta-analizy wyników obu badań. Pomimo, że w obu badaniach wyniki z zakresu skuteczności klinicznej przedstawiono w populacji ogólnej pacjentów z IgAN (w zależności od badania, kryteriom kwalifikacji było UPCR wynoszące  $\geq 0,8$  g/gram lub proteinurią  $\geq 1$  g/24 godz. (NefIgArd [1]-[18]) lub UPCR  $> 0,5$  g/g lub całkowite wydalenie białka z moczem 0,75 g/24 godz. (NEFIGAN [19]-[38]), to jedynie w badaniu NefIgArd [1]-[18] przedstawiono kluczowe wyniki z zakresu skuteczności w subpopulacji pacjentów z UPCR wynoszącym  $\geq 1,5$  g/gram, a więc we wnioskowanej populacji. Zatem w niniejszej analizie klinicznej wyniki z zakresu skuteczności klinicznej w ogólnej populacji pacjentów z IgAN przedstawiono jedynie dodatkowo i z tego powodu odstąpiono od przeprowadzenia meta-analizy punktów końcowych odnoszących się do skuteczności.

W przypadku oceny bezpieczeństwa, w obu badaniach przedstawiono wyniki w populacji ogólnej. Różnice w wyjściowym UPCR mają wpływ na skuteczność (co wykazano w badaniu NefIgArd [1]-[18]), natomiast jest mało prawdopodobne, aby wyjściowy UPCR miał istotny wpływ na bezpieczeństwo/tolerancję terapii. Uznano, że zarówno metody przeprowadzenia, jak i ogólne kryteria włączenia/wykluczenia pacjentów wystarczająco homogenne do przeprowadzenia meta-analizy wyników z zakresu bezpieczeństwa z obu badań. Należy zaznaczyć, że oba badania zostały uwzględnione

w dokumentacji (w tym dotyczącej bezpieczeństwa), stanowiącej podstawę rejestracji wnioskowanej interwencji w rozpatrywanym wskazaniu.

W meta-analizie uwzględniono końcowe wyniki z części A badania NefIgArd [1]-[18] do lutego 2023 oraz wyniki z pełnego okresu leczenia/obserwacji z badania NEFIGAN, dla grupy leczonej budezonidem o zmodyfikowanym uwalnianiu w dawce 16 mg/dobę [19]-[38].

Meta-analizę przeprowadzono dla analogicznych okresów obserwacji z obu badań i dla analogicznie zdefiniowanych punktów końcowych z zakresu bezpieczeństwa.

**Tabela 83. Ogólny profil bezpieczeństwa w populacji ogólnej pacjentów z IgAN leczonych budezonidem o zmodyfikowanym uwalnianiu względem placebo – meta-analiza wyników badań NefIgArd i NEFIGAN, z dane z 9-miesięcznego okresu leczenia.**

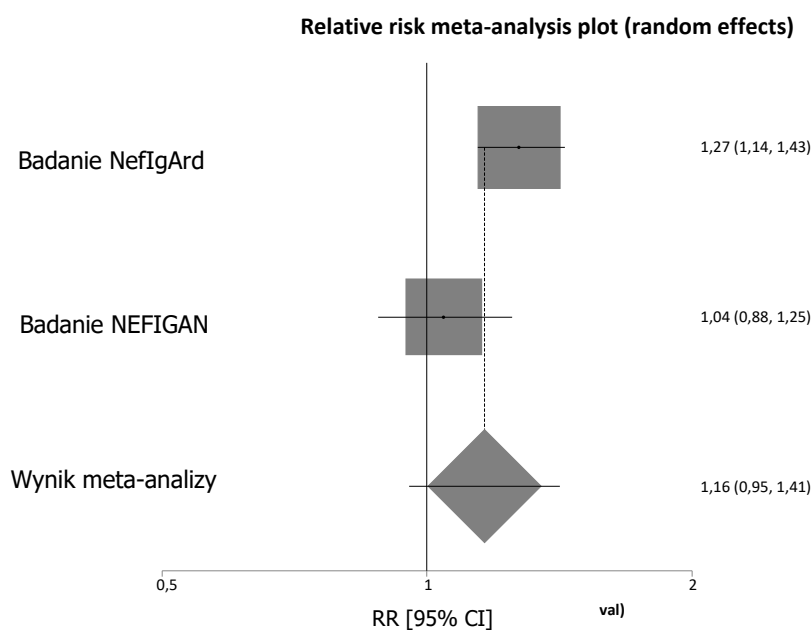
Punkt końcowy, n/N (%)	Badanie	Grupa badana – budezonid 16 mg	Grupa kontrolna – placebo	RR/Peto OR [95% CI]^	Wartość p^	NNH [95% CI]^
<b>TEAE</b>	Badanie NefIgArd [3]	159/182 (87%)	125/182 (69%)	1,27 [1,14; 1,43]	<b>&lt;0,05</b>	<b>NNH=5 [3; 9]</b>
	Badanie NEFIGAN [19], [38]	43/49 (88%)	42/50 (84%)	1,04 [0,88; 1,25]	>0,05	-
<b>Meta-analiza wyników badań NefIgArd i NEFIGAN (model random) Cochran Q=4,0663 (df=1), p=0,0437</b>				1,16 [0,95; 1,41]	>0,05	-
<b>Jakiegokolwiek ciężkie TEAE</b>	Badanie NefIgArd [3]	18/182 (10%)	9/182 (5%)	2,00 [0,94; 4,27]	>0,05	-
	Badanie NEFIGAN [19], [38]	7/49 (14,3%)	3/49 (6,0%)	2,38 [0,71; 8,12]	>0,05	-
<b>Meta-analiza wyników badań NefIgArd i NEFIGAN (model fixed) Cochran Q=0,0513 (df=1), p=0,8206</b>				2,09 [1,08; 4,07]	<b>&lt;0,05</b>	<b>NNH=17 [9; 136]</b>
<b>Jakiegokolwiek działania niepożądane zakończone zgonem</b>	Badanie NefIgArd [3]	1/182 (1%)	0/182 (0%)	Peto OR=7,39 [0,15; 372,38]	>0,05	-
	Badanie NEFIGAN [19], [38]	0/49 (0%)	0/50 (0%)	-	-	-
<b>Meta-analiza wyników badań NefIgArd i NEFIGAN</b>				Peto OR=7,39 [0,15; 372,38]	>0,05	-
<b>TEAE prowadzące do przerwania terapii</b>	Badanie NefIgArd [3]	17/182 (9%)	3/182 (2%)	5,67 [1,82; 17,90]	<b>&lt;0,05</b>	<b>NNH=13 [7; 30]</b>
	Badanie NEFIGAN [19], [38]	11/49 (22,4%)	2/50 (4%)	5,61 [1,50; 21,92]	<b>&lt;0,05</b>	<b>NNH=5 [3; 17]</b>
<b>Meta-analiza wyników badań NefIgArd i NEFIGAN (model fixed) Cochran Q=0,0001 (df=1), p=0,992</b>				5,65 [2,23; 14,31]	<b>&lt;0,05</b>	<b>NNH=10 [6; 17]</b>

^wartości obliczone przez Autorów analizy. TEAE – zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia.

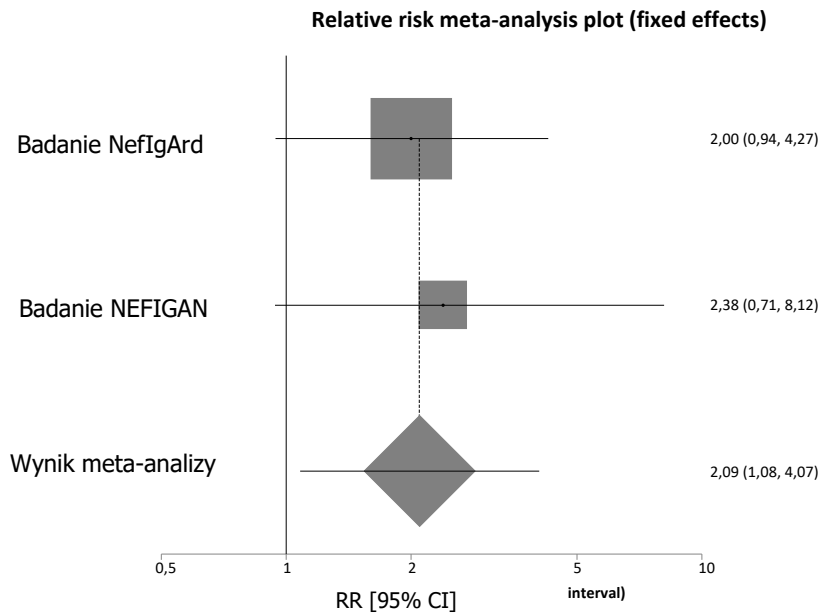
Meta-analiza wykazała, że stosowanie budezonidu o zmodyfikowanym uwalnianiu w porównaniu z placebo, w populacji ogólnej pacjentów z IgAN wiąże się z brakiem istotnych statystycznie różnic ( $p > 0,05$ ) pod względem ryzyka wystąpienia:

- TEAE;
- zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu;

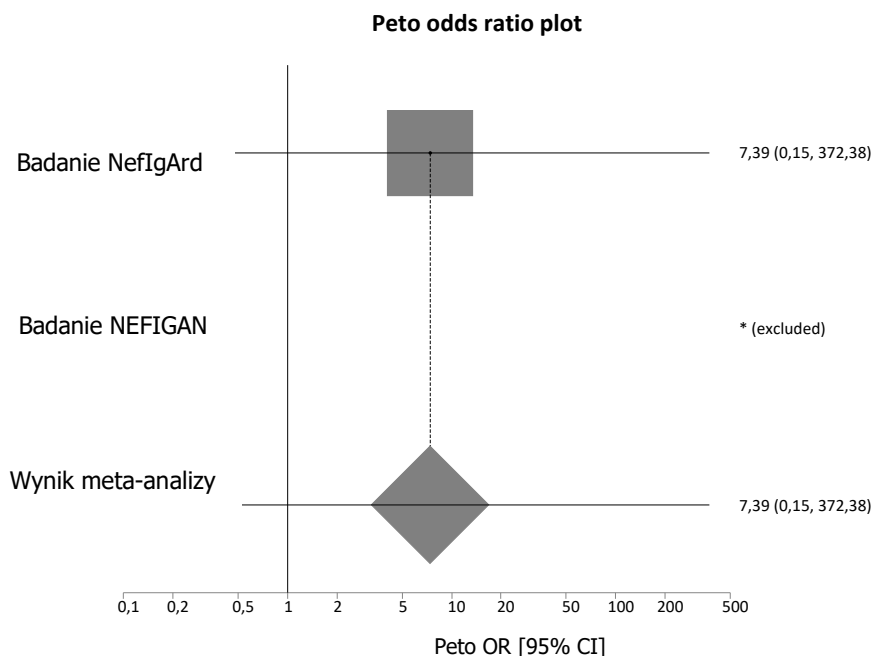
w czasie 9 miesięcy terapii, natomiast istotnie statystycznie wyższym ryzykiem ( $p < 0,05$ ) wystąpienia ciężkich TEAE (NNH=17) czy TEAE prowadzących do przerwania terapii (NNH=10).



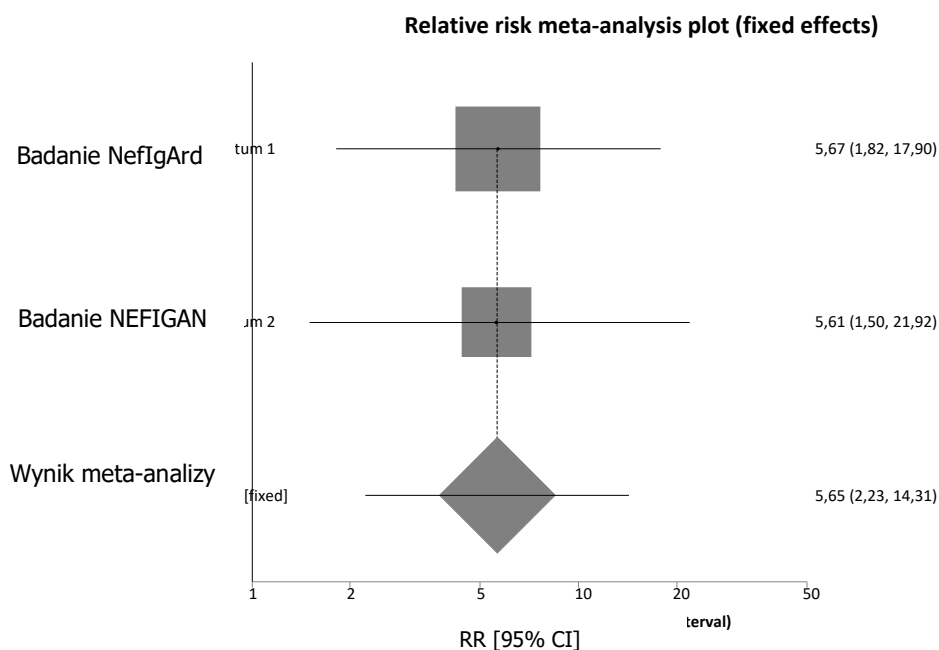
**Rysunek 20. Wykres przedstawiający meta-analizę wyników badań NefIgArd i NEFIGAN dla porównania budezonidu o zmodyfikowanym uwalnianiu w dawce 16 mg/dobę względem placebo, w populacji ogólnej pacjentów z IgAN, z zakresu ryzyka wystąpienia jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia (TEAE) [model efektów losowych].**



**Rysunek 21. Wykres przedstawiający meta-analizę wyników badań NefIgArd i NEFIGAN dla porównania budezonidu o zmodyfikowanym uwalnianiu w dawce 16 mg/dobe względem placebo, w populacji ogólnej pacjentów z IgAN, z zakresu ryzyka wystąpienia jakichkolwiek ciężkich zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia [model efektów stałych].**



**Rysunek 22. Wykres przedstawiający meta-analizę wyników badań NefIgArd i NEFIGAN dla porównania budezonidu o zmodyfikowanym uwalnianiu w dawce 16 mg/dobe względem placebo, w populacji ogólnej pacjentów z IgAN, z zakresu ryzyka wystąpienia zgonu.**



**Rysunek 23.** Wykres przedstawiający meta-analizę wyników badań NefIgArd i NEFIGAN dla porównania budezonidu o zmodyfikowanym uwalnianiu w dawce 16 mg/dobę względem placebo, w populacji ogólnej pacjentów z IgAN, z zakresu ryzyka przerwania terapii z powodu zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia [model efektów stałych].

**Tabela 84.** Poszczególne zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia, występujące z częstością  $\geq 5\%$  w grupie badanej, w populacji ogólnej pacjentów z IgAN leczonych budezonidem o zmodyfikowanym uwalnianiu względem placebo – meta-analiza wyników badań NefIgArd i NEFIGAN, z dane z 9-miesięcznego okresu leczenia.

Punkt końcowy, n (%)	Badanie	Grupa badana – budezonid 16 mg	Grupa kontrolna – placebo	RR [95% CI]^	Wartość p^	NNH/NNT [95% CI]^
<b>Obrzęk obwodowy</b>	Badanie NefIgArd [3]	31/182 (17%)	7/182 (4%)	4,43 [2,06; 9,66]	<b>&lt;0,05</b>	<b>NNH=7 [5; 13]</b>
	Badanie NEFIGAN [19], [38]	6/49 (12%)	2/50 (4%)	3,06 [0,75; 12,88]	>0,05	-
<b>Meta-analiza wyników badań NefIgArd i NEFIGAN (model fixed) Cochran Q=1728 (df=1), p=0,6776</b>				4,13 [2,04; 8,36]	<b>&lt;0,05</b>	<b>NNH=8 [5; 14]</b>
<b>Nadciśnienie</b>	Badanie NefIgArd [3]	22/182 (12%)	6/182 (3%)	3,67 [1,57; 8,64]	<b>&lt;0,05</b>	<b>NNH=11 [6; 28]</b>
	Badanie NEFIGAN [19], [38]	5/49 (10%)	1/50 (2%)	5,10 [0,83; 32,39]	>0,05	-
<b>Meta-analiza wyników badań NefIgArd i NEFIGAN (model fixed) Cochran Q=0,0803 (df=1), p=0,7768</b>				3,87 [1,72; 8,71]	<b>&lt;0,05</b>	<b>NNH=11 [7; 24]</b>
<b>Skurcze mięśni</b>	Badanie NefIgArd [3]	22/182 (12%)	7/182 (4%)	3,14 [1,42; 7,05]	<b>&lt;0,05</b>	<b>NNH=12 [7; 35]</b>
	Badanie NEFIGAN [19], [38]	2/49 (4%)	2/50 (4%)	1,02 [0,19; 5,62]	>0,05	-

Punkt końcowy, n (%)	Badanie	Grupa badana – budezonid 16 mg	Grupa kontrolna – placebo	RR [95% CI]^	Wartość p^	NNH/NNT [95% CI]^
<b>Meta-analiza wyników badań NefIgArd i NEFIGAN (model fixed) Cochran Q= 1,1144 (df=1), p=0,2911</b>				2,67 [1,27; 5,63]	<b>&lt;0,05</b>	<b>NNH=15 [8; 52]</b>
<b>Trądzik</b>	Badanie NefIgArd [3]	20/182 (11%)	2/182 (1%)	10,00 [2,66; 38,23]	<b>&lt;0,05</b>	<b>NNH=10 [6; 18]</b>
	Badanie NEFIGAN [19], [38]	9/49 (18%)	3/50 (6%)	3,06 [0,96; 10,05]	>0,05	-
<b>Meta-analiza wyników badań NefIgArd i NEFIGAN (model fixed) Cochran Q=1,5721 (df=1), p=0,2099</b>				5,85 [2,31; 14,82]	<b>&lt;0,05</b>	<b>NNH=9 [6; 16]</b>
<b>Ból głowy</b>	Badanie NefIgArd [3]	19/182 (10%)	14/182 (8%)	1,36 [0,71; 2,60]	>0,05	-
	Badanie NEFIGAN [19], [38]	6/49 (12%)	3/50 (6%)	2,04 [0,59; 7,16]	>0,05	-
<b>Meta-analiza wyników badań NefIgArd i NEFIGAN (model fixed) Cochran Q=0,2908 (df=1), p=0,5897</b>				1,48 [0,82; 2,66]	<0,05	-
<b>Zapalenie nosogardzieli</b>	Badanie NefIgArd [3]	17/182 (9%)	19/182 (10%)	0,89 [0,48; 1,65]	>0,05	-
	Badanie NEFIGAN [19], [38]	10/49 (20%)	10/50 (20%)	1,02 [0,47; 2,20]	>0,05	-
<b>Meta-analiza wyników badań NefIgArd i NEFIGAN (model fixed) Cochran Q=0,0666 (df=1), p=0,7963</b>				0,94 [0,58; 1,53]	>0,05	-
<b>Niestrawność</b>	Badanie NefIgArd [3]	13/182 (7%)	4/182 (2%)	3,25 [1,14; 9,34]	<b>&lt;0,05</b>	<b>NNH=20 [10; 148]</b>
	Badanie NEFIGAN [19], [38]	7/49 (14%)	4/50 (8%)	1,79 [0,60; 5,44]	>0,05	-
<b>Meta-analiza wyników badań NefIgArd i NEFIGAN (model fixed) Cochran Q=0,5417 (df=1), p=0,4617</b>				2,52 [1,14; 5,58]	<b>&lt;0,05</b>	<b>NNH=19 [10; 109]</b>
<b>Ból stawów</b>	Badanie NefIgArd [3]	12/182 (7%)	4/182 (2%)	3,00 [1,04; 8,71]	<b>&lt;0,05</b>	<b>NNH=22 [10; 502]</b>
	Badanie NEFIGAN [19], [38]*	3/49 (6,1%)	2/50 (4,0%)	1,53 [0,32; 7,44]	>0,05	-
<b>Meta-analiza wyników badań NefIgArd i NEFIGAN (model fixed) Cochran Q=0,4074 (df=1), p=0,5233</b>				2,51 [0,99; 6,37]	>0,05	-
<b>Infekcja górnych dróg oddechowych</b>	Badanie NefIgArd [3]	10/182 (5%)	10/182 (5%)	1,00 [0,44; 2,29]	>0,05	-
	Badanie NEFIGAN [19], [38]	3/49 (6%)	3/50 (6%)	1,02 [0,24; 4,25]	>0,05	-
<b>Meta-analiza wyników badań NefIgArd i NEFIGAN (model fixed) Cochran Q=0,0005 (df=1), p=0,9821</b>				1,00 [0,48; 2,12]	>0,05	-
<b>Bezsennaść</b>	Badanie NefIgArd [3]	10/182 (5%)	7/182 (4%)	1,43 [0,57; 3,56]	>0,05	-



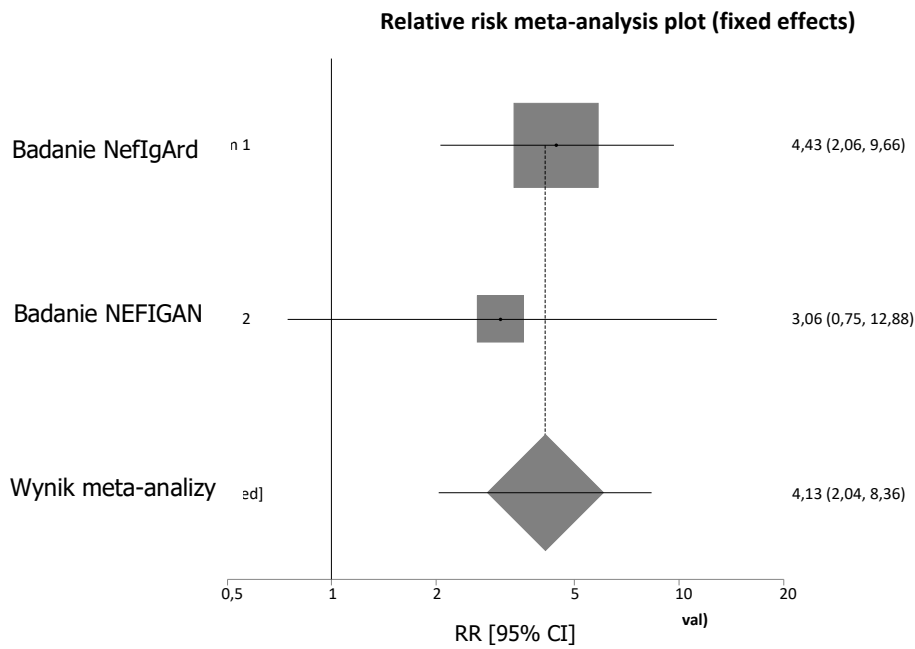
Punkt końcowy, n (%)	Badanie	Grupa badana – budezonid 16 mg	Grupa kontrolna – placebo	RR [95% CI]^	Wartość p^	NNH/NNT [95% CI]^
	Badanie NEFIGAN [19], [38]	8/49 (16%)	2/50 (4%)	4,08 [1,05; 16,50]	<0,05	NNH=8 [3; 219]
<b>Meta-analiza wyników badań NefIgArd i NEFIGAN (model fixed) Cochran Q=1,3621 (df=1), p=0,2432</b>				2,01 [0,92; 4,38]	>0,05	-
<b>Zmęczenie</b>	Badanie NefIgArd [3]	10/182 (5%)	7/182 (4%)	1,43 [0,57; 3,56]	>0,05	-
	Badanie NEFIGAN [38]*	2/49 (4,1%)	3/50 (6,0%)	0,68 [0,14; 3,28]	>0,05	-
<b>Meta-analiza wyników badań NefIgArd i NEFIGAN (model fixed) Cochran Q=0,5372 (df=1), p=0,4636</b>				1,21 [0,53; 2,74]	>0,05	-
<b>Wzrost masy ciała</b>	Badanie NefIgArd [3]	10/182 (5%)	5/182 (3%)	2,00 [0,73; 5,51]	>0,05	-
	Badanie NEFIGAN [38]*	4/49 (6,1%)	3/50 (6,0%)	1,36 [0,36; 5,22]	>0,05	-
<b>Meta-analiza wyników badań NefIgArd i NEFIGAN (model fixed) Cochran Q=0,1787 (df=1), p=0,6725</b>				1,76 [0,75; 4,12]	>0,05	-

^wartości obliczone przez Autorów analizy. \*dane o ograniczonej wiarygodności, tylko z rejestru badań klinicznych.

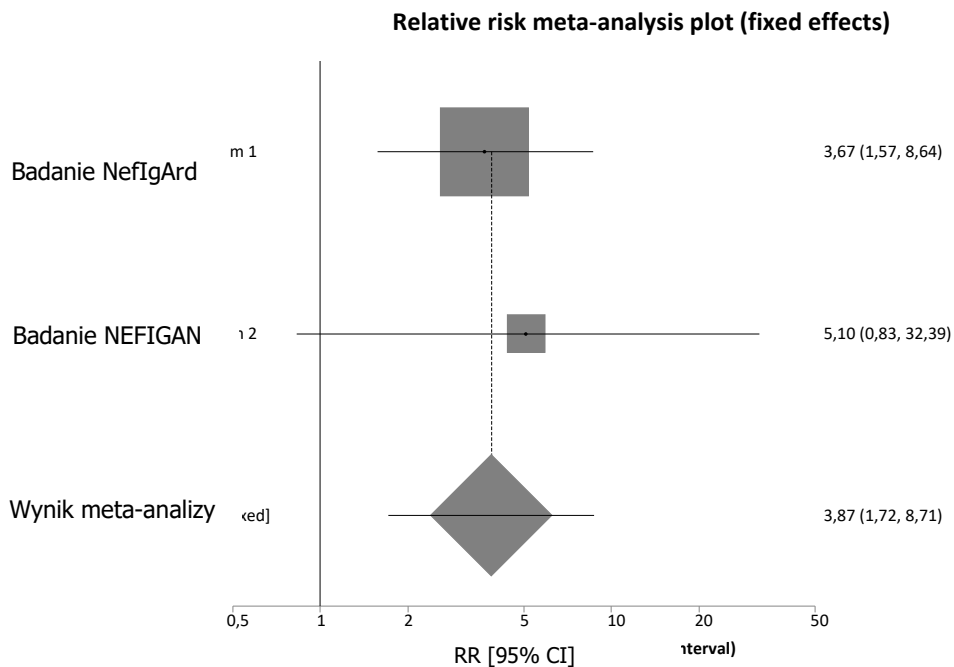
Meta-analiza wykazała, że stosowanie budezonidu o zmodyfikowanym uwalnianiu w porównaniu z placebo, w populacji ogólnej pacjentów z IgAN wiąże się z:

- brakiem istotnych statystycznie różnic ( $p > 0,05$ ) pod względem ryzyka wystąpienia:
  - bólu głowy;
  - zapalenia nosogardzieli;
  - bólu stawów;
  - infekcji górnych dróg oddechowych;
  - bezsenności;
  - zmęczenia;
  - wzrostu masy ciała;
- istotnie statystycznie wyższym ryzykiem ( $p < 0,05$ ) wystąpienia:
  - obrzęku obwodowego (NNH=8);
  - nadciśnienia (NNH=11);
  - skurczów mięśni (NNH=15);
  - trądziku (NNH=9);
  - niestrawności (NNH=19);

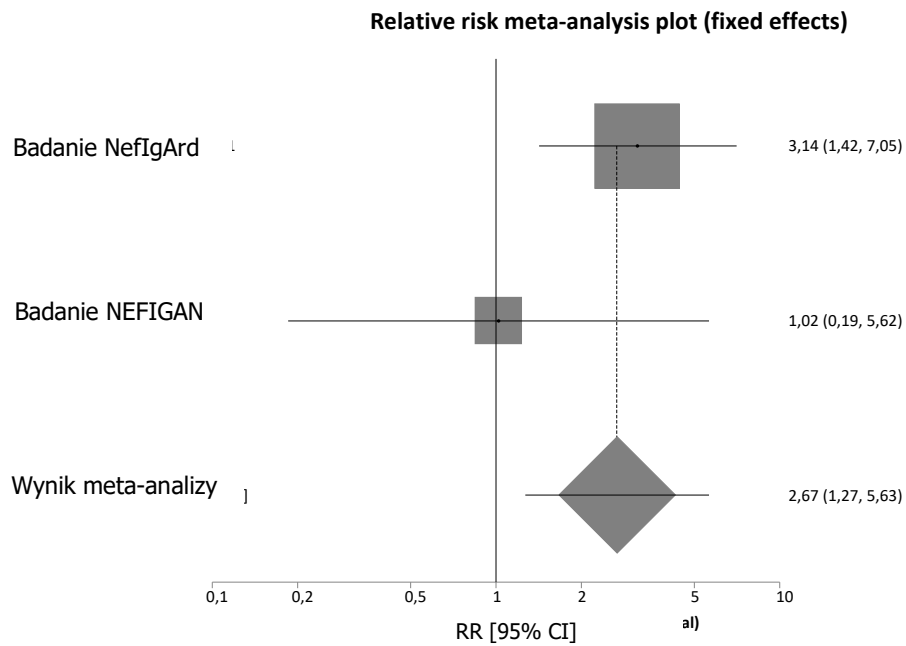
w czasie 9 miesięcy terapii.



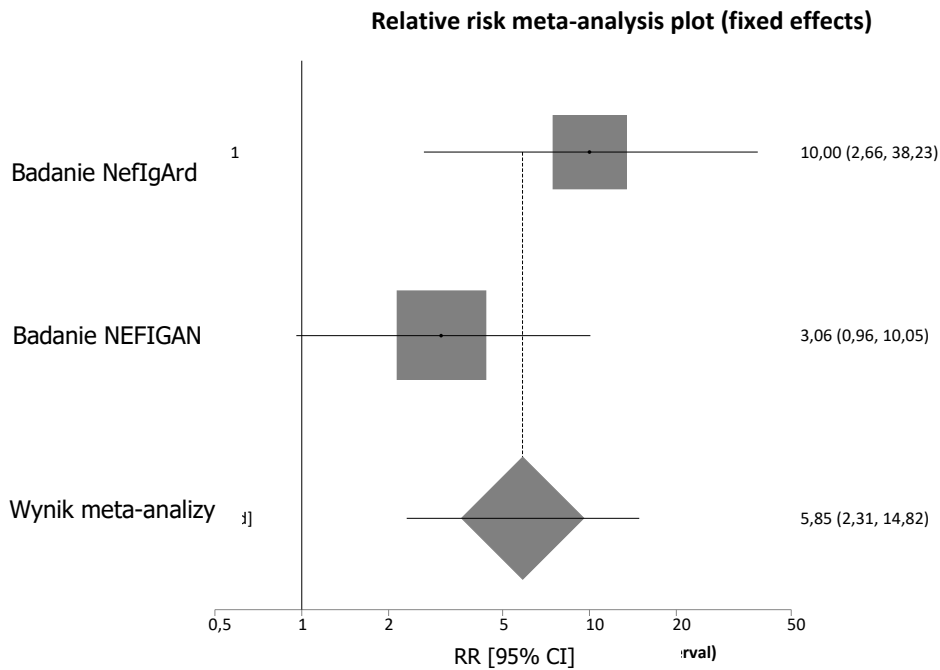
**Rysunek 24. Wykres przedstawiający meta-analizę wyników badań NefIgArd i NEFIGAN dla porównania budezonidu o zmodyfikowanym uwalnianiu w dawce 16 mg/dobę względem placebo, w populacji ogólnej pacjentów IgAN, z zakresu ryzyka wystąpienia obrzęku obwodowego [model efektów stałych].**



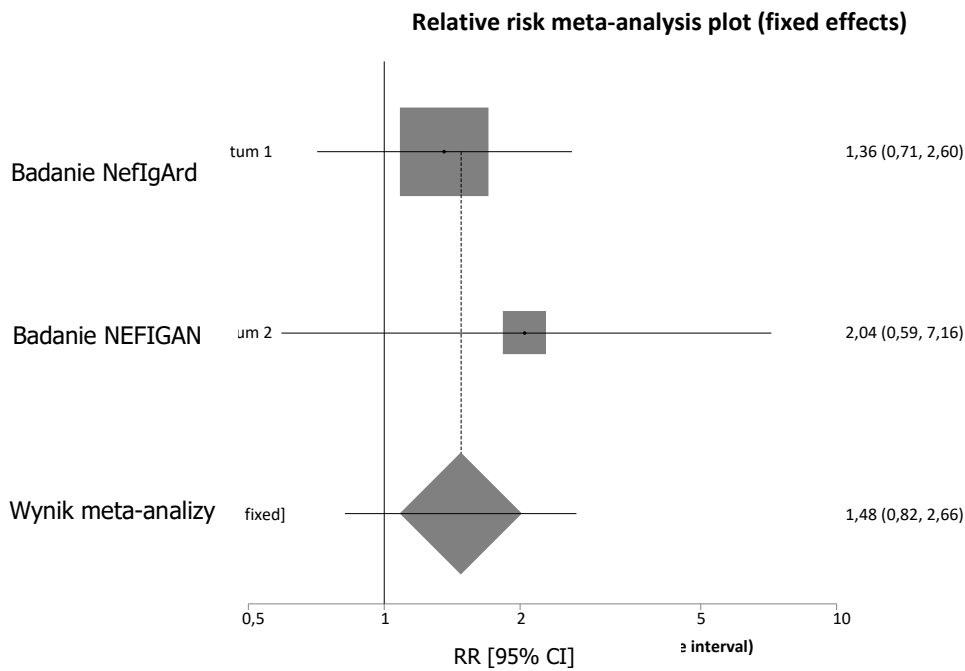
**Rysunek 25. Wykres przedstawiający meta-analizę wyników badań NefIgArd i NEFIGAN dla porównania budezonidu o zmodyfikowanym uwalnianiu w dawce 16 mg/dobę względem placebo, w populacji ogólnej pacjentów IgAN, z zakresu ryzyka wystąpienia nadciśnienia [model efektów stałych].**



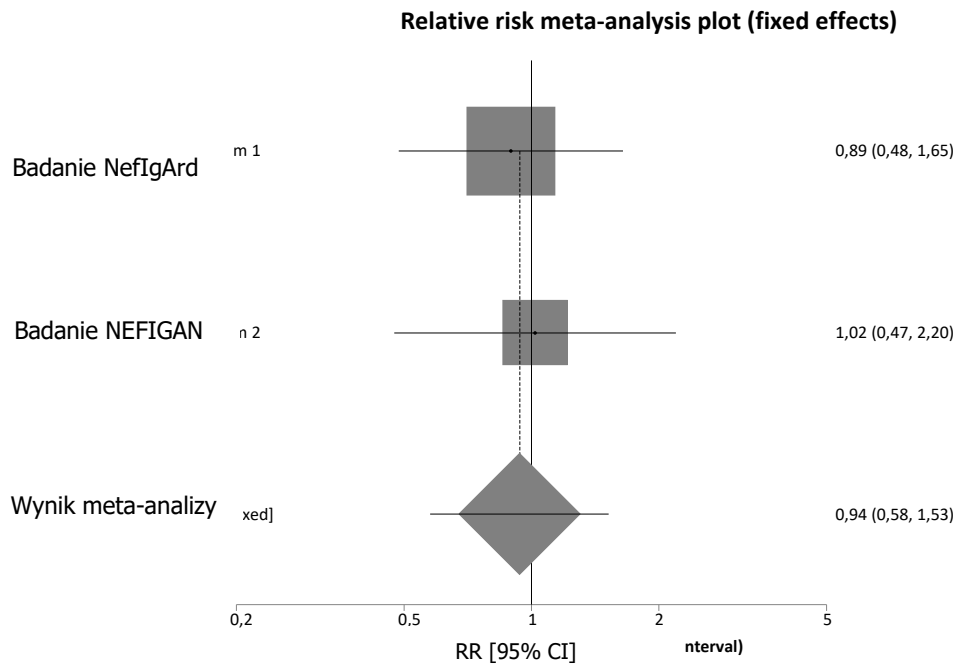
Rysunek 26. Wykres przedstawiający meta-analizę wyników badań NefIgArd i NEFIGAN dla porównania budezonidu o zmodyfikowanym uwalnianiu w dawce 16 mg/dobę względem placebo, w populacji ogólnej pacjentów z IgAN, z zakresu ryzyka wystąpienia skurczów mięśni [model efektów stałych].



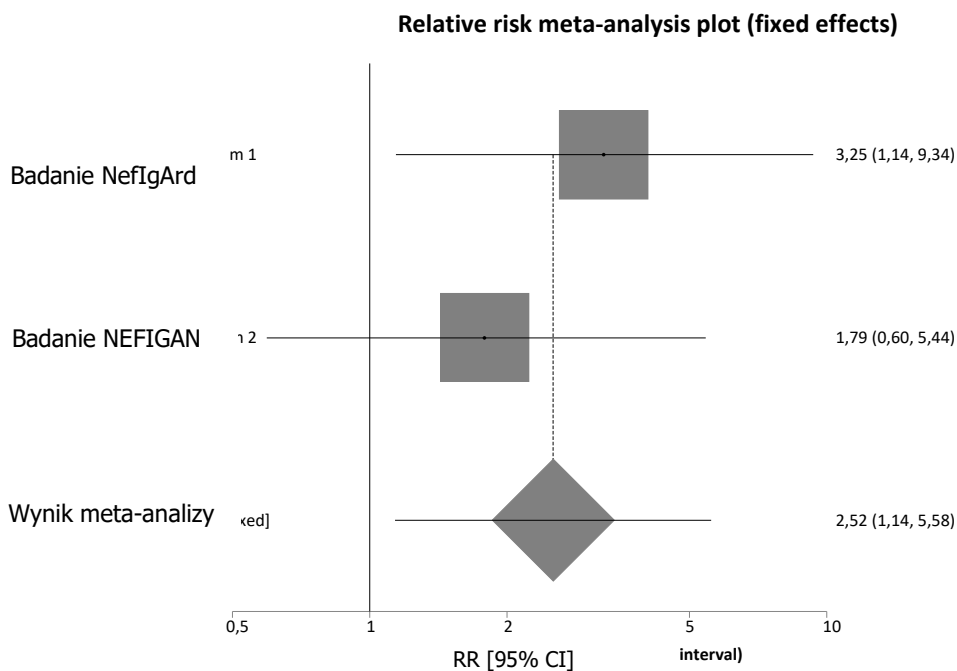
Rysunek 27. Wykres przedstawiający meta-analizę wyników badań NefIgArd i NEFIGAN dla porównania budezonidu o zmodyfikowanym uwalnianiu w dawce 16 mg/dobę względem placebo, w populacji ogólnej pacjentów z IgAN, z zakresu ryzyka wystąpienia trądziku [model efektów stałych].



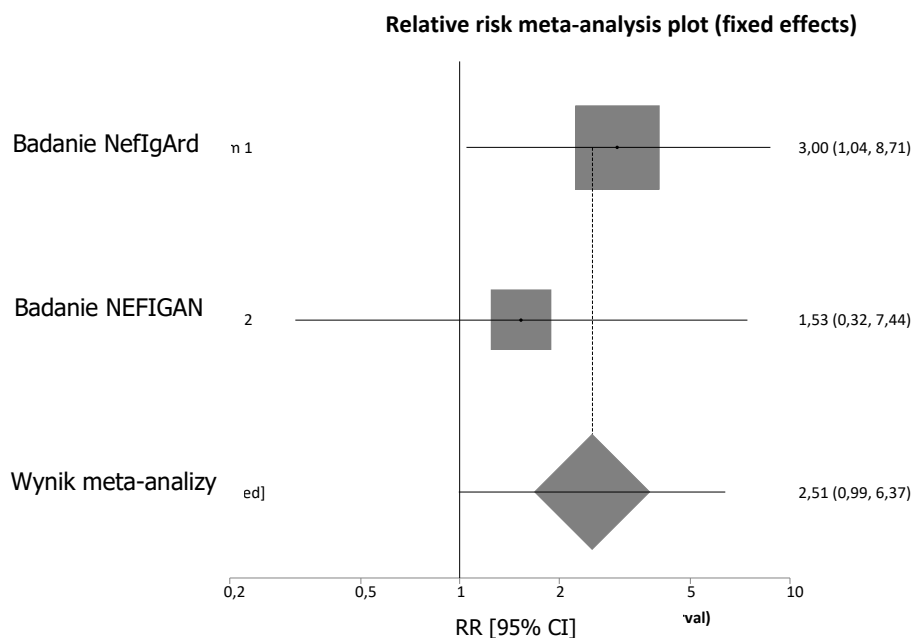
**Rysunek 28. Wykres przedstawiający meta-analizę wyników badań NefIgArd i NEFIGAN dla porównania budezonidu o zmodyfikowanym uwalnianiu w dawce 16 mg/dobe względem placebo, w populacji ogólnej pacjentów z IgAN, z zakresu ryzyka wystąpienia bólu głowy [model efektów stałych].**



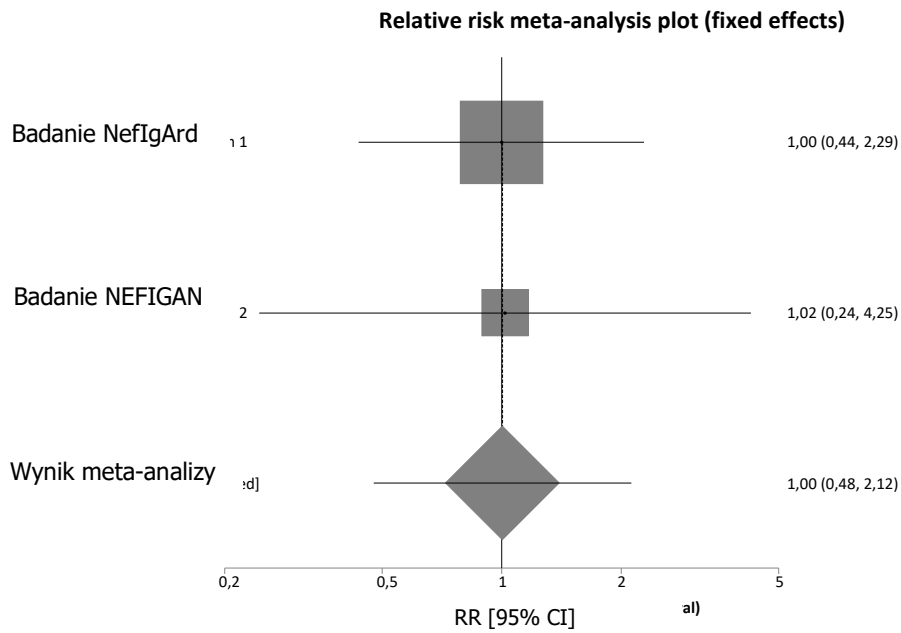
**Rysunek 29. Wykres przedstawiający meta-analizę wyników badań NefIgArd i NEFIGAN dla porównania budezonidu o zmodyfikowanym uwalnianiu w dawce 16 mg/dobe względem placebo, w populacji ogólnej pacjentów z IgAN, z zakresu ryzyka wystąpienia zapalenia nosogardzieli [model efektów stałych].**



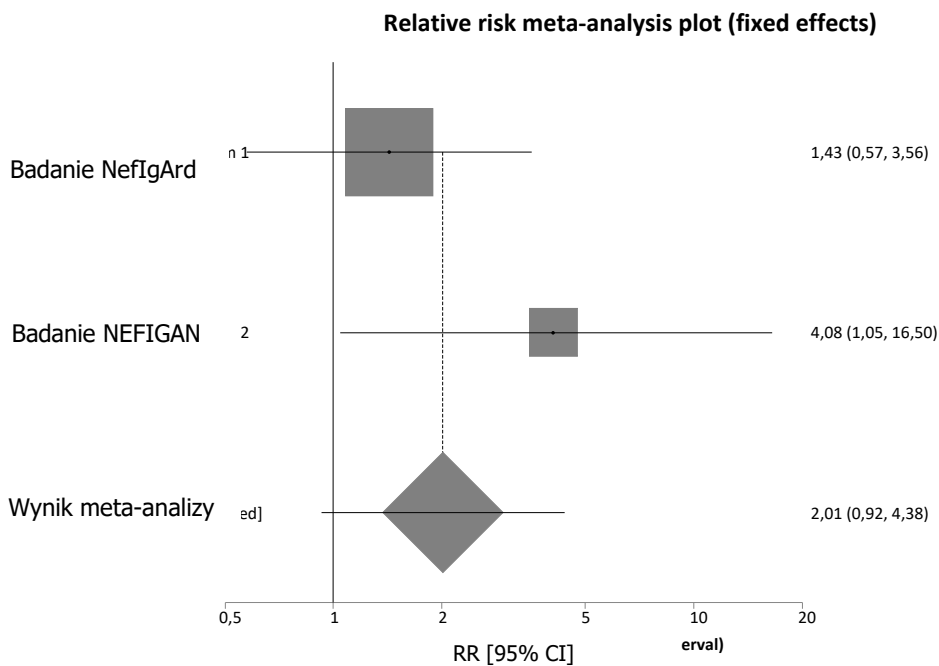
Rysunek 30. Wykres przedstawiający meta-analizę wyników badań NefIgArd i NEFIGAN dla porównania budezonidu o zmodyfikowanym uwalnianiu w dawce 16 mg/dobe względem placebo, w populacji ogólnej pacjentów z IgAN, z zakresu ryzyka wystąpienia niestrawności [model efektów stałych].



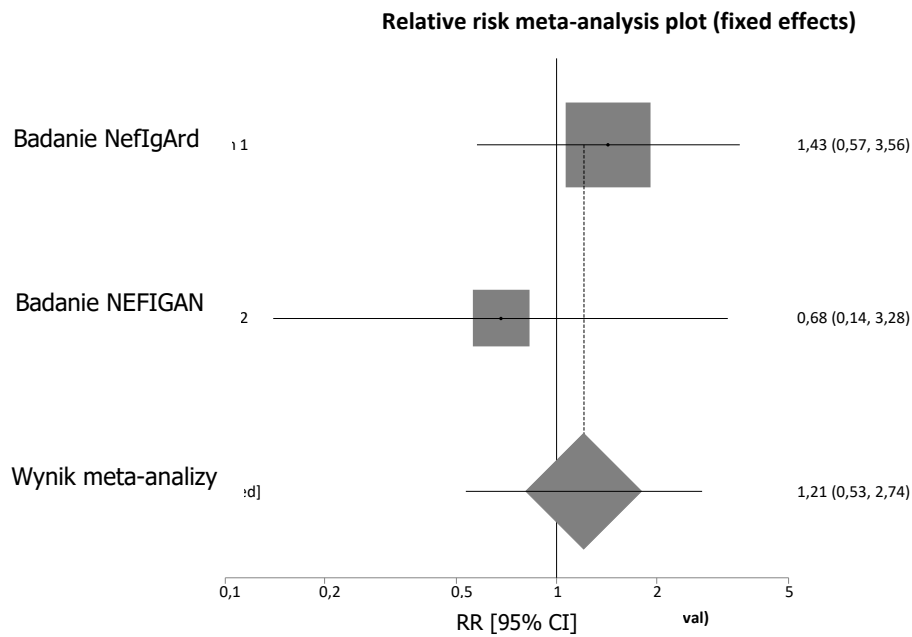
Rysunek 31. Wykres przedstawiający meta-analizę wyników badań NefIgArd i NEFIGAN dla porównania budezonidu o zmodyfikowanym uwalnianiu w dawce 16 mg/dobe względem placebo, w populacji ogólnej pacjentów z IgAN, z zakresu ryzyka wystąpienia bólu stawów [model efektów stałych].



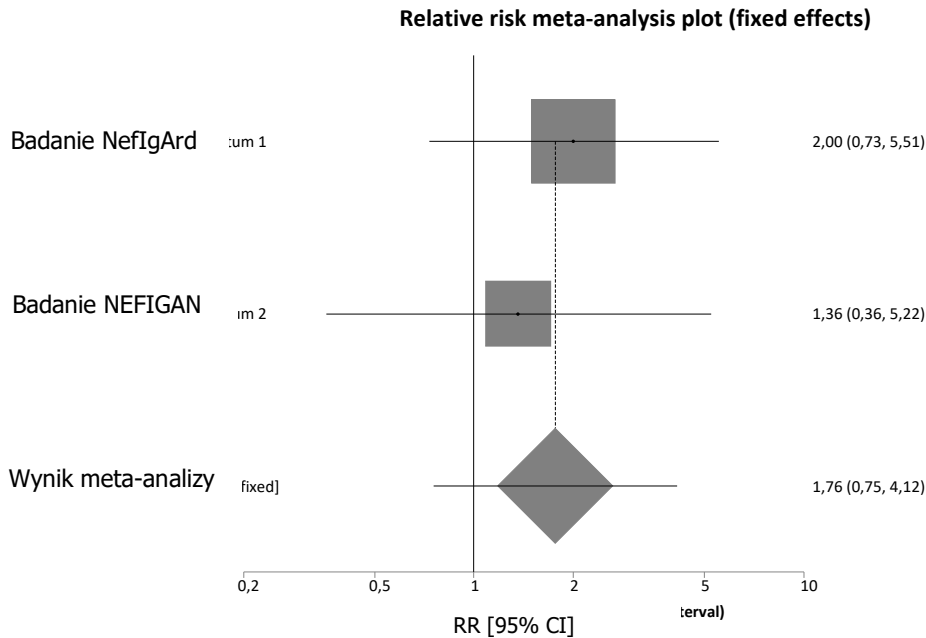
**Rysunek 32. Wykres przedstawiający meta-analizę wyników badań NefIgArd i NEFIGAN dla porównania budezonidu o zmodyfikowanym uwalnianiu w dawce 16 mg/dobe względem placebo, w populacji ogólnej pacjentów z IgAN, z zakresu ryzyka wystąpienia infekcji górnych dróg oddechowych [model efektów stałych].**



**Rysunek 33. Wykres przedstawiający meta-analizę wyników badań NefIgArd i NEFIGAN dla porównania budezonidu o zmodyfikowanym uwalnianiu w dawce 16 mg/dobe względem placebo, w populacji ogólnej pacjentów z IgAN, z zakresu ryzyka wystąpienia bezsenności [model efektów stałych].**



**Rysunek 34. Wykres przedstawiający meta-analizę wyników badań NefIgArd i NEFIGAN dla porównania budezonidu o zmodyfikowanym uwalnianiu w dawce 16 mg/dobe względem placebo, w populacji ogólnej pacjentów z IgAN, z zakresu ryzyka wystąpienia zmęczenia [model efektów stałych].**



**Rysunek 35. Wykres przedstawiający meta-analizę wyników badań NefIgArd i NEFIGAN dla porównania budezonidu o zmodyfikowanym uwalnianiu w dawce 16 mg/dobe względem placebo, w populacji ogólnej pacjentów z IgAN, z zakresu ryzyka wystąpienia wzrostu masy ciała [model efektów stałych].**

### 15.11. WYNIKI I WNIOSKI Z PRZEGLĄDÓW SYSTEMATYCZNYCH

W poniższej tabeli przedstawiono najważniejsze wyniki i wnioski ze zidentyfikowanych przeglądów systematycznych, w których uwzględniono zastosowanie wnioskowanej interwencji (budezonidu o zmodyfikowanym uwalnianiu) w populacji dorosłych pacjentów z nefropatią IgAN.

**Tabela 85. Metody przeprowadzenia i wyniki opracowań wtórnych (przeглядów systematycznych), uwzględniających dane dotyczące zastosowania budezonidu o zmodyfikowanym uwalnianiu w populacji pacjentów z nefropatią IgA.**

Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
<b>Przeگłady systematyczne bez meta-analizy</b>			
<p><b>Liao i wsp. 2022 [50]</b>  (ocena w skali AMSTAR 2: krytycznie niska)</p>	<p><u>Cel przeglądu:</u> Przeگład literatury i ocena czy stosowanie budezonidu o zmodyfikowanym [celowanym] uwalnianiu powinno być zalecane w leczeniu nefropatii IgA.</p>	<p><u>Przeszukane bazy danych:</u> - MEDLINE, EMBASE, Google Scholar i Cochrane Library, z zastosowaniem słów kluczowych odnoszących się do populacji i interwencji.</p> <p><u>Kryteria włączenia badań od przeglądu:</u> - dowolne badania pierwotne dotyczące oceny stosowania budezonidu o zmodyfikowanym [celowanym] uwalnianiu w leczeniu pacjentów z nefropatią IgA.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia badań:</u> - nie podano</p> <p><u>Oceniane interwencje:</u> Budezonid o zmodyfikowanym [celowanym] uwalnianiu – różne produkty lecznicze.</p> <p>W niniejszej analizie klinicznej uwzględniono badanie NEFIGAN, uwzględnione w opracowaniu Liao i wsp. 2022 [50].</p>	<p>Ogółem do przeglądu włączono 6 badań pierwotnych, dotyczących zastosowania budezonidu o zmodyfikowanym uwalnianiu, w leczeniu pacjentów z nefropatią IgA: 3 badania randomizowane, jedno kohortowe i 2 opisy przypadków.</p> <p>Spośród włączonych badań jedynie 2 dotyczyły produktu leczniczego Nefecon/Kinpeygo: badanie NEFIGAN oraz badanie Smerud 2010 (niemniej jednak uwzględniono w nim nieodpowiednie dawkowanie). Pozostałe badania dotyczyły innych produktów leczniczych/dawkowań innych niż interwencja wnioskowana.</p> <p>W opracowaniu omówiono wyniki badania NEFIGAN, i oceniono, że budezonid o zmodyfikowanym uwalnianiu stosowanym w dawce 16 mg/dzień może skutecznie opóźnić postęp nefropatii IgA, może skuteczniej zmniejszać białkomocz i stabilizować czynność nerek, zmniejszać ryzyko progresji do schyłkowej niewydolności nerek przy jednocześnie dobrym profilu bezpieczeństwa. Wyniki te pośrednio potwierdzają, że dysfunkcja układu odpornościowego w obrębie błony śluzowej jelit odgrywa ważną rolę w patogenezie nefropatii IgA.</p>



Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
<p><b>Zhang i wsp. 2018 [51]</b></p> <p><b>(ocena w skali AMSTAR 2: krytycznie niska)</b></p>	<p><u>Cel przeglądu:</u> Przegląd literatury i aktualizacja dowodów na efektywność korynkosteroidów, leków immunosupresyjnych w leczeniu nefropatii IgAN wraz z eksploracją obiecujących opcji terapeutycznych.</p>	<p><u>Przeszukane bazy danych:</u> - clinicaltrials.gov.</p> <p><u>Kryteria włączenia badań od przeglądu:</u> - badania dotyczące zastosowania różnych terapii w tym korynkosteroidów lub leków immunosupresyjnych, inhibitorów układu renina-angiotensyna jak również nowych terapii w leczeniu dorosłych pacjentów z IgAN, od 2013 roku.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia badań:</u> - nie podano</p> <p><u>Oceniane interwencje:</u> Leki immunosupresyjne, korynkosteroidy (w tym budezonid o zmodyfikowanym uwalnianiu) oraz inne, nowe opcje terapeutyczne.</p> <p>W niniejszej analizie klinicznej uwzględniono badanie NEFIGAN, uwzględnione w opracowaniu Zhang i wsp. 2018 [51].</p>	<p>Ogółem do przeglądu włączono 32 badania kliniczne, dotyczące zastosowania różnych leków w leczeniu IgAN, w tym: 1 dotyczące blokera układu renina-angiotensyna, 5 dotyczących korynkosteroidów, 7 dla leków immunosupresyjnych, 10 dla innych oraz 9 badań dla nowych terapii.</p> <p>Spośród włączonych badań jedynie 1 dotyczyło produktu leczniczego Nefecon/Kinpeygo: badanie NEFIGAN.</p> <p>W opracowaniu omówiono wyniki badania NEFIGAN, i oceniono, że stosowanie budezonidu o zmodyfikowanym uwalnianiu powoduje znaczne zmniejszenie białkomoczu, stabilizację czynności nerek pozostała stabilna, a terapia była dobrze tolerowana.</p>
<p><b>Doumas i wsp. 2023 [53]</b></p> <p><b>(ocena w skali AMSTAR 2: niemożliwa do przeprowadzenia – szczegóły metodyczne, w tym dotyczące strategii opublikowane)</b></p>	<p><u>Cel przeglądu:</u> Przegląd obrazu klinicznego kłębuszkowego zapalenia nerek w schorzeń zapalnych jelit oraz zdefiniowanie powiązania klinicznego i patogennego opisanego dotychczas w literaturze.</p>	<p><u>Przeszukane bazy danych:</u> - MEDLINE (poprzez PubMed); - referencje zidentyfikowanych artykułów [szczegóły dotyczące przeszukania baz znajdują się w suplemencie, jeszcze niedostępnym w momencie przygotowywania analizy klinicznej]</p> <p><u>Kryteria włączenia badań od przeglądu:</u> - artykuły dotyczące kłębuszkowego zapalenia nerek [w tym IgAN] w przebiegu chorób zapalnych jelit;</p>	<p>Nie podano dokładnej liczby badań włączonych do opracowania – włączono publikacje dotyczące związku kłębuszkowego zapalenia nerek, w tym nefropatii IgA z chorobami zapalnymi jelit,</p> <p>Spośród włączonych badań jedynie 1 dotyczyło produktu leczniczego Nefecon/Kinpeygo: badanie NEFIGAN.</p> <p>Biorąc pod uwagę, że IgA jest wytwarzana i przyczynia się do odporności błony śluzowej, przeprowadzono badania badające i łączące rozregulowaną produkcję IgA w jelitach z rozwojem IgAN. W tym kontekście badanie pilotażowe przeprowadzone przez Smeruda i in. potwierdza ścisłe powiązanie między jelitami a IgAN. W badaniu fazy 2b NEFIGAN wykazano, że ukierunkowane (do dystalnej części jelita krętego) uwalnianie budezonidu w połączeniu z zoptymalizowanym hamowaniem układu renina-angiotensyna zmniejsza poziom albuminy w moczu, kreatyniny w surowicy i zwiększa eGFR u pacjentów z IgAN, bez większych skutków ubocznych korynkosteroidów, co potwierdza rolę zapalenia jelit w patogenezie IgAN. Doprowadziło to do dopuszczenia do obrotu przez FDA budezonidu o zmodyfikowanym uwalnianiu jako pierwszej terapii specyficznej dla IgAN, wskazanej w celu zmniejszenia białkomoczu u dorosłych chorych na</p>

Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
<p><b>w suplemencie niedostępnym w momencie opracowywani a analizy klinicznej)</b></p>		<p>opisy przypadków opisujące kłębuszkowego zapalenie nerek w przebiegu chorób zapalnych jelit uwzględniono tylko wtedy, gdy rozpoznanie zostało poparte biopsją nerki.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia badań:</u> - nie podano</p> <p><u>Oceniane interwencje:</u> - nie podano dokładnie, ale opisano badanie dotyczące budezonidu o zmodyfikowanym uwalnianiu.</p> <p>W niniejszej analizie klinicznej uwzględniono badanie NEFIGAN, uwzględnione w opracowaniu Doumas i wsp. 2023 [53].</p>	<p>IgAN, którzy są narażeni na ryzyko szybkiej postępu choroby.</p>
<b>Przegląd systematyczny bez meta-analizy</b>			
<p><b>Natale i wsp. 2020 [52]</b> <b>(ocena w skali AMSTAR 2: wysoka)</b></p>	<p><u>Cel przeglądu:</u> Określenie korzyści i szkód ze strategii immunosupresyjnych w leczeniu nefropatii IgA.</p>	<p><u>Przeszukane bazy danych:</u> - Cochrane Kidney and Transplant Register of Studies, CENTRAL, MEDLINE, EMBASE, do września 2020 roku, - strony rejestrów badań klinicznych clinicaltrials.gov i International Clinical Trials Register oraz abstrakty z konferencji naukowych.</p> <p><u>Kryteria włączenia badań od przeglądu:</u> - RCT lub badania quasi-RCT dotyczące leczenia IgAN u dorosłych i dzieci, w których porównywano zastosowanie leków immunosupresyjnych z placebo, brakiem leczenia lub innymi lekami immunosupresyjnymi lub nieimmunosupresyjnymi.</p>	<p>Ogółem do przeglądu włączono 58 badań opublikowanych (opisanych w 151 publikacjach) i 13 badań w toku.</p> <p>Spośród włączonych badań jedynie 2 dotyczyły produktu leczniczego Nefecon/Kinpeygo: badanie NEFIGAN oraz będące ówczynie w toku badanie NefIgArd.</p> <p>Z uwagi na cel analizy klinicznej, poniżej omówiono wyniki badania NEFIGAN przedstawione w przeglądzie Natale i wsp. 2020 [52].</p> <p>W badaniu NEFIGAN budezonid o zmodyfikowanym uwalnianiu, działający w dalszej części jelita krętego, działający miejscowo, podawano w dawce 8 do 16 mg/dobę przez 9 miesięcy. Zastosowany lek miał bardzo niepewny wpływ na zwiększenie liczby zdarzeń niepożądanych związanych z infekcjami w ciągu 12 miesięcy (analiza 150 uczestników): RR=0,83, 95% CI 0,21 do 3,35; dane naukowe o bardzo niskiej pewności).</p> <p><u>Ogólne wnioski z przeglądu i meta-analizy:</u> Dowody naukowe o umiarkowanej pewności wskazują, że terapia kortykosteroidami prawdopodobnie zapobiega spadkowi GFR lub podwojeniu poziomu kreatyniny u dorosłych i dzieci z nefropatią IgA i białkomoczem. Dowody na wpływ leczenia terapiami immunosupresyjnymi na śmiertelność, zakażenia i nowotwory złośliwe są na ogół skąpe lub niskiej jakości. Terapia sterydami ma niepewne skutki uboczne ze względu na niedostatek badań. Dostępne badania są nieliczne, małe i charakteryzują się wysokim ryzykiem wystąpienia błędów systematycznego i generalnie nie szkód związanych z leczeniem. Analizy podgrup mające</p>

Budezonid o zmodyfikowanym uwalnianiu (produkt leczniczy Kinpeygo®) do stosowania w leczeniu pierwotnej nefropatii IgA u osób dorosłych, u których istnieje ryzyko szybkiej progresji choroby. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
		<p><u>Kryteria wykluczenia badań:</u> - nie podano.</p> <p><u>Oceniane interwencje:</u> Leki immunosupresyjne (w tym budezonid o zmodyfikowanym uwalnianiu).</p> <p>Meta-analizę przeprowadzono z zastosowaniem modelu efektów losowych (a dodatkowo z zastosowaniem modelu efektów stałych).</p> <p>W niniejszej analizie klinicznej uwzględniono badanie NEFIGAN, uwzględnione w opracowaniu Natale i wsp. 2020 [52]</p>	<p>na celu identyfikację specyficznych cech pacjentów, które mogłyby przewidzieć lepszą odpowiedź na leczenie, nie były możliwe ze względu na brak badań. Nie ma dowodów na to, że inne leki immunosupresyjne, w tym cyklosporyna A, Azatiopryna lub mykofenolan mofetylu, poprawiają wyniki kliniczne w nefropatii IgA.</p>

IgA – immunoglobulina A; IgAN – nefropatia zależna od immunoglobuliny A; GFR – wskaźnik filtracji kłębuszkowej; RCT – randomizowane badanie kliniczne.

Budezonid o zmodyfikowanym uwalnianiu (produkt leczniczy Kinpeygo®) do stosowania w leczeniu pierwotnej nefropatii IgA u osób dorosłych, u których istnieje ryzyko szybkiej progresji choroby. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



## 15.12. OCENA RYZYKA BŁĘDU SYSTEMATYCZNEGO DLA RANDOMIZOWANYCH BADAN KLINICZNYCH (RCT)

Tabela 86. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania o akronimie NefIgArd [1]-[18].

Kategoria	Decyzja	Komentarz
Zastosowana metoda randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: badanie randomizowane; randomizacja z zastosowaniem interaktywnego systemu zapowiedzi (ang. Interactive Response Technology), metodą permutowanych bloków, w stosunku 1:1, ze stratyfikacją ze względu na wyjściowe nasilenie proteinurii (<2 g/24 godz vs ≥2 g/24 godz), wyjściowy eGFR (<60 ml/min na 1,73 m <sup>2</sup> vs ≥60 ml/min na 1,73 m <sup>2</sup> ) oraz region geograficzny (Europa vs Ameryka Północna vs Ameryka Południowa vs Azja Pacyficzna) (stratyfikacja stanowi pewne ograniczenie randomizacji).
Zastosowany sposób randomizacji – utajnienie randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: metoda z wykorzystaniem interaktywnego systemu zapowiedzi.
Zaślepienie uczestników i personelu medycznego (błąd systematyczny związany z odmiennym traktowaniem pacjentów)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: badanie z podwójnym zamaskowaniem; opisano metodę zamaskowania (placebo imitujące budezonid).
Zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktów końcowych (błąd systematyczny z diagnozowania) (wyniki zgłaszane przez pacjentów)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: badanie z podwójnym zamaskowaniem; opisano metodę zamaskowania (placebo imitujące budezonid).
Niekompletne dane (błąd systematyczny z wycofania)	Niejasne ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: wszystkie przypadki wycofania z badania były raportowane; przy czym analizę pierwotną przeprowadzono u 199 z 306 zrandomizowanych pacjentów – niemniej jednak było to podejście uprzednio zaplanowane w protokole badania; kilku pacjentów omyłkowo błędnie zrandomizowano i nie zostali oni uwzględnieni w analizie danych.
Wybiórcze raportowanie wyników (błąd systematyczny związany z wybiórczym publikowaniem)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Zaraportowano wyniki dla wszystkich punktów końcowych w ogólnej populacji pacjentów.
Inne	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Badanie wydaje się być wolne od innych błędów.

Tabela 87. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania o akronimie NEFIGAN [19]-[38].

Kategoria	Decyzja	Komentarz
Zastosowana metoda randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: badanie randomizowane; randomizacja komputerowa, metodą permutowanych bloków, w stosunku 1:1:1, ze stratyfikacją ze względu na wyjściowy UPCR (≤0,9 mg/g vs >0,9 g/g) - stratyfikacja stanowi pewne ograniczenie randomizacji.

Budezonid o zmodyfikowanym uwalnianiu (produkt leczniczy Kinpeygo®) do stosowania w leczeniu pierwotnej nefropatii IgA u osób dorosłych, u których istnieje ryzyko szybkiej progresji choroby. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Kategoria	Decyzja	Komentarz
Zastosowany sposób randomizacji – utajnienie randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niejasne ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: brak danych na temat ukrycia kodu alokacji.
Zaślepienie uczestników i personelu medycznego (błąd systematyczny związany z odmiennym traktowaniem pacjentów)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: badanie z podwójnym zamaskowaniem; opisano metodę zamaskowania (placebo imitujące budezonid).
Zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktów końcowych (błąd systematyczny z diagnozowania) (wyniki zgłaszane przez pacjentów)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: badanie z podwójnym zamaskowaniem; opisano metodę zamaskowania (placebo imitujące budezonid).
Niekompletne dane (błąd systematyczny z wycofania)	Niejasne ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: wszystkie przypadki wycofania z badania były raportowane; kilku pacjentów zostało zrandomzowanych przez pomyłkę.
Wybiórcze raportowanie wyników (błąd systematyczny związany z wybiórczym publikowaniem)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Zaraportowano wyniki dla wszystkich punktów końcowych.
Inne	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Badanie wydaje się być wolne od innych błędów.

Tabela 88. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania o akronimie Manno i wsp. 2009 [49].

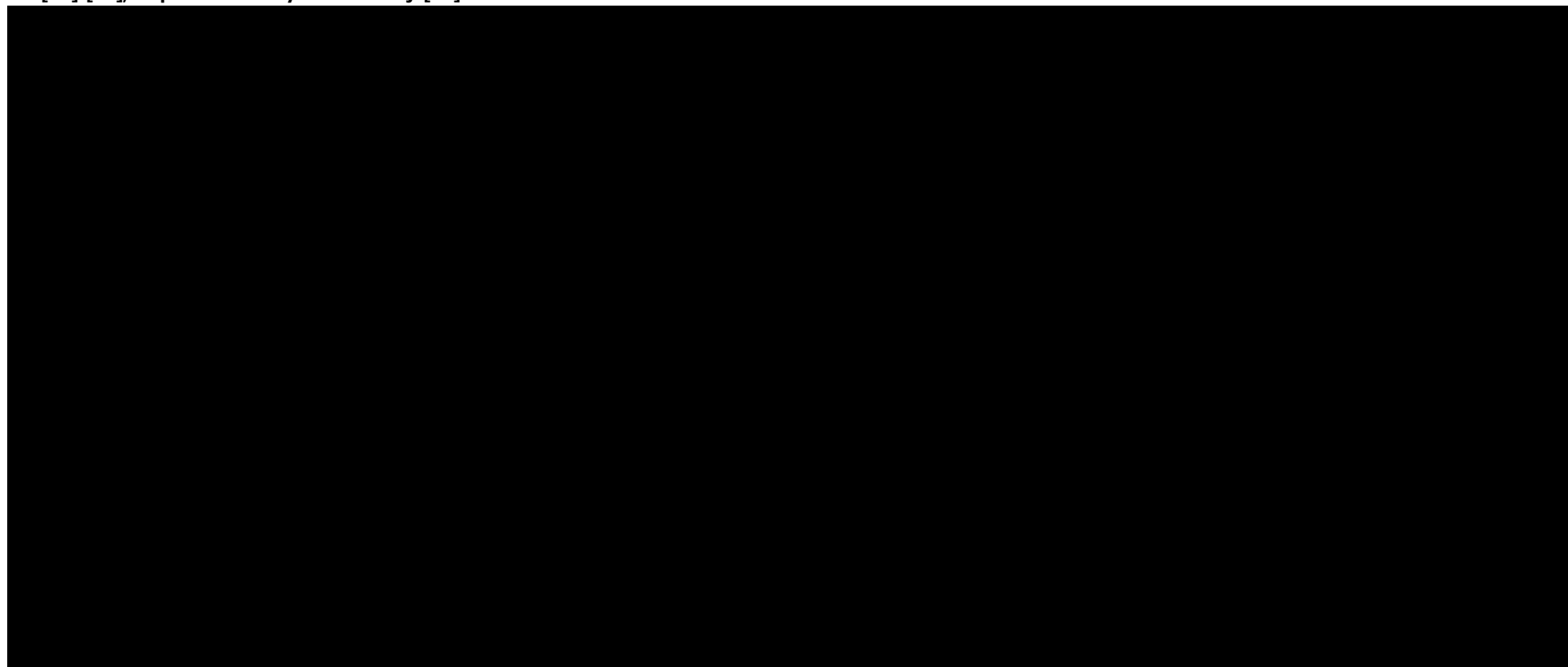
Kategoria	Decyzja	Komentarz
Zastosowana metoda randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: badanie randomizowane; randomizacja z przeprowadzona przez centrum koordynujące z zastosowaniem tabeli liczb losowych; lista podzielona na bloki po 10 została odpowiednio ukryta, aby zapobiec próbom odtajnienia randomizacji. Sekretariat Naukowy przeprowadził centralną randomizację telefoniczną dla każdego kwalifikującego się pacjenta.
Zastosowany sposób randomizacji – utajnienie randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: lista randomizacyjna odpowiednio ukryta, aby zapobiec próbom odtajnienia randomizacji. Sekretariat Naukowy przeprowadził centralną randomizację telefoniczną dla każdego kwalifikującego się pacjenta.
Zaślepienie uczestników i personelu medycznego (błąd systematyczny związany z odmiennym traktowaniem pacjentów)	Wysokie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: badanie otwarte.
Zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktów końcowych (błąd systematyczny z diagnozowania) (wyniki zgłaszane przez pacjentów)	Wysokie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: badanie otwarte.
Niekompletne dane (błąd systematyczny z wycofania)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: wszystkie przypadki wycofania z badania były raportowane.
Wybiórcze raportowanie wyników (błąd systematyczny związany z wybiórczym publikowaniem)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Zaraportowano wyniki dla wszystkich punktów końcowych.

Budezonid o zmodyfikowanym uwalnianiu (produkt leczniczy Kinpeygo®) do stosowania w leczeniu pierwotnej nefropatii IgA u osób dorosłych, u których istnieje ryzyko szybkiej progresji choroby. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



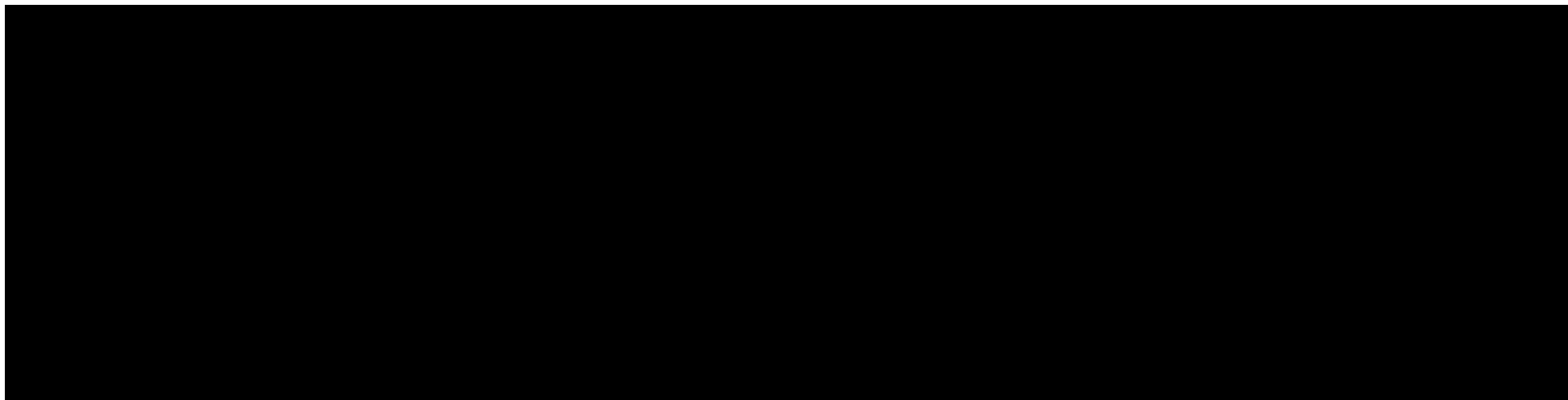
Kategoria	Decyzja	Komentarz
Inne	Niejasne ryzyko błędu systematycznego	Badanie przedwcześnie przerwane. Analiza okresowa przeprowadzona po 4 latach przez niezależny komitet monitorujący wykazała lepsze wyniki w grupie otrzymującej terapię skojarzoną i z tego powodu badanie przerwano wcześniej po włączeniu 97 pacjentów.

**Tabela 89. Ocena ryzyka błędu systematycznego zgodnie z wytycznymi NICE dla badań o priorytetowym znaczeniu, uwzględnionych w porównaniu pośrednim z opracowania [39]-[41], na podstawie danych z referencji [41].**



Budezonid o zmodyfikowanym uwalnianiu (produkt leczniczy Kinpeygo®) do stosowania w leczeniu pierwotnej nefropatii IgA u osób dorosłych, u których istnieje ryzyko szybkiej progresji choroby. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.

---



### 15.13. OCENA METODOLOGII PRZEGLĄDÓW SYSTEMATYCZNYCH W SKALI AMSTAR 2

Tabela 90. Ocena metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2\*.

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi	Liao i wsp. 2022 [50]	Zhang i wsp. 2018 [51]	Natale i wsp. 2020 [52]
1. Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierają elementy PICO?	<p><u>TAK, jeśli jest zawarta:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- populacja;</li> <li>- interwencja;</li> <li>- komparator;</li> <li>- punkty końcowe.</li> </ul> <p><u>Opcjonalnie (rekomendowane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ramy czasowe okresu obserwacji.</li> </ul>	TAK NIE	TAK	NIE	TAK
2. Czy przegląd systematyczny zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody zastosowane w przeglądzie zostały ustalone przed jego przeprowadzeniem i czy uzasadniono wszystkie istotne odstępstwa od protokołu? <b>[Kluczowa domena]</b>	<p><u>Częściowo TAK, jeśli:</u></p> <p>Autorzy przeglądu oświadczyli, że posiadają spisany protokół lub wytyczne, zawierające <u>wszystkie</u> poniższe elementy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pytanie (pytania) badawcze;</li> <li>- strategię wyszukiwania;</li> <li>- kryteria włączenia/wykluczenia;</li> <li>- ocenę ryzyka wystąpienia błędu systematycznego.</li> </ul> <p><u>TAK, jeśli:</u></p> <p>Spełnione są wszystkie kryteria dla „częściowego TAK”, a dodatkowo protokół przeglądu został zarejestrowany i zawarto w nim:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- plan meta-analizy/syntezy danych, jeśli będzie wykonana ORAZ</li> <li>- plan badania przyczyn heterogeniczności;</li> <li>- uzasadnienie jakichkolwiek odstępstw od protokołu.</li> </ul>	TAK Częściowo TAK NIE	NIE	NIE	TAK
3. Czy uzasadniono wybór rodzaju badań włączonych do przeglądu?	<p><u>TAK, jeśli uwzględniono jedno z poniższych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- uzasadnienie włączenia jedynie badań randomizowanych (RCT);</li> <li>- LUB uzasadnienie włączenia jedynie badań nierandomizowanych (nie-RCT);</li> <li>- LUB uzasadnienie włączenia zarówno badań RCT jak i nie-RCT.</li> </ul>	TAK NIE	NIE	NIE	TAK
4. Czy przeprowadzono kompleksową strategię wyszukiwania literatury? <b>[Kluczowa domena]</b>	<p><u>Częściowo TAK, jeśli (wszystkie z poniższych):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- przeszukano co najmniej 2 bazy informacji medycznej (istotne dla pytania badawczego);</li> <li>- przedstawiono słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania;</li> <li>- w przypadku zastosowania ograniczeń (np. dla języka publikacji) uzasadniono takie postępowanie.</li> </ul> <p><u>TAK, jeśli dodatkowo (wszystkie z poniższych):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- przeszukano referencje/bibliografie odnalezionych badań;</li> </ul>	TAK Częściowo TAK NIE	Częściowo TAK	NIE	Częściowo TAK



Budezonid o zmodyfikowanym uwalnianiu (produkt leczniczy Kinpeygo®) do stosowania w leczeniu pierwotnej nefropatii IgA u osób dorosłych, u których istnieje ryzyko szybkiej progresji choroby. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi	Liao i wsp. 2022 [50]	Zhang i wsp. 2018 [51]	Natale i wsp. 2020 [52]
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- przeszukano rejestry badań klinicznych;</li> <li>- uwzględniono opinie ekspertów z danej dziedziny;</li> <li>- przeszukano w uzasadnionych przypadkach „szarą literaturę”;</li> <li>- przeszukiwanie przeprowadzono w ciągu 24 miesięcy przed zakończeniem tworzenia przeglądu.</li> </ul>				
<b>5. Czy selekcja badań do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?</b>	<p><u>TAK, jeśli jedno z poniższych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- co najmniej dwóch analityków niezależnie kwalifikowało badania do przeglądu i uzyskali konsensus co do tego, które badania zostaną włączone;</li> <li>- LUB dwóch analityków kwalifikowało zidentyfikowane badania do przeglądu i uzyskało dobrą zgodność (<math>\geq 80\%</math>); a pozostała część badań została zakwalifikowana przez jednego analityka</li> </ul>	TAK NIE	NIE	NIE	TAK
<b>6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?</b>	<p><u>TAK, jeśli jedno z poniższych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- co najmniej dwóch analityków osiągnęło konsensus, co do tego, które dane należy wyekstrahować z włączonych badań;</li> <li>- LUB dwóch analityków ekstrakowało dane z części włączonych badań i osiągnęli oni dobrą zgodność (<math>\geq 80\%</math>); pozostała część danych została wyekstrahowana przez jednego z analityków</li> </ul>	TAK NIE	NIE	NIE	TAK
<b>7. Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z przyczynami wykluczenia? [Kluczowa domena]</b>	<p><u>Częściowo TAK, jeśli:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- przedstawiono listę wszystkich potencjalnie kwalifikujących się do przeglądu badań, które na podstawie analizy pełnych tekstów zostały wykluczone z przeglądu.</li> </ul> <p><u>TAK, jeśli dodatkowo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- podano uzasadnienie wykluczenia każdego badania potencjalnie kwalifikującego się do przeglądu.</li> </ul>	TAK Częściowo TAK NIE	NIE	NIE	TAK
<b>8. Czy przedstawiono wystarczająco dokładną charakterystykę badań włączonych do przeglądu?</b>	<p><u>Częściowo TAK, jeśli (wszystkie poniższe):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- opisano populację;</li> <li>- opisano interwencje;</li> <li>- opisano komparatory;</li> <li>- opisano punkty końcowe;</li> <li>- opisano projekt badania.</li> </ul> <p><u>TAK, jeśli dodatkowo (wszystkie poniższe):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- szczegółowo opisano populację;</li> <li>- szczegółowo opisano interwencję (uwzględniając w uzasadnionych przypadkach dawki);</li> <li>- szczegółowo opisano komparator (uwzględniając w uzasadnionych przypadkach dawki);</li> <li>- opisano założenia/warunki w jakich przeprowadzano badania (ang. <i>study's setting</i>);</li> </ul>	TAK Częściowo TAK NIE	Częściowo TAK	Częściowo TAK	TAK

Budezonid o zmodyfikowanym uwalnianiu (produkt leczniczy Kinpeygo®) do stosowania w leczeniu pierwotnej nefropatii IgA u osób dorosłych, u których istnieje ryzyko szybkiej progresji choroby. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi	Liao i wsp. 2022 [50]	Zhang i wsp. 2018 [51]	Natale i wsp. 2020 [52]
	- określono ramy czasowe okresu obserwacji.				
<b>9. Czy zastosowano odpowiednie narzędzia do oceny ryzyka błędu systematycznego (RoB; ang. risk of bias) dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu? [Kluczowa domena]</b>	<p><b>Dla badań RCT:</b>  Dla „częściowego TAK” RoB powinno być ocenione na podstawie:  - braku ukrycia kodu alokacji (ang. <i>unconcealed allocation</i>) ORAZ  - braku zaślepienia pacjentów oraz osób oceniających wyniki (niewymagane w przypadku obiektywnych punktów końcowych, takich jak zgon z jakiegokolwiek przyczyny).</p> <p><b>TAK, jeśli dodatkowo oceniono RoB na podstawie:</b>  - nieprawidłowej techniki randomizacji (nie w pełni losowej) ORAZ  - selektywnego raportowania wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla określonego punktu końcowego.</p>	TAK Częściowo TAK NIE Uwzględniono jedynie badania nie-RCT	NIE	NIE	TAK
	<p><b>Dla badań nie-RCT:</b>  Dla „częściowego TAK” RoB powinno być ocenione na podstawie:  - czynników zakłócających ORAZ  - błędu systematycznego doboru próby (ang. <i>selection bias</i>).</p> <p><b>TAK, jeśli dodatkowo oceniono RoB na podstawie:</b>  - metod zastosowanych w celu ustalenia pewności ekspozycji oraz punktów końcowych ORAZ  - selekcji raportowanych wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla danego punktu końcowego.</p>	TAK Częściowo TAK NIE Uwzględniono jedynie badania RCT	NIE	NIE	Uwzględniono jedynie badania RCT
<b>10. Czy przedstawiono informację na temat źródła finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu?</b>	<p><b>TAK, jeśli:</b>  - zamieszczono źródła finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu. <i>Komentarz: Jeżeli w przeglądzie podano informację, że poszukiwano informacji odnośnie źródeł finansowania, ale nie były one raportowane we włączonych badaniach, należy zaznaczyć odpowiedź „TAK”.</i></p>	TAK NIE	NIE	NIE	TAK
<b>11. Czy w przypadku przeprowadzenia meta-analizy zastosowano odpowiednią metodę syntezy wyników? [Kluczowa domena]</b>	<p><b>Dla badań RCT:</b>  <b>Tak, jeśli:</b>  - uzasadniono syntezę danych w meta-analizie  - ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu syntezy wyników badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka wystąpiła;  - ORAZ zbadano przyczyny jakiegokolwiek heterogeniczności.</p>	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy	TAK
	<p><b>Dla badań nie-RCT:</b>  <b>Tak, jeśli:</b>  - uzasadniono syntezę danych w meta-analizie  - ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu syntezy wyników badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka wystąpiła;  - ORAZ wyniki łączne uzyskano na podstawie danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających zamiast na podstawie danych</p>	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy

Budezonid o zmodyfikowanym uwalnianiu (produkt leczniczy Kinpeygo®) do stosowania w leczeniu pierwotnej nefropatii IgA u osób dorosłych, u których istnieje ryzyko szybkiej progresji choroby. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi	Liao i wsp. 2022 [50]	Zhang i wsp. 2018 [51]	Natale i wsp. 2020 [52]
	surowych; w przypadku braku danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających uzasadniono kumulację wyników na podstawie danych surowych; - ORAZ przedstawiono odrębne wyniki dla badań RCT i nie-RCT, w przypadku, gdy do przeglądu włączono oba typy badań.				
<b>12. Jeżeli przeprowadzono meta-analizę, to czy oceniono potencjalny wpływ RoB w poszczególnych badaniach na wyniki meta-analizy lub innej syntezy wyników?</b>	<u>Tak, jeśli:</u> - uwzględniono jedynie badania RCT o niskim RoB; - LUB w przypadku kumulacji wyników przeprowadzonej z uwzględnieniem badań RCT i/lub nie-RCT o różnicowanym RoB, przeprowadzono odpowiednie analizy oceniające potencjalny wpływ RoB na uzyskane wyniki.	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy	TAK
<b>13. Czy wzięto pod uwagę RoB dla poszczególnych badań w przypadku interpretacji/omówienia wyników przeglądu? [Kluczowa domena]</b>	<u>Tak, jeśli:</u> - w przeglądzie uwzględniono wyłącznie badania RCT o niskim ryzyku wystąpienia błędu systematycznego; - LUB jeśli uwzględniono badania RCT o umiarkowanym lub wysokim RoB lub badania nie-RCT; przedyskutowano wpływ RoB na wyniki przeglądu.	TAK NIE	NIE	NIE	TAK
<b>14. Czy wyjaśniono w wystarczający sposób i przedyskutowano zaobserwowaną w przeglądzie heterogeniczność wyników?</b>	<u>Tak, jeśli:</u> - w przeglądzie nie obserwowano heterogeniczności wyników; - LUB w przypadku heterogeniczności wyników przeprowadzono analizę potencjalnych źródeł heterogeniczności i omówiono ich wpływ na wyniki przeglądu.	TAK NIE	TAK	NIE	TAK
<b>15. Jeżeli przeprowadzono ilościową syntezę wyników, to czy zamieszczono odpowiednią ocenę prawdopodobieństwa błędu publikacji (ang. <i>publication bias</i>) i przedyskutowano jej prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu? [Kluczowa domena]</b>	<u>Tak, jeśli:</u> - wyniki oceny błędu publikacji przedstawiono graficznie lub wykonano testy statystyczne i przedyskutowano jego wpływ na wyniki przeglądu.	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy	TAK
<b>16. Czy przedstawiono informacje o źródłach potencjalnego konfliktu interesów, w tym finansowania jakie autorzy otrzymywali w trakcie przeprowadzania przeglądu?</b>	<u>Tak, jeśli:</u> - autorzy przeglądu zaznaczyli brak konfliktu interesów; - LUB opisano źródła finansowania wraz z wyjaśnieniem sposobu postępowania w przypadku wystąpienia konfliktu interesów.	TAK NIE	TAK	TAK	TAK

Budezonid o zmodyfikowanym uwalnianiu (produkt leczniczy Kinpeygo®) do stosowania w leczeniu pierwotnej nefropatii IgA u osób dorosłych, u których istnieje ryzyko szybkiej progresji choroby. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi	Liao i wsp. 2022 [50]	Zhang i wsp. 2018 [51]	Natale i wsp. 2020 [52]
<p><b>Końcowa ocena jakości metodologicznej (wiarygodności) przeglądu systematycznego</b></p>	<p><b>WYSOKA</b> - brak negatywnych odpowiedzi lub jedna negatywna odpowiedź w zakresie uznanej za niekluczową; przegląd systematyczny zapewnia dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań</p> <p><b>UMIARKOWANA</b> - więcej niż jedna negatywna odpowiedź w zakresie uznanej za niekluczową*; przegląd systematyczny może zapewniać dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań</p> <p><b>NISKA</b> - jedna negatywna odpowiedź w kluczowej dziedzinie bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w dziedzinach niekluczowych; przegląd systematyczny może nie zapewniać dostatecznie dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań</p> <p><b>KRYTYCZNIE NISKA</b> - więcej niż jedna negatywna odpowiedź w dziedzinie krytycznej z lub bez negatywnych odpowiedzi w dziedzinach niekluczowych; nie należy traktować przeglądu systematycznego jako dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań</p> <p>** liczne negatywne odpowiedzi w dziedzinach niekluczowych mogą obniżyć jakość przeglądu – w takim przypadku należy rozważyć obniżenie oceny jego jakości do niskiej:</p>	<p>WYSOKA</p> <p>UMIARKOWANA</p> <p>NISKA</p> <p>KRYTYCZNIE NISKA</p>	<p><b>KRYTYCZNIE NISKA</b></p>	<p><b>KRYTYCZNIE NISKA</b></p>	<p><b>WYSOKA</b></p>

\*Kluczowe dziedziny dla oceny jakości przeglądu systematycznego oznaczono dodatkowo popielatym tłem.

## 15.14. OPIS SKAL I KWESTIONARIUSZY WYKORZYSTANYCH W BADANIACH KLINICZNYCH WŁĄCZONYCH DO ANALIZY

Tabela 91. Charakterystyka innych skal i kwestionariuszy stosowanych w badaniach klinicznych włączonych do niniejszego opracowania.

Nazwa skali/ kwestionariusza	Krótką charakterystyką skali/ kwestionariusza
<b>SF-36 (ang. Short Form Health Survey 36-item)</b>	<p>Kwestionariusz składa się z 11 pytań zawierających 36 stwierdzeń, pozwalających ocenić zależną od zdrowia jakość życia pacjenta. Należą one do 8 domen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- funkcjonowanie fizyczne (ang. <i>physical functioning</i>, PF) – 10 pozycji;</li> <li>- ograniczenie z powodu zdrowia fizycznego (ang. <i>role physical</i>, RP) – 4 pozycje,</li> <li>- dolegliwości bólowe (ang. <i>bodily pain</i>, BP) – 2 pozycje,</li> <li>- ogólne poczucie zdrowia (ang. <i>general health</i>, GH) – 5 pozycji,</li> <li>- witalność (ang. <i>vitality</i>, VT) – 4 pozycje,</li> <li>- funkcjonowanie społeczne (ang. <i>social functioning</i>, SF) – 2 pozycje,</li> <li>- funkcjonowanie emocjonalne (ang. <i>role emotional</i>, RE) – 3 pozycje,</li> <li>- poczucie zdrowia psychicznego (ang. <i>mental health</i>, MH) – 5 pozycji,</li> <li>- oceniany jest także stan zdrowia sprzed roku – 1 pozycja.</li> </ul> <p>Odpowiedzi na poszczególne pytania skonstruowane są w sposób dychotomiczny (tak/nie) lub w 3-, 5- i 6-stopniowej skali Likerta.</p> <p>Wymienione domeny składają się na ocenę:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- zdrowia fizycznego (ang. <i>Physical Health Summary</i>) - średnia PF, RP, BP i GH</li> <li>- zdrowia psychicznego (ang. <i>Mental Health Summary</i>) – średnia VT, SF, RE i MH.</li> </ul> <p>Sumaryczne wyniki przedstawiane są w formie oceny punktowej, w skali od 0 do 100, przy czym wyższa punktacja określa lepszą zależną od zdrowia jakość życia.</p> <p>Polska wersja językowa kwestionariusza udostępniana jest przez <i>Medical Outcomes Trust and Quality Metric Incorporated</i>.</p> <p>Źródło: Cieślak B, Podbielska H. Przegląd wybranych kwestionariuszy oceny jakości życia. <i>Acta Bio-Optica et Informatica Medica. Inżynieria Biomedyczna</i>, 2015, 21(2): 102-135.</p>
<b>GFR szacowany na podstawie równania CDK-EPI</b>	<p>Oszacowanie wskaźnika filtracji kłębuszkowej (eGFR) w ml/min/1,73 m<sup>2</sup> przeprowadza się na podstawie wzorów opartych na stężeniu kreatyniny (<math>S_{kreat}</math>).</p> <p>Wzór CKD-EPI (ang. Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration):</p> <p>a) kobiety:  <math>eGFR = 142 \times [S_{kreat}/0,7]^a \times 0,9938^{wiek}</math>  <math>a = -0,241</math> dla <math>S_{kreat} \leq 0,7</math> mg/dl                  lub <math>a = -1,200</math> dla <math>S_{kreat} &gt; 0,7</math> mg/dl</p> <p>b) mężczyźni:  <math>eGFR = 142 \times [S_{kreat}/0,9]^a \times 0,9938^{wiek}</math>  <math>a = -0,302</math> dla <math>S_{kreat} \leq 0,9</math> mg/dl                  lub <math>a = -1,200</math> dla <math>S_{kreat} &gt; 0,9</math> mg/dl</p> <p>Źródło: <a href="https://www.mp.pl/interna/table/B16.14.2-1">https://www.mp.pl/interna/table/B16.14.2-1</a>.</p>
<b>GFR szacowany na podstawie równania MDRD</b>	<p>W 1999 roku Levey i wsp. opracowali wzór dla populacji badania Modification of Diet in Renal Disease, znany odtąd od akronimu badania jako MDRD. Występuje on w postaci klasycznej, która uwzględnia takie zmienne, jak wiek, płeć, rasę, stężenie kreatyniny, mocznika i albuminy w surowicy (tzw. MDRD6), oraz uproszczonej uwzględniającej jedynie wiek, płeć, rasę i stężenie kreatyniny (tzw. MDRD4)</p> <p>Oszacowanie wskaźnika filtracji kłębuszkowej (eGFR) w ml/min/1,73 m<sup>2</sup> przeprowadza się na podstawie wzorów opartych na stężeniu kreatyniny (<math>S_{kreat}</math>).</p> <p>Skrócony wzór MDRD  <math>eGFR = 186 \times [S_{kreat}]^{-1,154} \times [wiek]^{-0,203} \times [0,742 \text{ dla płci żeńskiej}] \times [1,21 \text{ dla rasy czarnej}]</math></p> <p>Źródło: <a href="https://www.mp.pl/interna/table/B16.14.2-1">https://www.mp.pl/interna/table/B16.14.2-1</a>.</p>

Budezonid o zmodyfikowanym uwalnianiu (produkt leczniczy Kinpeygo®) do stosowania w leczeniu pierwotnej nefropatii IgA u osób dorosłych, u których istnieje ryzyko szybkiej progresji choroby. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



## 15.15. TABELE POMOCNICZE

Tabela 92. Klasyfikacja doniesień naukowych\*.

Typ badania	Podtyp badania	Opis podtypu
<b>Przegląd systematyczny RCT</b>	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT.
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy.
<b>Badanie eksperymentalne</b>	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją (ang. <i>randomised controlled trial</i> , RCT), w tym pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją (ang. <i>pragmatic randomized controlled trial</i> , pRCT).
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją.
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji (ang. <i>clinical controlled trial</i> , CCT).
	IID	Badanie jednoramienne.
<b>Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną</b>	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych.
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną.
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną.
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną.
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne).
<b>Badanie opisowe</b>	IVA	Seria przypadków – badanie pretest/posttest.
	IVB	Seria przypadków – badanie posttest.
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów.
	IVD	Opis przypadku.
<b>Opinia ekspertów</b>	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne oraz raporty panelów ekspertów.

\* Na podstawie: *Undertaking systemic reviews of research on effectiveness*. ang. *CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews*. Centre for Reviews and Dissemination (CRD) report #4, University of York, York 1996.

Tabela 93. Narzędzie Cochrane Collaboration do oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego [98].

Kategoria	Opis	Komentarz
<b>Błąd systematyczny doboru próby</b>		
<b>Zastosowana metoda randomizacji (poprawność randomizacji)</b>	Należy opisać metodę zastosowanej randomizacji na tyle szczegółowo by było możliwe dokonanie oceny czy grupy są ze sobą porównywalne.	Błąd systematyczny doboru próby wynikający z nieadekwatnego wygenerowania sekwencji losowej (zastosowania odpowiedniej metody randomizacji).
<b>Zastosowany sposób randomizacji (utajnienie randomizacji)</b>	Należy opisać sposób przeprowadzenia randomizacji by można było ustalić, czy przydział do grup był możliwy do przewidzenia przed lub w trakcie rejestracji uczestników.	Błąd systematyczny selekcji z powodu braku zastosowania odpowiedniego sposobu przeprowadzenia randomizacji.
<b>Błąd systematyczny związany z odmiennym traktowaniem pacjentów</b>		
<b>Zaślepienie uczestników i personelu medycznego</b> <i>Oceny należy dokonać dla każdego głównego punktu końcowego (lub kategorii)</i>	Należy opisać sposób zaślepienia uczestników i personelu medycznego w celu oceny czy zaślepienie było skuteczne.	Błąd systematyczny związany z posiadaną wiedzą o przynależności do danej grupy (badanej lub kontrolnej) przez uczestników i personel medyczny.
<b>Błąd systematyczny z diagnozowania</b>		
<b>Zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktów końcowych</b> <i>Oceny należy dokonać dla każdego głównego punktu końcowego (lub kategorii)</i>	Należy opisać sposób zaślepienia personelu oceniającego wystąpienie danego punktu końcowego w celu oceny jego skuteczności.	Błąd systematyczny związany z posiadaną wiedzą o przynależności do danej grupy (badanej lub kontrolnej) przez personel oceniający wystąpienie danego punktu końcowego.
<b>Błąd systematyczny z wycofania</b>		

Budezonid o zmodyfikowanym uwalnianiu (produkt leczniczy Kinpeygo®) do stosowania w leczeniu pierwotnej nefropatii IgA u osób dorosłych, u których istnieje ryzyko szybkiej progresji choroby. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Kategoria	Opis	Komentarz
<b>Niekompletne dane (utrata z badania)</b> <i>Oceny należy dokonać dla każdego głównego punktu końcowego (lub kategorii)</i>	Należy opisać kompletność danych wynikowych dla głównego punktu końcowego badania. Należy określić czy przedstawiono: liczbę osób utraconych z badania w każdej z grup w porównaniu do populacji poddanej randomizacji oraz powody utraty/wykluczenia z badania.	Błąd systematyczny utraty z badania związany z liczbą, rodzajem brakujących danych.
<b>Błąd systematyczny związany z wybiórczym publikowaniem</b>		
<b>Wybiórcze raportowanie wyników</b>	Należy opisać w jaki sposób autorzy przeglądu zbadali prawdopodobieństwo wybiórczego raportowania wyniku oraz co zostało wykazane.	Błąd systematyczny raportowania wyników związany z selektywnym/wybiórczym raportowaniem wyników leczenia.
<b>Inny błąd systematyczny</b>		
<b>Inne źródło błędu systematycznego</b>	Należy opisać, przedstawić inne elementy, które mogą wpływać na ryzyko wystąpienia błędu systematycznego nie uwzględnione w powyższych kategoriach.	Błąd systematyczny nie uwzględniony w powyższych domenach.

Tabela 94. Opis arkusza do oceny badań prospektywnych jednoramiennych zgodnie z kryteriami NICE [103].

Oceniane kryterium	Odpowiedź/Punkty
Seria przypadków pacjentów pochodzących z więcej niż jednego ośrodka klinicznego (badanie wieloośrodkowe).	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
Czy hipoteza/założenia/cel badania zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
Czy kryteria włączenia/wykluczenia (definicja przypadku) zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
Czy podano dokładną definicję ocenianych punktów końcowych?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
Czy dane zbierane były prospektywnie?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
Czy wyraźnie zdefiniowano, że pacjenci byli kolejno włączani do badania?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
Czy główne rezultaty/wyniki badania zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
Czy analizowane punkty końcowe oceniane były w warstwach (grupach pacjentów wyodrębnionych ze względu np. na stadium zaawansowania choroby, nieprawidłowe wyniki badań, charakterystykę pacjentów)?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
<b>Ocena maksymalna</b>	<b>0-8 punktów</b>

Tabela 95. Formularz oceny wiarygodności badań kliniczno-kontrolnych na podstawie NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE.

Pytanie		Referencja
Wybór badania	Czy kryteria włączenia do grupy klinicznej zostały zdefiniowane we właściwy sposób	Tak, niezależna walidacja kryteriów
		Tak, np. łączenie rekordów (ang. rekord linkage)^^ lub sposób bazujący na zgłoszeniach spontanicznych przez pacjentów
		Brak opisu
	Reprezentatywność grupy przypadków	Seria kolejnych przypadków/ reprezentatywna (w sposób oczywisty) seria przypadków
		Potencjalnie reprezentatywna (możliwy błąd selekcji) lub nieokreślona
		Pacjenci z grupy kontrolnej dobrani z tej samej społeczności, co pacjenci w grupie badanej
	Wybór grupy kontrolnej	Pacjenci z grupy kontrolnej dobrani z tego samego ośrodka, co pacjenci w grupie badanej
		Brak opisu
Spełnienie takich samych kryteriów kwalifikacji jak kohorta badana		
Zdefiniowanie grupy kontrolnej	Brak opisu	
Porównywalność	Czy grupa kontrolna była pod względem innych czynników determinujących stan zdrowia identyczna, jak grupa, w której występował potencjalny czynnik szkodliwy?	Grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem rozpoznania choroby
		Grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających
Eksponacja	Ustalenie ekspozycji	Wiarygodna dokumentacja medyczna



Budezonid o zmodyfikowanym uwalnianiu (produkt leczniczy Kinpeygo®) do stosowania w leczeniu pierwotnej nefropatii IgA u osób dorosłych, u których istnieje ryzyko szybkiej progresji choroby. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Pytanie	
	Ustrukturyzowany wywiad, z zamaskowaniem przynależności respondenta do grupy
	Wywiad, bez zamaskowania
	Raportowana przez pacjenta lub na podstawie niezwyfikowanej dokumentacji medycznej
	Brak opisu
	<b>Czy zastosowano tę samą metodą oceny ekspozycji w grupie klinicznej i kontrolnej?</b>
	Tak
	Nie
<b>Odsetek pacjentów z brakiem informacji o ekspozycji na czynnik</b>	Taki sam/ zbliżony odsetek pacjentów w obu grupach
	Różne odsetki w obu grupach lub brak opisu

\*według Wells GA, i wsp. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. URL: <http://www.lri.ca/programs/ceu/oxford.htm>.<sup>^^</sup>łączenie danych zawartych w różnych zbiorach np. historii choroby czy dokumentach statystyki ludności, umożliwiające powiązanie informacji istotnych, ale odległych w czasie lub przestrzeni. Procedura łączenia rekordów pochodzących z różnych zbiorów jest możliwa tylko w oparciu o jednoznaczny system identyfikujący poszczególne osoby.

**Tabela 96. Formularz do oceny metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2\* [102].**

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi
<b>1. Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierają elementy PICO?</b>	<p><u>TAK, jeśli jest zawarta:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- populacja;</li> <li>- interwencja;</li> <li>- komparator;</li> <li>- punkty końcowe.</li> </ul> <p><u>Opcjonalnie (rekomendowane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ramy czasowe okresu obserwacji.</li> </ul>	TAK NIE
<b>2. Czy przegląd systematyczny zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody zastosowane w przeglądzie zostały ustalone przed jego przeprowadzeniem i czy uzasadniono wszystkie istotne odstępstwa od protokołu?</b> <b>[Kluczowa domena]</b>	<p><u>Częściowo TAK, jeśli:</u></p> <p>Autorzy przeglądu oświadczyli, że posiadają spisany protokół lub wytyczne, zawierające <b>wszystkie</b> poniższe elementy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pytanie (pytania) badawcze;</li> <li>- strategię wyszukiwania;</li> <li>- kryteria włączenia/wykluczenia;</li> <li>- ocenę ryzyka wystąpienia błędu systematycznego.</li> </ul> <p><u>TAK, jeśli:</u></p> <p>Spełnione są wszystkie kryteria dla „częściowego TAK”, a dodatkowo protokół przeglądu został zarejestrowany i zawarto w nim:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- plan meta-analizy/syntezy danych, jeśli będzie wykonana ORAZ</li> <li>- plan badania przyczyn heterogeniczności;</li> <li>- uzasadnienie jakichkolwiek odstępstw od protokołu.</li> </ul>	TAK Częściowo TAK NIE
<b>3. Czy uzasadniono wybór rodzaju badań włączonych do przeglądu?</b>	<p><u>TAK, jeśli uwzględniono jedno z poniższych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- uzasadnienie włączenia jedynie badań randomizowanych (RCT);</li> <li>- LUB uzasadnienie włączenia jedynie badań nierandomizowanych (nie-RCT);</li> <li>- LUB uzasadnienie włączenia zarówno badań RCT jak i nie-RCT.</li> </ul>	TAK NIE
<b>4. Czy przeprowadzono kompleksową strategię wyszukiwania literatury?</b> <b>[Kluczowa domena]</b>	<p><u>Częściowo TAK, jeśli (wszystkie z poniższych):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- przeszukano co najmniej 2 bazy informacji medycznej (istotne dla pytania badawczego);</li> <li>- przedstawiono słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania;</li> <li>- w przypadku zastosowania ograniczeń (np. dla języka publikacji) uzasadniono takie postępowanie.</li> </ul> <p><u>TAK, jeśli dodatkowo (wszystkie z poniższych):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- przeszukano referencje/bibliografie odnalezionych badań;</li> <li>- przeszukano rejestry badań klinicznych;</li> <li>- uwzględniono opinie ekspertów z danej dziedziny;</li> <li>- przeszukano w uzasadnionych przypadkach „szarą literaturę”;</li> <li>- przeszukiwanie przeprowadzono w ciągu 24 miesięcy przed zakończeniem tworzenia przeglądu.</li> </ul>	TAK Częściowo TAK NIE
<b>5. Czy selekcja badań do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?</b>	<p><u>TAK, jeśli jedno z poniższych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- co najmniej dwóch analityków niezależnie kwalifikowało badania do przeglądu i uzyskali konsensus co do tego, które badania zostaną włączone;</li> <li>- LUB dwóch analityków kwalifikowało zidentyfikowane badania do przeglądu i uzyskało dobrą zgodność (<math>\geq 80\%</math>); a pozostała część badań została zakwalifikowana przez jednego analityka</li> </ul>	TAK NIE



Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi
<p><b>6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?</b></p>	<p><u>TAK, jeśli jedno z poniższych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- co najmniej dwóch analityków osiągnęło konsensus, co do tego, które dane należy wyekstrahować z włączonych badań;</li> <li>- LUB dwóch analityków ekstrahowało dane z części włączonych badań i osiągnęli oni dobrą zgodność (<math>\geq 80\%</math>); pozostała część danych została wyekstrahowana przez jednego z analityków</li> </ul>	<p>TAK NIE</p>
<p><b>7. Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z przyczynami wykluczenia? [Kluczowa domena]</b></p>	<p><u>Częściowo TAK, jeśli:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- przedstawiono listę wszystkich potencjalnie kwalifikujących się do przeglądu badań, które na podstawie analizy pełnych tekstów zostały wykluczone z przeglądu.</li> </ul> <p><u>TAK, jeśli dodatkowo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- podano uzasadnienie wykluczenia każdego badania potencjalnie kwalifikującego się do przeglądu.</li> </ul>	<p>TAK Częściowo TAK NIE</p>
<p><b>8. Czy przedstawiono wystarczająco dokładną charakterystykę badań włączonych do przeglądu?</b></p>	<p><u>Częściowo TAK, jeśli (wszystkie poniższe):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- opisano populację;</li> <li>- opisano interwencje;</li> <li>- opisano komparatory;</li> <li>- opisano punkty końcowe;</li> <li>- opisano projekt badania.</li> </ul> <p><u>TAK, jeśli dodatkowo (wszystkie poniższe):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- szczegółowo opisano populację;</li> <li>- szczegółowo opisano interwencję (uwzględniając w uzasadnionych przypadkach dawki);</li> <li>- szczegółowo opisano komparator (uwzględniając w uzasadnionych przypadkach dawki);</li> <li>- opisano założenia/warunki w jakich przeprowadzano badania (ang. <i>study's setting</i>);</li> <li>- określono ramy czasowe okresu obserwacji.</li> </ul>	<p>TAK Częściowo TAK NIE</p>
<p><b>9. Czy zastosowano odpowiednie narzędzia do oceny ryzyka błędu systematycznego (RoB; ang. <i>risk of bias</i>) dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu? [Kluczowa domena]</b></p>	<p><u>Dla badań RCT:</u></p> <p><u>Dla „częściowego TAK” RoB powinno być ocenione na podstawie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- braku ukrycia kodu alokacji (ang. <i>unconcealed allocation</i>) ORAZ</li> <li>- braku zaślepienia pacjentów oraz osób oceniających wyniki (niewymagane w przypadku obiektywnych punktów końcowych, takich jak zgon z jakiegokolwiek przyczyny).</li> </ul> <p><u>TAK, jeśli dodatkowo oceniono RoB na podstawie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- nieprawidłowej techniki randomizacji (nie w pełni losowej) ORAZ</li> <li>- selektywnego raportowania wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla określonego punktu końcowego.</li> </ul>	<p>TAK Częściowo TAK NIE Uwzględniono jedynie badania nie-RCT</p>
	<p><u>Dla badań nie-RCT:</u></p> <p><u>Dla „częściowego TAK” RoB powinno być ocenione na podstawie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- czynników zakłócających ORAZ</li> <li>- błędów systematycznego doboru próby (ang. <i>selection bias</i>).</li> </ul> <p><u>TAK, jeśli dodatkowo oceniono RoB na podstawie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- metod zastosowanych w celu ustalenia pewności ekspozycji oraz punktów końcowych ORAZ</li> <li>- selekcji raportowanych wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla danego punktu końcowego.</li> </ul>	<p>TAK Częściowo TAK NIE Uwzględniono jedynie badania RCT</p>
<p><b>10. Czy przedstawiono informację na temat źródła finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu?</b></p>	<p><u>TAK, jeśli:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- zamieszczono źródła finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu. <i>Komentarz: Jeżeli w przeglądzie podano informację, że poszukiwano informacji odnośnie źródeł finansowania, ale nie były one raportowane we włączonych badaniach, należy zaznaczyć odpowiedź „TAK”.</i></li> </ul>	<p>TAK NIE</p>
<p><b>11. Czy w przypadku przeprowadzenia meta-analizy zastosowano odpowiednią metodę syntezy wyników? [Kluczowa domena]</b></p>	<p><u>Dla badań RCT:</u></p> <p><u>Tak, jeśli:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- uzasadniono syntezę danych w meta-analizie</li> <li>- ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu syntezy wyników badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka wystąpiła;</li> <li>- ORAZ zbadano przyczyny jakiegokolwiek heterogeniczności.</li> </ul>	<p>TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy</p>
	<p><u>Dla badań nie-RCT:</u></p> <p><u>Tak, jeśli:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- uzasadniono syntezę danych w meta-analizie</li> <li>- ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu syntezy wyników badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka wystąpiła;</li> <li>- ORAZ wyniki łączne uzyskano na podstawie danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających zamiast na podstawie danych surowych; w przypadku braku danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających uzasadniono kumulację wyników na podstawie danych surowych;</li> </ul>	<p>TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy</p>

Budezonid o zmodyfikowanym uwalnianiu (produkt leczniczy Kinpeygo®) do stosowania w leczeniu pierwotnej nefropatii IgA u osób dorosłych, u których istnieje ryzyko szybkiej progresji choroby. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi
	- ORAZ przedstawiono odrębne wyniki dla badań RCT i nie-RCT, w przypadku, gdy do przeglądu włączono oba typy badań.	
<b>12. Jeżeli przeprowadzono meta-analizę, to czy oceniono potencjalny wpływ RoB w poszczególnych badaniach na wyniki meta-analizy lub innej syntezy wyników?</b>	<u>Tak, jeśli:</u> - uwzględniono jedynie badania RCT o niskim RoB; - LUB w przypadku kumulacji wyników przeprowadzonej z uwzględnieniem badań RCT i/lub nie-RCT o zróżnicowanym RoB, przeprowadzono odpowiednie analizy oceniające potencjalny wpływ RoB na uzyskane wyniki.	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy
<b>13. Czy wzięto pod uwagę RoB dla poszczególnych badań w przypadku interpretacji/omówienia wyników przeglądu?</b> [Kluczowa domena]	<u>Tak, jeśli:</u> - w przeglądzie uwzględniono wyłącznie badania RCT o niskim ryzyku wystąpienia błędu systematycznego; - LUB jeśli uwzględniono badania RCT o umiarkowanym lub wysokim RoB lub badania nie-RCT; przedyskutowano wpływ RoB na wyniki przeglądu.	TAK NIE
<b>14. Czy wyjaśniono w wystarczający sposób i przedyskutowano zaobserwowaną w przeglądzie heterogeniczność wyników?</b>	<u>Tak, jeśli:</u> - w przeglądzie nie obserwowano heterogeniczności wyników; - LUB w przypadku heterogeniczności wyników przeprowadzono analizę potencjalnych źródeł heterogeniczności i omówiono ich wpływ na wyniki przeglądu.	TAK NIE
<b>15. Jeżeli przeprowadzono ilościową syntezę wyników, to czy zamieszczono odpowiednią ocenę prawdopodobieństwa błędu publikacji (ang. <i>publication bias</i>) i przedyskutowano jej prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu?</b> [Kluczowa domena]	<u>Tak, jeśli:</u> - wyniki oceny błędu publikacji przedstawiono graficznie lub wykonano testy statystyczne i przedyskutowano jego wpływ na wyniki przeglądu.	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy
<b>16. Czy przedstawiono informacje o źródłach potencjalnego konfliktu interesów, w tym finansowania jakie autorzy otrzymywali w trakcie przeprowadzania przeglądu?</b>	<u>Tak, jeśli:</u> - autorzy przeglądu zaznaczyli brak konfliktu interesów; - LUB opisano źródła finansowania wraz z wyjaśnieniem sposobu postępowania w przypadku wystąpienia konfliktu interesów.	TAK NIE
<b>Końcowa ocena jakości metodologicznej (wiarygodności) przeglądu systematycznego</b>	<b>WYSOKA</b> - brak negatywnych odpowiedzi lub jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanej za niekluczową; przegląd systematyczny zapewnia dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań  <b>UMIARKOWANA</b> - więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanej za niekluczową*; przegląd systematyczny może zapewniać dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań  <b>NISKA</b> - jedna negatywna odpowiedź w kluczowej domenie bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach niekluczowych; przegląd systematyczny może nie zapewniać dostatecznie dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań  <b>KRYTYCZNIE NISKA</b> - więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej z lub bez negatywnych odpowiedzi w domenach niekluczowych; nie należy traktować przeglądu systematycznego jako dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań  ** liczne negatywne odpowiedzi w domenach niekluczowych mogą obniżyć jakość przeglądu – w takim przypadku należy rozważyć obniżenie oceny jego jakości do niskiej:	WYSOKA  UMIARKOWANA  NISKA  KRYTYCZNIE NISKA

\*Kluczowe domeny dla oceny jakości przeglądu systematycznego oznaczono dodatkowo popielatym tłem.

Tabela 97. Formularz ekstrakcji danych z badań.

Badacz: [REDAKTOWANE]

Szczegóły badania
Kod badania: Autorzy: Tytuł: Szczegóły dotyczące publikacji:
Ocena badania:
Ocena randomizowanych badań klinicznych zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w Cochrane Handbook. Ocena nierandomizowanych badań z grupą kontrolną w skali NOS. Ocena badań jednoramiennych zgodnie z kryteriami NICE. Ocena przeglądów systematycznych zgodnie ze skalą AMSTAR 2:
Uczestnicy

Budezonid o zmodyfikowanym uwalnianiu (produkt leczniczy Kinpeygo®) do stosowania w leczeniu pierwotnej nefropatii IgA u osób dorosłych, u których istnieje ryzyko szybkiej progresji choroby. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Liczba pacjentów włączonych do badania: Liczba i lokalizacja ośrodków:		
<u>Kryteria włączenia pacjentów do badania:</u>		
<u>Kryteria wykluczenia pacjentów z badania:</u>		
<b>Interwencja (dawka, schemat i droga podawania itp.)</b>		
	Rodzaj:	Liczba pacjentów:
Grupa badana:		
Grupa kontrolna:		
<b>Charakterystyka pacjentów (rodzaj mutacji, wiek, nasilenie objawów itp.)</b>		
Poszczególne cechy	Grupa badana	Grupa kontrolna
<b>Wyniki</b>		
Oceniany parametr	Grupa badana	Grupa kontrolna

**15.16. ANKIETA ZGODNOŚCI PRZEPROWADZENIA ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO ORAZ ANALIZY KLINICZNEJ Z „ROZPORZĄDZENIEM MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 24 PAŹDZIERNIKA 2023 ROKU W SPRAWIE MINIMALNYCH WYMAGAŃ, JAKIE MUSZĄ SPEŁNIAĆ ANALIZY UWZGLĘDNIONE WE WNIOSKACH O OBJĘCIE REFUNDACJĄ I USTALENIE URZĘDOWEJ CENY ZBYTU, O OBJĘCIE REFUNDACJĄ I USTALENIE URZĘDOWEJ CENY ZBYTU TECHNOLOGII LEKOWEJ O WYSOKIEJ WARTOŚCI KLINICZNEJ ORAZ O PODWYŻSZENIE URZĘDOWEJ CENY ZBYTU LEKU, ŚRODKA SPECJALNEGO PRZEZNACZENIA ŻYWIENIOWEGO, WYROBU MEDYCZNEGO, KTÓRE NIE MAJĄ ODPOWIEDNIKA REFUNDOWANEGO W DANYM WSKAZANIU”**

**Dane podstawowe**

<b>Tytuł Analizy Problemu Decyzyjnego:</b>	Budezonid o zmodyfikowanym uwalnianiu (produkt leczniczy Kinpeygo®) do stosowania w leczeniu pierwotnej nefropatii IgA u osób dorosłych, u których istnieje ryzyko szybkiej progresji choroby. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).
<b>Autor/autorzy Analizy Problemu Decyzyjnego:</b>	[REDACTED]
<b>Tytuł Analizy klinicznej:</b>	Budezonid o zmodyfikowanym uwalnianiu (produkt leczniczy Kinpeygo®) do stosowania w leczeniu pierwotnej nefropatii IgA u osób dorosłych, u których istnieje ryzyko szybkiej progresji choroby. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.
<b>Autor/ autorzy Analizy klinicznej:</b>	[REDACTED]
<b>Data wypełnienia ankiety (dd-mm-rr):</b>	<u>Analiza Problemu Decyzyjnego:</u> grudzień 2023 <u>Analiza kliniczna:</u> luty 2024

**Proszę uzupełnić tabelkę**

<b>Pytanie</b>	<b>Sprawdzenie (rozdział oraz numery stron, na których podano te informacje)</b>
<b>1. Czy informacje zawarte w analizie problemu decyzyjnego (część kliniczna) / analizie klinicznej są aktualne na dzień złożenia wniosku?</b>	<u>Analiza Problemu Decyzyjnego:</u> Tak; uwzględniono najbardziej aktualne (możliwe do zdobycia) dane dotyczące problemu zdrowotnego, dane epidemiologiczne, wytyczne praktyki klinicznej oraz rekomendacje finansowe dla technologii wnioskowanej oraz technologii opcjonalnych (data ostatniego wyszukiwania: grudzień 2023)  <u>Analiza kliniczna:</u> Tak; (data ostatniego przeszukiwania medycznych baz danych w celu identyfikacji opracowań (badań) wtórnych, pierwotnych badań klinicznych: 17-18.12.2023)
<b>2. Czy analiza kliniczna zawiera:</b>	
<b>2.1. opis problemu zdrowotnego uwzględniający przegląd wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji?</b>	Tak; najważniejsze informacje na temat analizowanego problemu zdrowotnego są zawarte w Analizie klinicznej w rozdz. 3 oraz w <u>Analizie Problemu Decyzyjnego</u> w rozdz. 2.
<b>2.2. opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania?</b>	Tak; najważniejsze informacje na temat technologii opcjonalnych są zawarte w <u>Analizie klinicznej</u> w rozdz. 3, jak również bardziej szczegółowe informacje znajdują się

	w osobnym dokumencie <u>Analiza Problemu Decyzyjnego</u> w rozdz. 4.
<b>2.3. przegląd systematyczny badań pierwotnych?</b>	Tak; <u>Analiza kliniczna</u> , rozdz. 4 oraz rozdz. 15.1.
<b>2.4. kryteria selekcji badań pierwotnych w zakresie</b>	Tak; <u>Analiza kliniczna</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania: rozdz. 2.4.</li> <li>• charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach: rozdz. 2.4.</li> <li>• parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań: rozdz. 2.4.</li> <li>• metodyki badań: rozdz. 2.4.</li> </ul>
<b>2.5. wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria: charakterystyki populacji oraz charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach uwzględnionych w analizie</b>	Tak; <u>Analiza kliniczna, rozdz.6 i 9, oraz 15.6 i 15.11.</u>
<b>3. Czy opracowany przegląd systematyczny badań pierwotnych spełnia następujące kryteria?</b>	Tak; <u>Analiza kliniczna</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zgodność kryterium charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania z populacją docelową wskazaną we wniosku: rozdz. 3., rozdz. 10 (Dyskusja) oraz w <u>Analizie Problemu Decyzyjnego</u> rozdz. 2 i 3.</li> <li>• zgodność kryterium charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach z charakterystyką wnioskowanej technologii: rozdz. 3.; rozdz. 10 (Dyskusja).</li> </ul>
<b>4. Czy opracowany przegląd systematyczny badań pierwotnych zawiera:</b>	
<b>4.1. porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną?</b>	Tak; <u>Analiza kliniczna</u> : rozdz. 5 i 6.; <u>Analiza Problemu Decyzyjnego</u> : rozdz. 3.
<b>4.2. wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria: charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania; charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach; parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań; metodyki badań?</b>	Tak; <u>Analiza kliniczna</u> , rozdz. 4.2.; rozdz. 15.1.3.
<b>4.3. opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych?</b>	Tak; <u>Analiza kliniczna</u> , rozdz. 15.1.
<b>4.4. opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach?</b>	Tak; <u>Analiza kliniczna</u> , rozdz. 15.1.3.; 15.2.
<b>4.5. charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu, w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:</b>	Tak; <u>Analiza kliniczna</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• opisu metodyki badania, w tym wskazania, czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej - wykazanie wyższości wnioskowanej technologii nad technologią opcjonalną; wykazanie równoważności technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej; wykazanie, że technologia wnioskowana jest nie mniej skuteczna od technologii opcjonalnej: rozdz. 5., 6.; rozdz. 15.4.</li> <li>• kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania: rozdz. 5.,6.; rozdz. 15.4.</li> <li>• opisu procedury przypisania osób badanych do technologii: rozdz. 5., 6.; rozdz. 15.4.</li> <li>• charakterystyki grupy osób badanych: rozdz. 5., 6.; rozdz. 15.4.</li> <li>• charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane: rozdz. 5., 6.; rozdz. 15.4.</li> <li>• wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu: rozdz. 5., 6.; rozdz. 15.4.</li> <li>• informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem: rozdz. 5.; rozdz. 15.4.</li> <li>• wskazania źródeł finansowania badania: rozdz. 15.4.</li> </ul>
<b>4.6. zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami (parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań) w postaci tabelarycznej</b>	Tak; <u>Analiza kliniczna</u> , rozdz. 5, 6, 7, 15.5, 15.6, 15.7, 15.8.

Budezonid o zmodyfikowanym uwalnianiu (produkt leczniczy Kinpeygo®) do stosowania w leczeniu pierwotnej nefropatii IgA u osób dorosłych, u których istnieje ryzyko szybkiej progresji choroby. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



<p><b>4.7.</b> <i>informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące w szczególności z następujących źródeł: stron internetowych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Europejskiej Agencji Leków (ang. European Medicines Agency) oraz agencji rejestracyjnej Stanów Zjednoczonych Ameryki (ang. Food and Drug Administration)</i></p>	<p>Tak; <u>Analiza kliniczna</u>, rozdz. 5., rozdz. 15.10.</p>
<p><b>5.</b> <i>Czy jeżeli nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu?</i></p>	<p>Nie dotyczy</p>
<p><b>6.</b> <i>Czy analizy (analiza problemu decyzyjnego oraz analiza kliniczna) zawierają dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji?</i></p>	<p>Tak; <u>Analiza Problemu Decyzyjnego</u>: rozdz. 7. Tak; <u>Analiza kliniczna</u>: rozdz. 13.</p>
<p><b>7.</b> <i>Czy analizy (analiza problemu decyzyjnego oraz analiza kliniczna) zawierają wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?</i></p>	<p>Tak; <u>Analiza Problemu Decyzyjnego</u>: rozdz. 7. Tak; <u>Analiza kliniczna</u>: rozdz. 13.</p>

Budezonid o zmodyfikowanym uwalnianiu (produkt leczniczy Kinpeygo®) do stosowania w leczeniu pierwotnej nefropatii IgA u osób dorosłych, u których istnieje ryzyko szybkiej progresji choroby. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



## 15.17. ANKIETA ZGODNOŚCI PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ Z „WYTYCZNYMI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH”, OPUBLIKOWANYMI NA STRONACH AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI (AOTMiT) WE WRZEŚNIU 2016 ROKU

### Dane podstawowe

<b>Tytuł analizy klinicznej:</b>	Budezonid o zmodyfikowanym uwalnianiu (produkt leczniczy Kinpeygo®) do stosowania w leczeniu pierwotnej nefropatii IgA u osób dorosłych, u których istnieje ryzyko szybkiej progresji choroby. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.
<b>Autorzy analizy klinicznej:</b>	
<b>Data wypełnienia ankiety (dd-mm-rr):</b>	Luty 2024

Pytanie	Sprawdzenie (rozdziały oraz w których podano te informacje)
<b>1. Informacje wstępne</b>	
<i>Czy zamieszczono informacje o autorach analizy i wkładzie każdego z nich w opracowanie analizy?</i>	Tak, str. 2.
<i>Czy zamieszczono informacje o ewentualnym konflikcie interesów Autorów analizy?</i>	Tak, str. 2.
<i>Czy zamieszczono informacje o źródłach finansowania opracowania dowodów naukowych dołączonych do wniosku?</i>	Tak, str. 2.
<i>Czy zamieszczono informacje o Zleceniodawcy opracowania dowodów naukowych dołączonych do wniosku?</i>	Tak, str. 2.
<i>Czy zdefiniowano cel analizy?</i>	Tak, rozdz. 1.
<b>2. Analiza kliniczna</b>	
<b>2.1. Dane</b>	
<i>Czy poszukiwane w toku analizy klinicznej dane dotyczą zarówno efektywności eksperymentalnej (ang. efficacy) – badania RCT, jak i efektywności praktycznej (ang. effectiveness) – badania obserwacyjne/opisowe?</i>	Tak, rozdz. 2.3 i 2.4.; rozdz. 2.6.; rozdz. 15.1.
<i>Czy w kryteriach włączenia badań przedstawiono: szczegółowo zdefiniowaną populację, interwencję wraz ze szczegółowym opisem sposobu jej podania i dawkowania, komparatory oraz oceniane punkty końcowe?</i>	Tak, rozdz. 2.4.; rozdz. 3.
<i>Czy wyszukiwanie i selekcja danych odbyła się w oparciu o szczegółowy protokół, opracowany przed przystąpieniem do tego działania, który zawiera określone kryteria włączenia badań do analizy oraz kryteria ich wykluczania i zgodny jest ze zdefiniowanym schematem PICOS? Czy protokół ten został dołączony do analizy klinicznej?</i>	Tak, rozdz. 2.4.; rozdz. 15.1.; protokół w Aneksie (15.16. Tabele pomocnicze)
<b>2.1.1. Źródła danych</b>	
<i>Czy przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie istniejących, niezależnych raportów oceny technologii (raporty HTA) oraz przeglądów systematycznych na dany temat dostępnych w: Biblioteka Cochrane, bazie MEDLINE i EMBASE?</i>	Tak, rozdz. 2.2.; rozdz. 15.1.
<i>Czy przeprowadzono systematyczne poszukiwanie badań pierwotnych, dotyczących rozpatrywanego problemu i spełniających kryteria włączenia do analizy (w pierwszej kolejności uwzględniające porównanie badanej technologii z wybranym komparatorem/komparatorami) w podstawowych bazach (MEDLINE, EMBASE, Biblioteka Cochrane)?</i>	Tak, rozdz. 2.3.; rozdz. 15.1.
<i>Czy w uzasadnionych przypadkach przeprowadzono również przeszukanie innych baz danych?</i>	Tak, rozdz. 15.1.2.
<i>Czy przeprowadzono przegląd rejestrów badań klinicznych (co najmniej rejestr clinicaltrials.gov i clinicaltrialsregister.eu)?</i>	Tak, rozdz. 15.1.2.
<i>Czy przeszukiwanie uzupełniono o inne źródła danych? (odpowiednie pogrubić):</i> • <b>przeszukano odniesienia bibliograficzne zawarte w publikacjach dotyczących efektywności klinicznej i praktycznej,</b>	Tak, rozdz. 2.3.; rozdz. 15.1.



<ul style="list-style-type: none"> <li>• przeprowadzono konsultacje z ekspertami klinicznymi,</li> <li>• przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie danych publikowanych w czasopiśmie specjalistycznych zajmujących się ocenianą technologią i nieindeksowanych w wykorzystywanych bazach informacji medycznej,</li> <li>• kontaktowano się z autorami badań klinicznych, m.in. w celu uzyskania i włączenia do analizy szczegółowych danych niepublikowanych,</li> <li>• <b>przeprowadzono wyszukanie poprzez wyszukiwarki internetowe,</b></li> <li>• <b>przeprowadzono konsultacje z producentami, w szczególności w zakresie informacji o zdarzeniach/działaniach niepożądanych,</b></li> <li>• <b>wykorzystano dane z dokumentacji rejestracyjnej leku dostępnej na stronach internetowych agencji rejestracyjnych, tj. Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), EMA, FDA,</b></li> <li>• <b>przeszukano doniesienia i streszczenia z konferencji naukowych.</b></li> </ul>	
<b>2.1.2. Strategia wyszukiwania</b>	
<i>Czy opracowana strategia wyszukiwania jest strategią o możliwie najwyższej czułości?</i>	Tak, rozdz. 15.1.1 i rozdz. 15.1.2.
<i>Jeżeli w różnych bazach zastosowano strategie różniące się istotnie czułością czy uzasadniono takie postępowanie?</i>	Nie dotyczy
<i>Czy kryteria wyszukiwania uwzględniają elementy założonego schematu PICOS?</i>	Tak, rozdz. 15.1.
<i>Czy strategia wyszukiwania jest szczegółowo opisana i możliwa do weryfikacji?</i>	Tak, rozdz. 15.1.
<i>Czy przedstawienie wyników wyszukiwania uwzględnia następujące informacje:</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>słowa kluczowe i deskryptory użyte w czasie wyszukiwania,</i></li> <li>• <i>użyte operatory logiki Boole'a,</i></li> <li>• <i>użyte filtry,</i></li> <li>• <i>przedział czasowy objęty wyszukiwaniem/datę ostatniego wyszukiwania,</i></li> <li>• <i>liczbę odnalezionych rekordów oddzielnie dla poszczególnych zapytań (kwerend) użytych w strategii wyszukiwania.</i></li> </ul>	Tak, rozdz. 15.1.
<b>2.1.3. Selekcja informacji</b>	
<i>Czy selekcja doniesień naukowych wykonana została wieloetapowo, tzn. najpierw wykonano selekcję na podstawie tytułów i streszczeń, a w dalszej kolejności w oparciu o pełne teksty publikacji?</i>	Tak, rozdz. 15.1.3.
<i>Czy rozróżniono doniesienia naukowe stanowiące podstawę oceny efektywności eksperymentalnej i praktycznej?</i>	Tak, rozdz. 2.6, ale nie odnaleziono danych dotyczących efektywności praktycznej rozpatrywanej interwencji.
<i>Czy selekcja dotyczyła publikacji co najmniej w języku angielskim i polskim?</i>	Tak, rozdz. 15.1.
<i>Czy postępowanie w procesie selekcji i włączania badań było zgodne z algorytmem przedstawionym w „Wytycznych oceny technologii medycznych”, opublikowanych na stronach Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMIT) we wrześniu 2016 roku?</i>	Tak, rozdz. 15.1.
<i>Czy selekcja badań klinicznych do przeglądu systematycznego była wykonywana przez co najmniej dwóch pracujących niezależnie analityków? (podać inicjały)</i>	Tak, rozdz. 15.1.; rozdz. 2.2 i 2.3.
<i>Czy podano stopień zgodności między analitykami dokonującymi selekcji doniesień? Czy w przypadku wystąpienia ewentualnych niezgodności między analitykami dokonującymi selekcji doniesień rozwiązywano je metodą konsensusu?</i>	Tak, rozdz. 15.1.; rozdz. 2.6.
<i>Czy w analizie przejrzyste podano liczbę dostępnych doniesień naukowych na poszczególnych etapach wyszukiwania i selekcji badań?</i>	Tak, rozdz. 15.1.; rozdz. 15.1.3.
<i>Czy przedstawiono w postaci diagramu zgodnego z zaleceniami PRISMA proces prowadzący do ostatecznej selekcji doniesień, z podaniem przyczyn wykluczenia w kolejnych fazach selekcji oraz liczby dostępnych doniesień naukowych na poszczególnych etapach wyszukiwania?</i>	Tak, rozdz. 15.1.3.
<i>Czy wzory wszystkich skal i kwestionariuszy zostały dołączone do przeglądu?</i>	Tak, rozdz. 15.15.; rozdz. 15.16.
<b>2.1.4. Ocena jakości informacji</b>	
<i>Czy w analizie klinicznej oceniono podobieństwo próby z badań klinicznych do potencjalnej populacji, podobieństwo interwencji, zbieżność wyników obserwowanych w badaniach naukowych z wynikami oczekiwanymi, metodykę przeprowadzania poszczególnych badań, ryzyko błędu systematycznego (ang. bias), spójność pomiędzy wynikami poszczególnych badań włączonych do przeglądu, stopień, w jakim wyniki stwierdzone w badaniach naukowych można przenieść (uogólnić) na populację, której dotyczy analiza.</i>	Tak, rozdz. 10 (Dyskusja).



<i>Czy przeprowadzono ocenę wiarygodności wyselekcjonowanych badań z randomizacją zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w Cochrane Handbook? Czy wyselekcjonowane badania prospektywne z grupą kontrolną i randomizacją oceniono za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration dla badań z randomizacją?</i>	Tak, rozdz. 15.12.
<i>Czy wyselekcjonowane badania bez randomizacji lub badania retrospektywne oceniono za pomocą kwestionariusza NOS?</i>	Nie zidentyfikowano takich badań
<i>Czy wyselekcjonowane badania jednoramienne oceniono w skali NICE?</i>	Nie zidentyfikowano takich badań
<i>Czy wyselekcjonowane przeglądy systematyczne oceniano zgodnie z aktualną skalą AMSTAR?</i>	Tak, rozdz. 15.13.
<i>Czy w przypadku oceny wyselekcjonowanych badań za pomocą zmodyfikowanych skal uzasadniono ich wybór?</i>	W opracowaniu wtórnym [39]-[41] z porównaniem pośrednim zastosowani listę NICE do oceny ryzyka błędu systematycznego z badań RCT, rozdz. 15.12.
<b>2.1.5. Przedstawienie badań włączonych i ekstrakcja danych</b>	
<i>Czy przedstawiono wnioski płynące z odszukanych opracowań wtórnych oraz omówienie ograniczeń odnalezionych prac?</i>	Rozdz. 6, 9, 15.6 i 5.11.
<i>Czy przedstawiono odrębne dane na temat efektywności eksperymentalnej i praktycznej?</i>	Nie odnaleziono danych dotyczących efektywności praktycznej rozpatrywanej interwencji.
<i>Czy oceniono stopień zgodności efektywności eksperymentalnej i praktycznej?</i>	Nie odnaleziono danych dotyczących efektywności praktycznej rozpatrywanej interwencji.
<i>Czy jeżeli populacja docelowa zdefiniowana na etapie analizy problemu decyzyjnego nie odpowiada próbie ocenianej w odnalezionym materiale dowodowym, przedyskutowano potencjalny wpływ różnic pomiędzy populacjami na wyniki uzyskane w analizie klinicznej?</i>	Tak, rozdz. 10 (Dyskusja).
<i>Czy wykonano zestawienie zawierające liczbę włączonych badań dla danego problemu klinicznego wraz z charakterystyką każdego włączonego badania odnoszącego się do określonego problemu klinicznego (informacje dotyczące: okresu obserwacji, liczby ośrodków wykonujących, listy sponsorów, wielkości próby badanej, charakterystyki pacjentów, szczegółów interwencji i uzyskanych wyników oraz innych informacji, które mają znaczenie dla oceny wiarygodności zewnętrznej)?</i>	Tak, rozdz. 4.2.; rozdz. 15.1.3.
<i>Czy każde badanie włączone do analizy posiada zwięzłą ocenę krytyczną (critical appraisal), zgodną z zasadami Cochrane Collaboration?</i>	Tak, rozdz. 15.4.
<i>Czy zestawienie badań jest wykonane zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych przedstawioną w „Wytycznych oceny technologii medycznych”, opublikowanych na stronach Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) we wrześniu 2016 roku i oznaczeniem numeru podtypu każdego włączonego badania?</i>	Tak, rozdz. 4.2.; rozdz. 15.4.
<i>Czy w ostatecznej ocenie wykorzystano badania z najwyższego dostępnego poziomu w klasyfikacji?</i>	Tak, rozdz. 5, 6 i 7.
<i>Czy w przypadku włączonych do analizy badań randomizowanych określono przyjęte podejście do testowania hipotezy (superiority, non-inferiority)?</i>	Tak, rozdz. 15.4.
<i>Czy plan postępowania w procesie ekstrahowania danych z wyselekcjonowanych badań określa: rodzaje informacji wypisywanych z publikacji, liczbę osób dokonujących ekstrakcji i ich identyfikatory oraz formularz ekstrakcji danych?</i>	Tak, rozdz. 2.8.; rozdz. 15.16 (Tabele pomocnicze – Protokół ekstrakcji danych).
<b>2.2. Synteza danych w zakresie skuteczności</b>	
<i>Czy przedstawiono lub oszacowano wyniki dla punktów końcowych zdefiniowanych w ramach analizy problemu decyzyjnego?</i>	Tak, rozdz. 5, 6, 7, 15.5, 15.6, 15.7.
<i>Czy opracowanie wyników przedstawiono za pomocą metaanalizy, pod warunkiem niestwierdzenia istotnej heterogeniczności klinicznej, metodycznej i statystycznej badań?</i>	Tak, w ramach dodatkowej oceny bezpieczeństwa, rozdz. 15.10.2.
<i>Czy w przypadku braku możliwości przeprowadzenia ilościowej analizy wyników przeprowadzono analizę jakościową ograniczoną do tabelarycznego zestawienia wyników badań włączonych do przeglądu i ich krytycznej oceny?</i>	Tak, streszczenie.
<b>2.2.1. Synteza jakościowa</b>	

<i>Czy w jakościowej syntezie wyników przeglądu systematycznego podano w formie tabelarycznej dane dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa rozpatrywanej technologii i komparatora/komparatorów, z uwzględnieniem dokonanej uprzednio oceny wiarygodności źródła i jakości danych?</i>	Tak, rozdz. 5, 6, 7, 15.5, 15.6, 15.7.
<i>Czy zestawiono tabelarycznie wyniki wszystkich doniesień naukowych spełniających kryteria włączenia do przeglądu systematycznego?</i>	Tak, Streszczenie.
<i>Czy przedstawiono lub oszacowano wyniki dla wszystkich analizowanych punktów końcowych każdego badania?</i>	Tak, rozdz. 5, 6, 7, 15.5, 15.6, 15.7.
<i>Czy w przypadku stwierdzenia heterogeniczności uzyskanych wyników, prześledzono i scharakteryzowano różnice?</i>	Tak, rozdz. 6 i 10 (Dyskusja)
<i>Czy przedstawiono zestawienie umożliwiające porównanie wyników poszczególnych badań dla określonego punktu końcowego?</i>	Tak, Streszczenie.
<i>Czy w jakościowej syntezie wyników przeglądu systematycznego dane przedstawiano w postaci:</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• liczebności próby dla każdej interwencji,</li> <li>• wyniku w postaci miar centralnych i miar rozrzutu dla każdego punktu końcowego w przypadku zmiennych ciągłych, a w przypadku zmiennych dychotomicznych, liczby i odsetka pacjentów, u których stwierdzono wystąpienie punktu końcowego,</li> <li>• parametrów pozwalających na porównawczą ocenę efektywności klinicznej rozpatrywanej technologii medycznej względem komparatora (różnice między średnimi wynikami porównywanych interwencji dla danych ciągłych lub parametry względne i bezwzględne dla danych dychotomicznych wraz z przedziałami ufności i oceną istotności statystycznej zaobserwowanych różnic).</li> </ul>	Tak, rozdz. 5, 6, 7, 15.5, 15.6, 15.7.
<b>2.2.2. Metaanaliza (synteza ilościowa)</b>	
<i>Czy przed zastosowaniem statystycznych metod syntezy określono stopień i przyczynę niejednorodności (heterogeniczności) wyników badań zgodnie z Wytycznymi Cochrane Collaboration?</i>	Tak, rozdz. 6 (szczegóły w opracowaniu otrzymanym od Zamawiającego [39]-[41]) i 15.10.2.
<i>Czy jeśli istnieją wątpliwości dotyczące jakości badań lub związku poszczególnych badań z tematem analizy, to czy w ramach analizy wrażliwości oddzielnie przedstawiono wyniki metaanaliz wykonanych z wyłączeniem wątpliwego badania lub badań i osobno przedstawiono wyniki badań o najwyższej wiarygodności?</i>	Tak, rozdz. 6 i 15.6 (szczegóły w opracowaniu otrzymanym od Zamawiającego [39]-[41]) – analizy z zastosowaniem innych modeli.
<i>Czy podano dokładny opis kryteriów włączenia badań do metaanalizy oraz kryteriów ich wykluczenia?</i>	Tak, rozdz. 6 i 15.6 (szczegóły w opracowaniu otrzymanym od Zamawiającego [39]-[41]) oraz rozdz. 15.10.2.
<b>2.2.3. Porównanie pośrednie proste i sieciowe</b>	
<i>Czy w przypadku braku badań, które bezpośrednio porównują technologię ocenianą i komparator (badań typu „head to head”), przeprowadzono porównanie pośrednie?</i>	Tak, rozdz. 6 i 15.6 – omówiono przegląd systematyczny z porównaniem pośrednim otrzymany od Zamawiającego [39]-[41].
<i>Czy przeprowadzono ocenę heterogeniczności metodycznej oraz klinicznej badań włączonych do analizy, w celu oceny czy przeprowadzenie porównania pośredniego jest uprawnione?</i>	Tak, rozdz. 6 i 15.6 – omówiono przegląd systematyczny z porównaniem pośrednim otrzymany od Zamawiającego [39]-[41].
<i>Czy przedstawiono tabelaryczne zestawienie metodyki badań wykorzystywanych do przeprowadzenia porównania pośredniego wraz z określeniem różnic w zakresie populacji, interwencji stanowiącej ramię referencyjne i badanych punktów końcowych?</i>	Tak, rozdz. 6 i 15.6 – omówiono przegląd systematyczny z porównaniem pośrednim otrzymany od Zamawiającego [39]-[41].
<i>Czy w przypadku porównania pośredniego przeprowadzono przegląd systematyczny medycznych baz danych oraz uzasadniono wybór wspólnego komparatora dla potrzeb tego porównania?</i>	Tak, rozdz. 6 i 15.6 – omówiono przegląd systematyczny z porównaniem pośrednim otrzymany od Zamawiającego [39]-[41].
<i>Czy porównanie pośrednie przeprowadzono z zastosowaniem metod skorygowanych o wynik grupy kontrolnej? (odpowiednie pogrubić)</i> <i>Zastosowano:</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>metodę Buchera,</b></li> <li>• <b>porównanie mieszane/sieciowe (ang. mixed treatment comparison),</b></li> <li>• <b>metodę Bayesa,</b></li> <li>• <b>metaanalizę sieciową metodą Lumley’a (ang. Lumley network metaanalysis),</b></li> <li>• <b>metaregresję.</b></li> </ul>	Tak, rozdz. 6 i 15.6 – omówiono przegląd systematyczny z porównaniem pośrednim otrzymany od Zamawiającego [39]-[41].

<p><i>Czy w przypadku braku możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego przez wspólne ramię referencyjne (badania bez grupy kontrolnej) wykorzystano inne metody odpowiednie pogrubić):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>proste zestawienie badań bez dostosowania (ang. naïve comparison),</b></li> <li>• <b>porównanie z danymi historycznymi (ang. benchmarking with historical controls),</b></li> <li>• <b>porównanie wyników badań po korekcie o różnice w charakterystyce populacji – dopasowaniu populacji (ang. matching-adjusted indirect comparison).</b></li> </ul>	<p>Tak, rozdz. 6 i 15.6 – omówiono przegląd systematyczny z porównaniem pośrednim otrzymany od Zamawiającego [39]-[41]; dodatkowo w rozdziale 15.8 przedstawiono zestawienie wyników badania Manno i wsp. dla komparatora (brak możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego)</p>
<p><i>Czy przed przystąpieniem do wykonania obliczeń uzasadniono kryteria doboru konkretnej metody analitycznej?</i></p>	<p>Tak, rozdz. 6 i 15.6 – omówiono przegląd systematyczny z porównaniem pośrednim otrzymany od Zamawiającego [39]-[41]</p>
<p><i>Czy wyniki porównania pośredniego zostały poddane wszechstronnej interpretacji wraz z opisem ograniczeń oraz analizą wrażliwości, przedstawiającą wyniki uwzględnienia i nieuwzględnienia badań najbardziej odbiegających metodycznie od pozostałych włączonych do porównania pośredniego?</i></p>	<p>Tak, rozdz. 6, 15.6, 10 oraz 11 – dodatkowe informacje znajdują się w przeglądzie systematycznym z porównaniem pośrednim otrzymany od Zamawiającego [39]-[41]. Z uwagi na małą liczbę badań nie było możliwe przeprowadzenie analiz wrażliwości.</p>
<b>2.3. Ocena bezpieczeństwa</b>	
<p><i>Czy zastosowano rozróżnienie na zdarzenia i działania niepożądane?</i></p>	<p>Tak, rozdz. 5, 7, 8, 9, 15.5, 15.7, 15.10, 15.11.</p>
<p><i>Czy zastosowano rozróżnienie na zdarzenia/działania nieciężkie i ciężkie (ang. non-serious i serious)?</i></p>	<p>Tak, rozdz. 5, 7, 8, 9, 15.5, 15.7, 15.10, 15.11.</p>
<p><i>Czy zakres oceny bezpieczeństwa dostosowano do problemu decyzyjnego oraz specyfiki ocenianej technologii medycznej i uzasadniono ten wybór?</i></p>	<p>Tak, rozdz. 2.5, 7 i 14.7.</p>
<p><i>Czy ocenę bezpieczeństwa rozszerzono względem danych wcześniej włączonych do analizy skuteczności klinicznej?</i></p>	<p>Tak, rozdz. 2.5, 8 i 15.10.</p>
<p><i>Jeśli strategia wyszukania doniesień naukowych do oceny bezpieczeństwa oraz kryteria ich włączania i wykluczania są odmienne od zastosowanych w ocenie skuteczności klinicznej to czy przedstawiono oddzielny protokół wyszukiwania w tym zakresie?</i></p>	<p>Tak, rozdz. 2.5 (ale nie zastosowano odmiennej strategii wyszukiwania)</p>
<p><i>Czy zidentyfikowano informacje dotyczące działań niepożądanych publikowane przez urzędy zajmujące się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych (np. EMA, FDA, URPL, WHO Uppsala Monitoring Centre)?</i></p>	<p>Tak, rozdz. 8 i 15.10.</p>
<p><i>Czy przedstawiono dane z raportów o zdarzeniach i działaniach niepożądanych opracowywane przez firmy farmaceutyczne w postaci PSUR?</i></p>	<p>Nie uzyskano dostępu do PSUR</p>
<p><i>Czy przeprowadzona dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa obejmuje zarówno populację analizowaną, jaki i grupę pacjentów znajdującą się poza wskazaniem podstawowym w ocenie skuteczności?</i></p>	<p>Tak, dodatkową ocenę bezpieczeństwa rozszerzono na inne wskazania, 8 i 15.10.</p>
<p><i>Czy w przypadku zawężenia oceny bezpieczeństwa do analizy najważniejszych zdarzeń/działań niepożądanych (najczęstszych, ciężkich i poważnych zdarzeń niepożądanych) razem z bardziej ogólnym omówieniem pozostałych uzasadniono przyjęty zakres analizy?</i></p>	<p>Nie dotyczy.</p>
<b>2.4. Przedstawienie wyników</b>	
<p><i>Czy wyniki badań klinicznych zaprezentowano za pomocą parametrów określających różnice w skuteczności i profilu bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej względem komparatorów?</i></p>	<p>Tak, rozdz. 5, 7, 8, 9, 15.5, 15.7, 15.10, 15.11.</p>
<p><i>Czy w przypadku braku możliwości oceny porównawczej efektywności klinicznej rozpatrywanej technologii medycznej, wyniki badań włączonych do analizy zestawiono tabelarycznie?</i></p>	<p>Nie dotyczy.</p>
<p><i>Czy wyniki metaanalizy zaprezentowano za pomocą odpowiednich wartości liczbowych oraz za pomocą wykresu typu drzewkowego (ang. forest plot)?</i></p>	<p>Tak, rozdz. 6 i 15.10.2.</p>
<p><i>Czy zapewniono dostęp do danych cząstkowych użytych do obliczenia skumulowanego wyniku przeprowadzonej metaanalizy?</i></p>	<p>Tak, rozdz. 6 (dane wejściowe do obliczeń znajdują się w przeglądzie systematycznym z porównaniem pośrednim otrzymany od Zamawiającego [39]-[41]) i rozdz. 15.10.2.</p>

<i>Czy dla każdej metaanalizy przedstawiono wynik istotności statystycznej oraz wyniki testu heterogeniczności i rodzaj modelu statystycznego użytego do agregacji wyników?</i>	Tak, rozdz. 6 i 15.10.2.
<i>Czy dla każdej metaanalizy przedstawiono wyniki testu heterogeniczności i zgodnie z metodami Cochrane Handbook oraz rodzaj modelu statystycznego użytego do agregacji wyników?</i>	Tak, rozdz. 15.10.2.
<i>Czy opracowaną metaanalizę opisano zgodnie z wytycznymi PRISMA?</i>	Tak, rozdz. 6 (szczegóły metodyczne znajdują się w przeglądzie systematycznym z porównaniem pośrednim otrzymany od Zamawiającego [39]-[41]) i 15.10.2.
<i>Czy wyniki analizy efektywności eksperymentalnej i praktycznej zostały przedstawione oddzielnie?</i>	Nie dotyczy.
<i>Czy wyniki dla poszczególnych punktów końcowych, kluczowych dla wnioskowania odnośnie skuteczności i bezpieczeństwa, zaprezentowano w postaci tabeli zestawienia danych liczbowych świadczących o wielkości efektu ocenianej interwencji i wiarygodności danych (ang. summary of findings table)?</i>	Tak, Streszczenie.
<i>Czy odnośnie wyników dla punktów końcowych dokładnie opisano sposoby postępowania z danymi utraconymi?</i>	Tak, o ile podano w badaniu taką informację
<b>2.5. Ograniczenia</b>	
<i>Czy oddzielnie przedstawiono ograniczenia analizy i ograniczenia dostępnych danych?</i>	Tak, rozdz. 11.
<i>Czy wskazano, które z wymienionych ograniczeń są istotne dla całościowej oceny technologii i na czym mogą zaważyć w ramach tej oceny?</i>	Tak, rozdz. 11.
<i>Czy w części dotyczącej ograniczeń analizy przedstawiono ograniczenia zastosowanych metod analitycznych i ryzyko przedstawienia niepełnych wniosków?</i>	Tak, rozdz. 11.
<i>Czy w części dostępnych danych wymieniono ograniczenia wynikające z niepełnych lub niejednoznacznych danych z włączonych badań w kontekście danego problemu zdrowotnego, w tym m.in. ograniczenia wynikające z metodyki/typu włączonych badań klinicznych (superiority, non-inferiority lub equivalence), ryzyka wystąpienia błędu systematycznego, rozbieżności wyników włączonych badań, braku oceny istotnych klinicznie punktów końcowych we włączonych badaniach, istotną utratę pacjentów z badań, brak informacji o weryfikacji skal wykorzystywanych do oceny punktów końcowych?</i>	Tak, rozdz. 11.
<b>2.6. Dyskusja</b>	
<i>Czy przedstawiono dyskusję dotyczącą dostępnych danych, zastosowanych metod i uzyskanych wyników?</i>	Tak, rozdz. 10.
<i>Czy omówiono wyniki w kontekście przeprowadzonych analiz wrażliwości?</i>	Tak, rozdz. 10.
<i>Czy w dyskusji przedstawiono rezultaty innych analiz, dotyczących tego samego problemu i na ich tle omówiono uzyskane wyniki, z podaniem uzasadnienia występujących różnic?</i>	Tak, rozdz. 10.
<i>Czy w dyskusji omówiono siłę dowodów, szczególnie dla istotnych klinicznie punktów końcowych?</i>	Tak, rozdz. 10.
<i>Jeżeli w przeglądzie systematycznym uwzględniono jedynie badania eksperymentalne, to czy ich omówienie uzupełniono krytyczną oceną bezpieczeństwa w świetle innych dostępnych dowodów naukowych?</i>	Tak, rozdz. 10.
<b>2.7. Wnioski końcowe</b>	
<i>Czy podstawowe wnioski wypływające z analizy efektywności klinicznej ujęto syntetycznie?</i>	Tak, rozdz. 12.
<i>Czy przedstawienie wniosków zostało omówione na podstawie zestawienia wyników analizy?</i>	Tak, rozdz. 12.
<i>Czy we wnioskach końcowych porównano efektywność eksperymentalną z efektywnością praktyczną?</i>	Tak, rozdz. 12.
<i>Czy wnioski są wyraźnie oddzielone od wyników z ich ewentualną interpretacją?</i>	Tak, rozdz. 12.
<i>Czy wnioski w analizie klinicznej odnoszą się m.in. do istotności klinicznej, różnic w sile interwencji, a nie ograniczają się tylko do znamienności statystycznej uzyskanych wyników?</i>	Tak, rozdz. 12.

Budezonid o zmodyfikowanym uwalnianiu (produkt leczniczy Kinpeygo®) do stosowania w leczeniu pierwotnej nefropatii IgA u osób dorosłych, u których istnieje ryzyko szybkiej progresji choroby. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.

---

