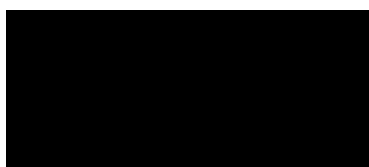




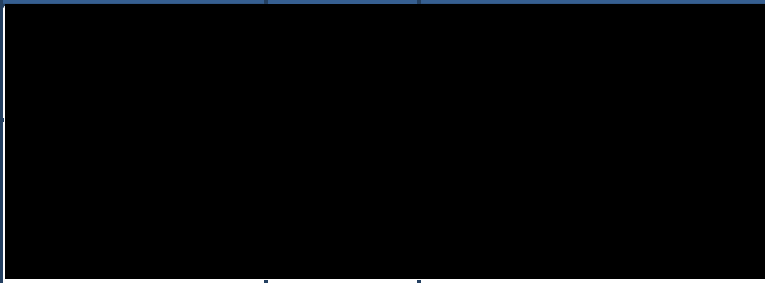
**BUDEZONID O ZMODYFIKOWANYM UWALNIANIU
(PRODUKT LECZNICZY KINPEYGO®)
DO STOSOWANIA W LECZENIU PIERWOTNEJ NEFROPATII IGA
U OSÓB DOROSŁYCH, U KTÓRYCH ISTNIEJE RYZYKO SZYBKIEJ
PROGRESJI CHOROBY ROZUMIEANEJ JAKO UTRZYMUJĄCY SIĘ
BIAŁKOMOCZ (stosunek stężenia białka do kreatyniny w moczu
UPCR $\geq 1,5$ g/g)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

ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO (APD)



Kraków, grudzień 2023-styczeń 2024

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO

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

SPIS TREŚCI

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO	4
STRESZCZENIE	6
1. CEL I METODY ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO	11
2. ANALIZOWANA POPULACJA – PROBLEM ZDROWOTNY W KONTEKŚCIE KLINICZNYM.....	12
2.1. OPIS PROBLEMU ZDROWOTNEGO – DEFINICJA	13
2.2. ETIOLOGIA I PATOGENEZA NEFROPATII IgA – INFORMACJE OGÓLNE	14
2.3. OBJAWY, PRZEBIEG I DIAGNOSTYKA NEFROPATII IgA – PODSTAWOWE INFORMACJE.....	14
2.4. ROKOWANIE W NEFROPATII IgA	15
2.5. JAKOŚĆ ŻYCIA CHORYCH Z NEFROPATIA IgA	18
2.6. EPIDEMIOLOGIA NEFROPATII IgA I OBCIĄŻENIE CHOROBA.....	19
2.7. METODY LECZENIA NEFROPATII IgA	25
2.8. NIEZASPOKOJONE POTRZEBY PACJENTÓW Z NEFROPATIA IgA.....	33
3. INTERWENCJA WNIOSKOWANA	34
4. KOMPARATORY – INTERWENCJE ALTERNATYWNE STOSOWANE W ANALIZOWANYM WSKAZANIU.....	40
4.1. WYBÓR POTENCJALNYCH KOMPARATORÓW (INTERWENCJI ALTERNATYWNYCH) STOSOWANYCH W ANALIZOWANYM WSKAZANIU	40
5. WYNIKI ZDROWOTNE (OCENIANE PUNKTY KOŃCOWE)	46
6. ANALIZA REKOMENDACJI FINANSOWYCH DLA ANALIZOWANEJ INTERWENCJI I KOMPARATORÓW.....	47
6.1. BUDEZONID I KOMPARATORY W ŚWIETLE STANOWISK RADY PRZEJRZYSTOŚCI PRZY AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI I/LUB REKOMENDACJI PREZESA AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI	47
6.2. INTERWENCJA WNIOSKOWANA ORAZ KOMPARATORY W ŚWIETLE REKOMENDACJI ŚWIATOWYCH AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH	48
7. BIBLIOGRAFIA	50
8. SPIS TABEL, RYSUNKÓW	54
9. ANEKS	56
9.1. ETIOLOGIA I PATOGENEZA NEFROPATII IgA – SZCZEGÓŁOWE INFORMACJE.....	56
9.2. OBJAWY ORAZ PRZEBIEG NEFROPATII IgA – SZCZEGÓŁOWE INFORMACJE	57
9.3. DIAGNOSTYKA I ROZPOZNIANIE NEFROPATII IgA – SZCZEGÓŁOWE INFORMACJE	58
9.4. CHARAKTERYSTYKI PRODUKTÓW LECZNICZYCH	63
9.5. WYNIKI ANKIET PRZEPROWADZONYCH WŚRÓD POLSKICH EKSPERTÓW, DOTYCZĄCYCH EPIDEMIOLOGII I LECZENIA PIERWOTNEJ IgA W POLSCE.....	74
9.6. ANKIETA DOTYCZĄCA ZGODNOŚCI PRZEPROWADZENIA ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO Z „WYTTCZYMI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH”	79

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
ACEi	ang. <i>Angiotensin-converting-enzyme inhibitors</i> ; Inhibitory konwertazy angiotensyny
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
ARB	ang. <i>Angiotensin receptor blockers</i> ; Blokery receptora angiotensynowego/ antagoniści receptora angiotensyny II (sartany)
AWMSG	ang. <i>All Wales Medicines Strategy Group</i> ; Walijska Agencja Oceny Technologii Medycznych
BSC	ang. <i>Best supportive care</i> ; Najlepsza opieka wspomagająca
CADTH	ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> ; Kanadyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CDK	ang. <i>Chronic kidney disease</i> ; Przewlekła choroba nerek
CI	ang. <i>Confidence interval</i> ; Przedział ufności
EBM	ang. <i>Evidence Based Medicine</i> ; Medycyna oparta na dowodach naukowych
eGFR	ang. <i>Estimated glomerular filtration rate</i> ; Szacunkowy wskaźnik przesączania kłębuszkowego
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> ; Europejska Agencja do spraw Leków
ESRD	ang. <i>End-stage renal disease</i> ; Schyłkowa niewydolność nerek
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> ; Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
Gd-IgA1	ang. <i>Galactose-deficient IgA1</i> ; Immunoglobulina IgA1 o nieprawidłowej budowie, nie zawierająca w rejonie zawiasowym dołączanych w czasie glikozylacji cząsteczek galaktozy
GKS	Kortykosteroidy, glikokortykosteroidy
HAS	fr. <i>Haute Autorité de Santé</i> ; Francuska Agencja Oceny Technologii Medycznych
HR	ang. <i>hazard ratio</i> ; Hazard względny, współczynnik ryzyka, wskaźnik ryzyka
HTA	ang. <i>Health Technology Assessment</i> ; Ocena Technologii Medycznych
ICD-10	ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Health Related Problems 10th Revision</i> ; Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, wersja 10.
IgA	Immunoglobulina A
IgAN	Nefropatia IgA – nefropatia zależna od immunoglobuliny A
KIDGO	Kidney Disease: Improving Global Outcomes
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> ; Brytyjski Narodowy Instytut Zdrowia i Doskonałości Klinicznej
PBAC	ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> ; Australijski Komitet Doradztwa Korzyści Farmaceutycznych
PICO	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome</i> ; Populacja, interwencja, komparator, wyniki zdrowotne
PLN	Polski nowy złoty
PTN	Polskie Towarzystwo Nefrologiczne

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 Problemu Decyzyjnego (APD).



Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
QoL	ang. <i>quality of life</i> ; Jakość życia
RAS	ang. <i>renin-angiotensin system</i> ; Układ renina-angiotensyna
RK	Rada Konsultacyjna przy Agencji Oceny Technologii Medycznych
RP	Rada Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
SMC	ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i> ; Szkockie Agencja Oceny Technologii Medycznych
Technologia (interwencja) wnioskowana	Substancja czynna/ produkt leczniczy, który jest analizowany w ramach przeprowadzanej oceny w danym wskazaniu klinicznym (populacji docelowej)
UACR	Wskaźnik albumina/kreatynina w moczu
UPCR	Stosunek stężenia białka do kreatyniny w moczu
USG	Badanie ultrasonograficzne
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> ; Światowa Organizacja Zdrowia

STRESZCZENIE

CEL ANALIZY

Celem niniejszej analizy jest opis zagadnień kontekstu klinicznego zgodnie ze schematem PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*; populacja, interwencja, komparator, wynik zdrowotny) w odniesieniu do produktu leczniczego Kinpeygo® (budezonid, 4 mg, kapsułki twarde o zmodyfikowanym uwalnianiu) w leczeniu pierwotnej nefropatii zależnej od immunoglobuliny A (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 ≥ 3 miesiące; [1].

Niniejszy dokument został sporządzony w celu analizy możliwości objęcia finansowaniem ze środków publicznych produktu leczniczego Kinpeygo®, stosowanego w rozpatrywanym wskazaniu, w ramach proponowanego programu lekowego „LECZENIE PACJENTÓW Z PIERWOTNĄ NEFROPATIA IgA (ICD-10: N02.8)” [2].

PODSUMOWANIE SCHEMATU PICO

Schemat PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*; populacja, interwencja, komparator, wynik zdrowotny) określony w ramach niniejszej analizy problemu decyzyjnego 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 [2]; wnioskowane wskazanie jest tożsame ze wskazaniem zarejestrowanym [1];

(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) [1] [łącznie ze stosowaniem najlepszej opieki wspomagającej; BSC];

(C) komparator (interwencję alternatywną stosowaną w analizowanym wskazaniu), który stanowi najlepsza opieka wspomagająca (bez zastosowania budezonidu¹);

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

PODSUMOWANIE DOTYCZĄCE ASPEKTÓW KLINICZNO-EPIDEMIOLOGICZNYCH ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO

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 [3], [4], [5], [6].

Postęp i przebieg choroby jest 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 [5], [12], gdy wartość eGFR wynosi < 15 ml/min/1,73 m² [95].

¹ U niektórych, pacjentów BSC [oprócz stosowania blokerów układu renina-angiotensyna] może obejmować stosowanie ogólnoustrojowych GKS (stosowanie GKS wyklucza jednoczesne stosowanie wnioskowanej interwencji) lub dapagliflozyny (dapagliflozyna może być stosowana jednocześnie z wnioskowaną interwencją).

Rokowanie i jakość życia w nefropatii IgA

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 [56], o średnio 10 lat [24]. U około 25–30% pacjentów z IgAN rozwinię się niewydolność nerek w ciągu 20–25 lat od wystąpienia choroby [5]. 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) [21]. Ponadto u pacjentów z IgAN występuje wysokie ryzyko chorób współistniejących – w tym ryzyko wystąpienia choroby niedokrwiennej serca zwiększone o 86% w przyszłości [25]; wskaźnik śmiertelności jest w przybliżeniu dwukrotnie większy niż w populacji ogólnej [23]

Wykazano, że białkomocz przyspiesza postęp choroby nerek do schyłkowej niewydolności nerek wieloma drogami, w tym indukcją ekspresji chemokin kanalikowych i aktywacją dopełniacza [26]. Zmniejszenie białkomoczu o 30% u pacjentów z IgAN wiąże się z niższym o 50% ryzykiem schyłkowej niewydolności nerek, wydłużając medianę czasu do wystąpienia schyłkowej niewydolności nerek o 10,7 lat, z 12,4 do 23,1 lat [22].

Również niski poziom eGFR i spadek poziomu eGFR w czasie wiążą się ze zwiększonym ryzykiem progresji do schyłkowej niewydolności nerek i zwiększonym ryzykiem śmiertelności u pacjentów z IgAN [23], [31] i przewlekłą chorobą nerek. U pacjentów z przewlekłą chorobą nerek i eGFR <30 ml/min/1,73 m² ryzyko zgonu z jakiegokolwiek przyczyny jest o 314% zwiększone w porównaniu z pacjentami z prawidłowym eGFR [32].

IgAN ze względu na objawy, może mieć negatywny wpływ na jakość życia pacjentów zarówno w aspekcie fizycznym jak i psychicznym [11], [12], [19], [33] - zakłóca codzienne funkcjonowanie pacjentów, wiąże się z wieloma wyrzeczeniami, z koniecznością ograniczenia aktywności fizycznej, zmianą dotychczasowego trybu życia [36]. Szczególnie niekorzystny wpływ na jakość życia ma konieczność stosowania dializ u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek [36].

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.

Epidemiologia nefropatii IgA na świecie i w Polsce

IgAN 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) [15], [55], [41]. Roczna zapadalność na całym świecie wynosi co najmniej 2,5 na 100 000 osób [8], [37] a w Europie od 0,7 do 2,3 na 100 000 osób rocznie [33]; odsetek rozpoznań IgAN u dorosłych pacjentów poddawanych biopsji nerki waha się od 6,4% [39] do 27,3% [40].

Nie są dostępne szczegółowe dane dotyczące epidemiologii IgAN w Polsce. W przeglądzie systematycznym [41] 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 [41]. Spośród osób poddanych biopsji nerki w Polsce IgAN wykrywany jest u około 20% chorych [39], [42], [43]. 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” [56].

W celu oszacowania liczebności populacji docelowej oraz postępowania terapeutycznego u pacjentów z pierwotną IgAN w Polsce, przeprowadzono ankietę wśród 4 ekspertów w dziedzinie nefrologii [92]. W ramach badania ankietowego oszacowano, że:

Oszacowane współczynniki częstości występowania pozwalają na zaklasyfikowanie IgAN do **chorób rzadkich, zgodnie z definicją Komisji Europejskiej, według której choroby rzadkie charakteryzują się rozpowszechnieniem mniejszym niż 5 na 10 000 osób [52]**. Zgodnie z Uchwałą Rady Ministrów z dnia 24 sierpnia 2021 roku, w sprawie przyjęcia dokumentu „Plan dla Chorób Rzadkich”, pacjenci cierpiący **na rzadkie stany chorobowe powinni być uprawnieni do takiej samej jakości i dostępności do leczenia jak inni pacjenci. Choroby rzadkie stanowią poważny problem zdrowotny dla społeczeństwa i mają priorytetowe znaczenie w programach Unii Europejskiej dotyczących zdrowia i badań naukowych [53]**.

Metody leczenia nefropatii IgA i niezaspokojone potrzeby medyczne pacjentów z wnioskowanym wskazaniem

Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej polskimi i międzynarodowymi [5], [6], [51], podstawą postępowania w przypadku IgAN pozostaje wielokierunkowe zoptymalizowane leczenie wspomagające, w tym właściwa kontrola ciśnienia tętniczego, minimalizacja ryzyka sercowo-naczyniowego, prowadzenie zdrowego trybu życia (niskie spożycie sodu, niepalenie tytoniu, utrzymywanie prawidłowej masy ciała i odpowiednia aktywność fizyczna) [5], [6], [51]. Farmakologiczną blokadę układu renina-angiotensyna (RAS), z zastosowaniem inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACEi) lub inhibitorów receptora dla angiotensyny II (ARB) powinno się zastosować w przypadku białkomoczu $>0,5$ g/dobę niezależnie od wysokości ciśnienia tętniczego. W razie utrzymywania się białkomoczu o wartości 0,75–1 g/dobę pomimo stosowania zoptymalizowanego leczenia wspomagającego, co się wiąże z dużym ryzykiem postępującej utraty czynności nerek, żadna opcja terapeutyczna nie jest uznana za „złoty standard leczenia”. Można rozważyć leczenie glikokortykosteroidami (GKS) lub najlepiej udział w badaniach klinicznych nad nowymi lekami dotyczącymi terapii w tym wskazaniu [5], [6], [51]. Z uwagi na zastrzeżenia co do stosunku korzyści do ryzyka stosowania, GKS o ogólnoustrojowym działaniu należy stosować z dużą ostrożnością, w specyficznych sytuacjach klinicznych i u wybranych pacjentów. Inne terapie immunosupresyjne (np. azatiopryna, mykofenolan mofetylu) nie są zalecane w populacji nie-chirskiej [5], [6].

W związku z powyższym istnieje niezaspokojona potrzeba w populacji pacjentów z IgAN odnośnie opracowywania i wprowadzania do lecznictwa skutecznych **terapii dających możliwość zahamowania progresji przewlekłej choroby nerek przy jednoczesnym braku negatywnego wpływu na jakość życia i niskiej toksyczności ogólnoustrojowej**. Wczesne wdrożenie najskuteczniejszego dostępnego leczenia pozwoliłoby zmaksymalizować korzyści dla pacjenta a poprzez zapobieżenie lub odroczenie konieczności terapii nerkozastępczych, w tym dializ, **pozwoliłoby na zmniejszenie obciążenia ekonomicznego płatnika publicznego a także umożliwiłoby poprawę komfortu życia pacjenta i jego opiekunów**.

Patofizjologia pierwotnej nefropatii IgA jest związana z osią jelitowo-nerkową i odpowiedzią immunologiczną, zatem kluczowe jest wdrożenie terapii celowanej działającej miejscowo i ograniczającej ryzyko ogólnoustrojowych działań niepożądanych.

W najnowszej polskiej publikacji z 2023 roku [58] wskazano na korzyści kliniczne z 9-miesięcznego leczenia budezonidem w postaci o przedłużonym działaniu, stosowanym doustnie w dawce 16 mg/dobę u pacjentów z wysokim ryzykiem progresji choroby (w tym z wartością UPCr $>1,5$ g/g), zgodnie z zarejestrowanym przez Europejską Agencję ds. Leków (EMA) i Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA) wskazaniem. Podobnie w wytycznych *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KIDGO) [5]* i *Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego (PTN) [6]* wskazano na obiecujące wyniki badań II fazy z zastosowaniem budezonidu o przedłużonym uwalnianiu.

Interwencja wnioskowana

Interwencję wnioskowaną stanowi podanie budezonidu w postaci innowacyjnych kapsułek twardych o zmodyfikowanym uwalnianiu (produkt leczniczy Kinpeygo®) [1], 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 [1].

Wnioskowana interwencja posiada status leku sierocoego w leczeniu pierwotnej nefropatii IgA [55] i jak dotychczas (grudzień 2023) stanowi jedyną opcję terapeutyczną zarejestrowaną w Unii Europejskiej w leczeniu tego schorzenia.

Co istotne, produkt Kinpeygo® zawiera budezonid, który jest kortykosteroidem drugiej generacji, 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. Ponieważ budezonid uwalniany jest w jelicie krętym, gdzie występuje duże zagęszczenie kępek Peyera, **zakłada się, że jego działanie farmakologiczne będzie miejscowe** [1].

Dostępne dowody naukowe dla stosowania budezonidu w rozpatrywanej populacji stanowią 2 podwójnie zaślepienie badania randomizowane, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania budezonidu względem placebo w populacji pacjentów z pierwotną IgAN i przetrwałym białkomoczem, pomimo stosowania inhibitorów układu renina-angiotensyna (RAS) - NefIgArd [64], [93] i NEFIGAN [65]. W badaniach tych wykazano istotne statystycznie korzyści ze stosowania rozpatrywanej interwencji w postaci redukcji stosunku stężenia białka do kreatyniny w moczu (UPCR), wskaźnika albumina/kreatynina w moczu (UACR) oraz poprawy szacunkowego wskaźnika przesączania kłębuszkowego (eGFR), co wskazuje na poprawę czynności nerek. W rejestracyjnym badaniu III fazy o akronimie POSEIDON odnotowano, 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 również 15 miesięcy po zakończeniu terapii, tj. po 24 miesiącach od randomizacji;
- redukcją nasilenia albuminurii, ocenianej na podstawie stosunku stężenia albuminy do kreatyniny w moczu (UACR), po 9, 12 od randomizacji; efekt ten utrzymywał się również 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;
- redukcją rocznego spadku eGFR, co świadczy o wyhamowaniu progresji tego parametru [64], [93].

Terapia wnioskowaną interwencją była zasadniczo dobrze tolerowana, a działania niepożądane były zgodne ze znanym profilem bezpieczeństwa budezonidu [64], [65], [93].

Wybór komparatora dla budezonidu o zmodyfikowanym uwalnianiu w rozpatrywanym wskazaniu

Uwzględniając polską praktykę kliniczną, polskie i światowe wytyczne praktyki klinicznej, zarejestrowane wskazania oraz przeciwwskazania dla porównywanych opcji terapeutycznych, charakterystykę populacji docelowej, za odpowiednie komparatory do porównania z produktem leczniczym 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 wybrano najlepszą opiekę wspomagającą (BSC; ang. *best supportive care*) obejmującą przede wszystkim stosowanie inhibitorów RAS, zmianę stylu życia, dapagliflozyny, czy też u niektórych pacjentów stosowanie glikokortykosteroidów ogólnoustrojowych.

Rekomendacje finansowe dla budezonidu o zmodyfikowanym uwalnianiu we wnioskowanym wskazaniu

Jak dotychczas (grudzień 2023) jedynie brytyjska agencja NICE przeprowadziła ocenę zastosowania budezonidu w leczeniu pacjentów z IgAN, wydając pozytywną rekomendację w grudniu 2023 roku odnośnie jego finansowania zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem [85].

Podsumowując, stosowanie budezonidu w innowacyjnej postaci farmaceutycznej kapsułek twardych o zmodyfikowanym uwalnianiu, we wnioskowanej populacji chorych jest skuteczne klinicznie i bezpieczne, a

refundacja tej farmakoterapii stanowiłaby odpowiedź na niezaspokojone potrzeby medyczne w populacji pacjentów z nefropatią IgAN, z ryzykiem szybkiej progresji choroby, i UPCR $\geq 1,5$ g/gram, a więc w przypadku chorych, którzy aktualnie w Polsce mają utrudniony dostęp do skutecznego i bezpiecznego leczenia. Biorąc pod uwagę, że zapewnienie skutecznej i bezpiecznej farmakoterapii na jak najwcześniejszym etapie leczenia może potencjalnie prowadzić do największych długoterminowych korzyści dla pacjentów, refundacja terapii budezonidem o zmodyfikowanym uwalnianiu pozwoliłby na zahamowanie progresji przewlekłej choroby nerek.

1. CEL I METODY ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO (APD)

Celem niniejszej analizy jest opis zagadnień kontekstu klinicznego zgodnie ze schematem PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*; populacja, interwencja, komparator, wynik zdrowotny) w odniesieniu do produktu leczniczego Kinpeygo® (budezonid, 4 mg, 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 [1].

Niniejszy dokument został sporządzony w celu analizy możliwości objęcia finansowaniem ze środków publicznych produktu leczniczego Kinpeygo®, stosowanego w rozpatrywanym wskazaniu w ramach proponowanego programu lekowego „LECZENIE PACJENTÓW Z PIERWOTNĄ NEFROPATIA IgA (ICD-10: N02.8)” [2].

Analiza problemu decyzyjnego (APD) ma na celu określenie zakresu i kierunków działań analitycznych odpowiadających analizowanemu zagadnieniu. Umożliwi to wybór najbardziej odpowiednich komparatorów (interwencji alternatywnych stosowanych w analizowanym wskazaniu) do porównania klinicznego oraz farmakoekonomicznego w odniesieniu do stosowania budezonidu o zmodyfikowanym uwalnianiu, w analizowanym wskazaniu, jak również pozwoli określić najbardziej optymalny sposób refundacji w odniesieniu do finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Kinpeygo® (kapsułki twarde, o zmodyfikowanym uwalnianiu).

W analizie problemu decyzyjnego zostaną uwzględnione następujące aspekty:

- opis zagadnień kontekstu klinicznego uwzględniający przedstawienie analizowanej populacji i problemu zdrowotnego (w tym danych epidemiologicznych),
- przedstawienie zidentyfikowanych, aktualnych standardów postępowania klinicznego w analizowanym wskazaniu (ang. *practice guidelines*) w Polsce i na świecie,
- przedstawienie interwencji wnioskowanej (produkt leczniczy Kinpeygo®, budezonidu w postaci kapsułek twardych, o zmodyfikowanym uwalnianiu) z punktu widzenia farmakologicznego (mechanizm działania i efekty działania leku),
- wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać interwencję wnioskowaną w ramach oceny technologii medycznych,
- przedstawienie wyników zdrowotnych (punktów końcowych) rozpatrywanych w ramach analizy klinicznej,
- przedstawienie stanowisk Rady Konsultacyjnej, Rady Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji lub rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji dotyczących finansowania technologii wnioskowanej i komparatorów w analizowanym wskazaniu,

- przedstawienie rekomendacji finansowych wybranych światowych agencji HTA, dotyczących budezonidu w analizowanym wskazaniu.

2. ANALIZOWANA POPULACJA – PROBLEM ZDROWOTNY W KONTEKŚCIE KLINICZNYM

Produkt leczniczy Kinpeygo® (budezonid, kapsułki twarde o zmodyfikowanym uwalnianiu), zgodnie z danymi przedstawionymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego, jest wskazany w leczeniu pierwotnej nefropatii IgA 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 [1].

Podstawowe informacje dotyczące kryteriów włączenia i wykluczenia z leczenia budezonidem w ramach proponowanego przez Wnioskodawcę programu lekowego „LECZENIE PACJENTÓW Z PIERWOTNĄ NEFROPATIA IgA (ICD-10: N02.8)” [2] zostały przedstawione w tabeli poniżej [Tabela 1].

Tabela 1. Kryteria włączenia i kryteria wyłączenia z leczenia budezonidem chorych na pierwotną nefropatię IgA w ramach proponowanego przez Wnioskodawcę programu lekowego „LECZENIE PACJENTÓW Z PIERWOTNĄ NEFROPATIA IgA (ICD-10: N02.8)” [2].

Kryteria kwalifikacji
<p>Na wniosek lekarza prowadzącego kwalifikację pacjentów do programu dokonuje Zespół Koordynacyjny ds. Chorób Ultrazadkowych powoływany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia.</p> <p>Kryteria kwalifikacji:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) pacjenci z potwierdzoną biopsją pierwotną nefropatią IgA (IgAN): <ol style="list-style-type: none"> a) wiek 18 lat i powyżej; b) ryzyko szybkiej progresji choroby, utrzymujący się białkomocz (stosunek białka do kreatyniny w moczu [UPCR] wynoszący $\geq 1,5$ g/gram) pomimo zoptymalizowanego leczenia nefroprotekcijnego tj. maksymalnej tolerowanej lub maksymalnej dozwolonej dawki inhibitora konwertazy angiotensyny (ACEI) lub antagonisty receptora angiotensyny (ARB) przez ≥ 3 miesiące; c) eGFR ≥ 35 ml/min/1,73 m²; d) brak przeciwwskazań do rozpoczęcia terapii, określonych w aktualnym ChPL. <p>Wszystkie powyższe kryteria powinny być spełnione łącznie.</p> <p>Do programu kwalifikowani są również pacjenci wymagający kontynuacji leczenia budezonidem, a ich dotychczasowe leczenie budezonidem było finansowane w inny sposób niż program lekowy, pod warunkiem, że przed rozpoczęciem leczenia spełniali kryteria włączenia do programu.</p> <p>Do programu może zostać ponownie zakwalifikowany, za zgodą Zespołu Koordynacyjnego ds. Chorób Ultrazadkowych pacjent, u którego nastąpiła wznowa objawów choroby IgAN po zakończonym wcześniej pełnym cyklu leczenia w ramach programu lub innego sposobu finansowania, o ile wcześniejsze leczenie było skuteczne i są spełnione kryteria włączenia.</p>
Określenie czasu leczenia w programie
<ol style="list-style-type: none"> a) leczenie finansowane w ramach programu trwa zgodnie ze schematem dawkowania leku w programie; b) w przypadkach uzasadnionych klinicznie, leczenie może zostać przerwane przez lekarza prowadzącego, za zgodą Zespołu Koordynacyjnego ds. Chorób Ultrazadkowych. <p>Po ustąpieniu przyczyn przerwania leczenia w programie, możliwe jest wznowienie udziału w programie celem dokończenia leczenia, za zgodą Zespołu Koordynacyjnego ds. Chorób Ultrazadkowych, jeżeli przewiduje się uzyskanie korzyści klinicznych przez pacjenta.</p>

Kryteria wyłączenia z programu

- a) wystąpienie nadwrażliwości na budezonid lub na którąkolwiek substancję pomocniczą;
- b) ciężkie zaburzenia czynności wątroby (stopień C według klasyfikacji Childa-Pugha);
- c) wystąpienie ciężkich działań niepożądanych związanych z leczeniem, wymagających przerwania terapii w ocenie lekarza prowadzącego lub wystąpienie określonych w aktualnym ChPL przeciwwskazań do leczenia;
- d) ciąża lub karmienie piersią, chyba że istnieją przekonujące powody uzasadniające stosowanie leku (ChPL).

Schemat dawkowania leków w programie

Dawkowanie budezonidu w postaci kapsułek twardych o zmodyfikowanym uwalnianiu odbywa się zgodnie z informacjami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego, aktualnej na dzień wydania decyzji refundacyjnej.

ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego.

Wnioskowane wskazanie dla budezonidu o zmodyfikowanym uwalnianiu [2] obejmuje dorosłych pacjentów z potwierdzoną biopsją pierwotną IgAN, z ryzykiem szybkiej progresji choroby, przetrwałym białkomoczem (wskaźnik białko/kreatynina w moczu [UPCR] wynoszący $\geq 1,5$ g/gram) z eGFR od 35 do 90 ml/min na $1,73$ m², pomimo zoptymalizowanej opieki podtrzymującej tj. maksymalnej tolerowanej lub maksymalnej dozwolonej dawkę inhibitora konwertazy angiotensyny (ACEi) lub antagonisty receptora angiotensyny (ARB) przez co najmniej 3 miesiące. Pomimo że w zarejestrowanym wskazaniu nie ma informacji o konieczności stosowania opieki podtrzymującej, to zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej [5], [6], [51] i stanowiskiem ekspertów [56], wszyscy pacjenci w Polsce ją standardowo otrzymują, zatem wnioskowane wskazanie jest zbieżne z zarejestrowanym wskazaniem [1].

2.1. OPIS PROBLEMU ZDROWOTNEGO – DEFINICJA

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 [3], [4], [5], [6], aktywujących układ dopełniacza, prozapalne cytokiny, chemokiny. Dochodzi do namnażania się komórek mezangium, a w dalszej konsekwencji toczącego się procesu zapalnego do zwapnienia kłębuszków i włóknienia tkanki śródmiąższowej nerek [4].

Postęp i przebieg choroby jest ogólnie definiowany na podstawie uszkodzenia nerek na podstawie szacowanego wskaźnika filtracji kłębuszkowej (eGFR), który jest kluczowym parametrem do oceny funkcji nerek. Prawidłowy poziom eGFR wynosi ≥ 90 ml/min/ $1,73$ m² chociaż jego wartość zmniejsza się wraz z wiekiem. Progresja IgAN może prowadzić do niewydolności nerek, w tym schyłkowej niewydolności nerek - przewlekłej choroby nerek w stopniu 5, wymagającej terapii nerkozastępczej w postaci przeszczepu nerki lub przewlekłej dializy [5], [12], gdy wartość eGFR wynosi < 15 ml/min/ $1,73$ m² [95].

Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, wersja 10 (ang. *International Statistical Classification of Diseases and Health Related Problems 10th Revision*; ICD-10) klasyfikuje IgAN kodem ICD-10 N02.8, który obejmuje nawracający i uporczywy krwimocz (inne) [14].

2.2. ETIOLOGIA I PATOGENEZA NEFROPATII IgA – INFORMACJE OGÓLNE

Przyczyny wystąpienia nefropatii IgA nie zostały do końca wyjaśnione; szacuje się, że w 10% przypadków choroba występuje rodzinnie a w 90% przypadków przyczyna choroby nie jest znana [13].

Nefropatia IgA jest chorobą o podłożu autoimmunologicznym, związaną z upośledzoną galaktozylacją regionu zawiasowego IgA1. W surowicy krwi pacjentów występują podwyższone ilości niedogalaktyzowanej IgA1 (Gd-IgA1) przeciwko, której powstają autoprzeciwciała w klasie IgA i IgG, które tworzą z nią kompleksy immunologiczne odkładające się w mezangium kłębuszków nerkowym [4].

Szczegółowe omówienie etiologii i patogenez IgAN zostały przedstawione w aneksie w rozdziale 9.1.

2.3. OBJAWY, PRZEBIEG I DIAGNOSTYKA NEFROPATII IgA – PODSTAWOWE INFORMACJE

Zazwyczaj IgAN przebiega bezobjawowo i ma powolny przebieg, ale u niektórych chorych może być stanem zagrażającym życiu, przewlekłe wyniszczającym z powodu postępującej utraty funkcji nerek, co skutkuje obniżeniem jakości życia i skróceniem oczekiwanej długości życia [15].

Bezobjawowa hematuria (krwimocz, krwinkomocz) z niewielkim białkomoczem (na ogół <0,5 g/dobę), jest zwykle wykrywany podczas badania moczu z powodu innych wskazań lub w ramach np. badań okresowych stanu zdrowia w pracy. Z czasem dochodzi do wolno postępującego zmniejszania eGFR, co daje obraz postępującej przewlekłej choroby nerek.

Do rzadszych objawów klinicznych IgAN zalicza się:

- nawracający krwimocz makroskopowy, towarzyszący zwłaszcza wirusowemu lub bakteryjnemu zakażeniu górnych dróg oddechowych bądź innemu zakażeniu; może trwać od kilku godzin do kilku dni. Jest to klasyczna manifestacja nefropatii IgA, jednak występuje tylko u 10–15% chorych, głównie młodych (<40 lat);
- zespół nercycowy wywołany nadmierną nieskompensowaną utratą białka z moczem. Stan ten nazywa się białkomoczem, a w przypadku zespołu nercycowego przekracza on 3,5 g/dobę lub 50 mg/kg masy ciała/dobę. Do objawów choroby należą obok białkomoczu hipalbuminemia, lipiduria, hiperlipidemia, obrzęki i przesięki do jam ciała;

- zespół nefrytyczny z szybkim pogarszaniem się czynności nerek (gwałtownie postępujące kłębuszkowe zapalenie nerek), spowodowany zewnątrzwołściakowym rozplemowym kłębuszkowym zapaleniem nerek (>50% kłębuszków z obecnością półksiężyców) [16], [56].

Progresja IgAN może prowadzić u do 50% pacjentów do schyłkowej niewydolności nerek [15], wymagającej terapii nerkozastępczej w postaci przeszczepu nerki lub przewlekłej dializy; gdy szacowany wskaźnik przesączania kłębuszkowego (eGFR) wynosi <15 ml/min/1,73 m². Niemniej jednak w przeszczepionej nerce może dochodzić do nawrotu choroby [4], [18], [18].

Schyłkowa niewydolność nerek objawia się szeroką gamą objawów. Ból występuje szczególnie często i może mieć podłoże zarówno nerkowe, jak i inne. Zgłaszane rodzaje bólu w schyłkowej niewydolności nerek obejmują ból mięśniowo-szkieletowy, ból związany z dializami, neuropatię obwodową i chorobę naczyń obwodowych [11], [12].

Do podstawowych badań wykorzystywanych w diagnostyce IgAN zalicza się:

- badanie moczu, w kierunku krwinkomoczu i białkomoczu, w tym badanie osadu moczu i badanie dobowego wydalania białka;
- biopsja z badaniem histopatologicznym nerki;
- badanie fizykalne obejmujące sprawdzenie ciśnienia krwi i poszukiwanie oznak zaburzenia czynności nerek, takich jak obrzęk, wodobrzusze i trzeszczenie podstawy płuc;

Rozpoznanie ustala się na podstawie badania immunofluorescencyjnego lub immunohistochemicznego wycinka nerki [56].

Szczegółowe informacje dotyczące objawów, przebiegu i diagnostyki IgAN przedstawiono w aneksie, w rozdziałach 9.2 i 9.3.

2.4. ROKOWANIE W NEFROPATII IgA

Nefropatia IgA jest stanem zagrażającym życiu, który prowadzi do przewlekłego osłabienia z powodu postępującej utraty funkcji nerek, skutkującej obniżeniem jakości życia i skróceniem oczekiwanej długości życia [56].

Czynniki ryzyka progresji IgAN

Do czynników klinicznych ryzyka progresji IgAN zalicza się:

- wiek;
- nadciśnienie tętnicze;
- zespół metaboliczny;

- otyłość;
- palenie papierosów;
- białkomocz $>1,0$ g/d ($>0,5$ g//dobę);
- upośledzoną funkcję nerek w momencie rozpoznania;
- nieobecność krwimoczu lub stały krwinkomocz [4].

Wiele badań wskazuje, że dane kliniczne (białkomocz, ciśnienie tętnicze) uzyskane z co najmniej dwuletniej obserwacji pozwalają dokładnie określić rokowanie w IgAN [4].

Istotnym czynnikiem rokowniczym jest obraz morfologiczny wycinka nerki. W opublikowanej w 2009 roku oxfordzkiej klasyfikacji IgAN wykazano, że czynnikami prognostycznym niezależnymi od cech klinicznych w momencie rozpoznania lub dalszej obserwacji są cztery zmiany morfologiczne (MEST): zwiększenie komórkowości mezangium (M), zwiększenie komórkowości kapilar kłębuszkowych (E), segmentalne twardnienie kłębuszków (S), włóknienie zrębu i zanik cewek (T). Najsilniejszym elementem źle rokującym było włóknienie zrębu i zanik cewek (T), następnie S i M.

Białkomocz i obniżenie wskaźnika filtracji kłębuszkowej (eGFR) jako predyktory progresji do schyłkowej niewydolności nerek i śmierci u pacjentów z IgAN [3], [4], [5]

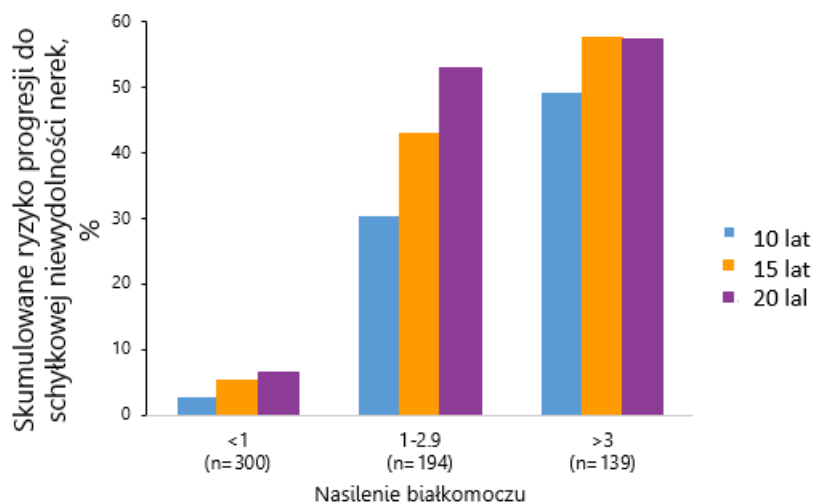
W opublikowanej literaturze donoszono o silnym i spójnym związku między poziomem i czasem trwania białkomoczu a utratą czynności nerek u pacjentów z IgAN [30]. Wykazano, że białkomocz przyspiesza postęp choroby nerek do schyłkowej niewydolności nerek wieloma drogami, w tym indukcją ekspresji chemokin kanalikowych i aktywacją dopełniacza [26]. Duże retrospektywne, wielośrodkowe badanie (13 krajów europejskich) z udziałem 1147 leczonych pacjentów z IgAN (VALIGA) wykazało, że białkomocz uśredniony w czasie ma wartość predykcyjną dla 5- i 10-letniego przeżycia nerek. W szczególności białkomocz $<0,5$ g na dobę był istotnie powiązany z lepszymi wynikami leczenia nerek w porównaniu z białkomoczem wynoszącym 0,5–0,9 g/dobę ($p<0,0001$) [29].

Zmniejszenie białkomoczu o 30% u pacjentów z IgAN wiąże się z niższym o 50% ryzykiem schyłkowej niewydolności nerek, wydłużając medianę czasu do wystąpienia schyłkowej niewydolności nerek o 10,7 lat, z 12,4 do 23,1 lat [22].

Niski poziom eGFR i spadek poziomu eGFR w czasie również wiążą się ze zwiększonym ryzykiem progresji do schyłkowej niewydolności nerek i zwiększonym ryzykiem śmiertelności u pacjentów z IgAN [23], [31] i przewlekłą chorobą nerek. U pacjentów z przewlekłą chorobą nerek i eGFR <30 ml/min/1,73 m² ryzyko zgonu z jakiegokolwiek przyczyny jest o 314% zwiększone w porównaniu z pacjentami z prawidłowym eGFR [32].

Retrospektywne badanie z udziałem 633 pacjentów z IgAN (wykorzystujące dane z Norweskiego Rejestru Biopsji Nerek z lat 1988–2004) wykazało, że wyższe poziomy białkomoczu były związane ze

zwiększonym skumulowanym 10-, 15- i 20-letnim ryzykiem progresji do schyłkowej niewydolności nerek [23].



Rysunek 1. Skumulowane ryzyko progresji do schyłkowej niewydolności nerek (ESRD) na podstawie poziomu białkomoczu podczas biopsji u pacjentów z IgAN, na podstawie badania norweskiego [23].

Progresja choroby

U około 25–30% pacjentów z IgAN rozwinię się niewydolność nerek w ciągu 20–25 lat od wystąpienia choroby [5]. 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) [21].

U pacjentów z IgAN średnia długość życia ulega skróceniu o średnio 10 lat [24], występuje wysokie ryzyko chorób współistniejących – w tym ryzyko wystąpienia choroby niedokrwiennej serca zwiększone o 86% w przyszłości [25] – a wskaźnik śmiertelności jest w przybliżeniu dwukrotnie większy niż w populacji ogólnej [23].

Podsumowując, powyższe dane wskazują, progresja IgAN może mieć bardzo poważne konsekwencje, tj. prowadzić do niewydolności nerek i zwiększać ryzyko przedwczesnego zgonu. Wprowadzenie nowoczesnych farmakoterapii redukujących nasilenie białkomoczu i hamujących obniżenie eGFR może wpłynąć na poprawę rokowania pacjentów, zatem niezwykle ważne jest szybkie wdrażanie skutecznych metod leczenia i ciągłe udoskonalanie postępowania terapeutycznego.

2.5. JAKOŚĆ ŻYCIA CHORYCH Z NEFROPATIA IGA

IgAN ze względu na objawy, może mieć negatywny wpływ na jakość życia pacjentów zarówno w aspekcie fizycznym jak i psychicznym [11], [12], [19], [33].

W badaniach oceniających jakość życia związaną ze zdrowiem (HRQoL) u pacjentów z IgAN najczęściej zgłaszanymi objawami były ból i zmęczenie, a pacjenci konsekwentnie uznawali czynność nerek i śmiertelność za najważniejsze wyniki leczenia. Pacjenci z glomerulopatią zgłaszali gorszy stan psychiczny niż osoby zdrowe lub pacjenci poddawani hemodializie; białkomocz był istotnie powiązany z gorszą HRQoL i depresją [33].

Pacjenci i opiekunowie doświadczają także cierpienia emocjonalnego spowodowanego brakiem poradnictwa lub szczegółowych informacji na temat IgAN. Pacjenci odczuwali lęk, depresję, strach przed progresją do schyłkowej niewydolności nerek, koniecznością dializy lub przeszczepu oraz ryzykiem nawrotu IgAN po transplantacji [33]. Przewlekła choroba nerek w przebiegu IgAN dodatkowo zakłóca codzienne funkcjonowanie pacjentów, wiąże się z wieloma wyrzeczeniami, z koniecznością ograniczenia aktywności fizycznej, zmianą dotychczasowego trybu życia [36].

U pacjentów z progresją IgAN, z ostrą i przewlekłą chorobą nerek w zaawansowanym stadium, konieczne jest wykonywanie dializoterapii. Pacjenci dializowani zmuszeni są do spędzania wielu godzin tygodniowo na zabiegu, a wielu z nich żyje w oczekiwaniu na przeszczep nerki, który pozwoliłby na normalne funkcjonowanie. Leczenie nerkozastępcze nie jest komfortowe i wpływa na jakość życia w wielu aspektach, zarówno fizycznym, jak i środowiskowym czy socjalnym [36]. Stosowanie dializ wiąże się z wieloma dokuczliwymi działaniami niepożądanymi, pojawiającymi się w trakcie i po zabiegu, w tym: wahaniami ciśnienia tętniczego, bólem głowy, świądem skóry, ogólnym osłabieniem, bólem. Ponadto pacjenci borykają się z trudnościami w chodzeniu oraz odczuwają zaniepokojenie wyglądem kończyny z przetoką naczyniową oraz obrzękami. Pacjenci jako szczególnie uciążliwy problem wskazują trudności ze snem, ograniczenia dietetyczne – głównie płynowe, ograniczenia czasowe, a także zupełne lub częściowe wyczerpanie fizycznie [35]. Długość okresu dializoterapii ma zasadniczy wpływ na funkcjonowanie pacjentów w sferze fizycznej i społecznej a jakość życia ulega obniżeniu wraz ze wzrostem liczby lat trwającego leczenia. U osób dializowanych przez długi okres czasu, występowało znużenie, zmęczenie psychiczne oraz pogorszenie funkcjonowania poznawczego, co przekładało się na coraz niższe wskaźniki zadowolenia i oceny jakości życia [36].

Obecność chorób współistniejących może być kolejnym czynnikiem ryzyka związanym z upośledzoną HRQoL u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek. Fraser i wsp. (2020) podali, że większa liczba chorób współistniejących była związana z niższą jakością życia [34].

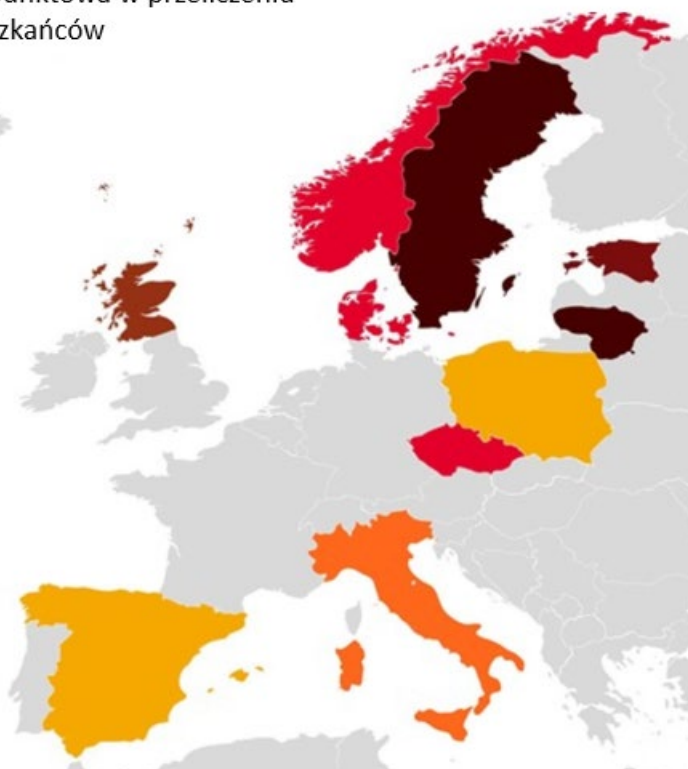
Podsumowując, pacjenci z IgAN doświadczają obniżenia jakości życia, które jest szczególnie znaczne u osób z progresją choroby do schyłkowej niewydolności nerek, wymagającej dializ. Istotne jest zatem poszukiwanie terapii o wyższej skuteczności i akceptowalnym profilu bezpieczeństwa w odniesieniu do obecnie stosowanych leków a także nie wpływających na obniżenie jakości życia chorych.

2.6. EPIDEMIOLOGIA NEFROPATII IgA I OBCIĄŻENIE CHOROBA

2.6.1. EPIDEMIOLOGIA NEFROPATII IgA NA ŚWIECIE

IgAN jest chorobą sierocą, która według szacunków 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) [15], [55], [41]. Chorobowość punktowa oszacowana na podstawie danych z rejestrów biopsji nerek różni się w zależności od kraju europejskiego i waha się od 1 do 6 osób na 10 000 mieszkańców [41].

Chorobowość punktowa w przeliczeniu na 10 000 mieszkańców



Rysunek 2. Geograficzne zróżnicowanie częstości występowania IgAN w Europie na podstawie danych z krajowych rejestrów biopsji nerek u pacjentów w każdym wieku [41].

Roczna zapadalność na całym świecie wynosi co najmniej 2,5 na 100 000 osób [8], [37] a w Europie od 0,7 do 2,3 na 100 000 osób rocznie [33]. W Europie odsetek rozpoznań IgAN u dorosłych pacjentów poddawanych biopsji nerki waha się od 6,4% [39] do 27,3% [40]. Częstość rozpoznawania IgAN w poszczególnych krajach jest bardzo zróżnicowana [37] prawdopodobnie ze względu na różnice w praktykach w zakresie badań przesiewowych i biopsji w poszczególnych krajach [38], [33].

Istnieją zauważalne różnice w częstości występowania choroby w zależności od płci, z wyraźną przewagą mężczyzn w populacji kaukaskiej w porównaniu z podobną częstością występowania wśród mężczyzn i kobiet w Azji [56].

2.6.2. EPIDEMIOLOGIA NEFROPATII IgA W POLSCE

Nie są dostępne szczegółowe informacje na temat epidemiologii IgAN w Polsce. W opublikowanym niedawno przeglądzie systematycznym [41] 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 (obliczenia oparto na danych z rejestrów biopsji nerek) [41].

W poniższej tabeli przedstawiono dane odnoszące się do epidemiologii IgAN w Polsce, na podstawie dostępnych badań pierwotnych.

Tabela 2. Epidemiologia nefropatii IgA w Polsce, na podstawie dostępnych badań pierwotnych.

Badanie	Projekt badania	Lata objęte badaniem	Populacja	Częstość diagnozowania IgAN u pacjentów poddawanych biopsji nerki	Częstość diagnozowania IgAN u pacjentów z glomerulopatią
Perkowska-Ptasinska, 2017 [39]	Retrospektywne, rejestr	Od 2009 do 2014	Dorośli poddawani biopsji nerek	20,0%	20,0%
Perkowska-Ptasinska, 2016 [42]	Retrospektywne, wieloośrodkowe	Od 2009 do 2014	Osoby w podeszłym wieku (≥ 65 lat) z chorobą nerek	18–64 lat: 27,3% ≥ 65 lat: 9,4%	-
Olewicz-Gawlik, 2016 [43]	Retrospektywne, jednoośrodkowe	Od 2009 do 2012	Dorośli z pierwotną glomerulopatią	18,9%	18–40 lat: 45%; 40–60 lat: 25%; >60 lat: 20%

W najnowszym i największym badaniu Perkowska-Ptasińska 2017 [39] oceniono biopsje nerek wykonywane ze średnią częstotliwością na poziomie 40 procedur na milion mieszkańców, na rok. Zaobserwowano istotny wzrost liczby przeprowadzanych biopsji nerek między 2009 a 2014 rokiem, a spośród osób poddanych biopsji nerki, IgAN wykryto u około 20% chorych.

W odnalezionym badaniu przekrojowym z Polski (badanie jednośrodkowe Konieczny 2021 [44]) ustalono, że 65% pacjentów z IgAN stosuje leki z grupy inhibitorów konwertazy angiotensyny, a 22,5% – steroidy.

W populacji pacjentów z IgAN tylko część pacjentów z UPCR $\geq 0,8$ g/g i/lub proteinurią ≥ 1 g/d spełnia dodatkowe kryterium zastosowania wnioskowanej interwencji, czyli budezonidu - 36,7% pacjentów włączonych do fazy A badania klinicznego Nef-301 miało UPCR $\geq 1,5$ g/g [15].

Zdaniem Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie nefrologii, prof. dr hab. n. med. Magdaleny Joanny Durlik, w oparciu o wyniki badania Perkowska-Ptasińska 2017 [39] „*rocznie można się spodziewać* [redacted] a kryteria stosowania Kinpeygo® spełnia [redacted].

W celu oszacowania liczebności populacji docelowej oraz postępowania terapeutycznego u pacjentów z pierwotną IgAN w Polsce, przeprowadzono ankietę wśród 4 ekspertów w dziedzinie nefrologii [92]. Ekspertki oszacowały, że:

Dokładne obliczenia dotyczące liczebności populacji docelowej z uwzględnieniem najbardziej wiarygodnych źródeł danych zostaną przedstawione w Analizie Wpływu na Budżet Płatnika (BIA).

Nefropatia IgA jako choroba rzadka

Oszacowane współczynniki częstości występowania pozwalają na zaklasyfikowanie IgAN do **chorób rzadkich, zgodnie z definicją Komisji Europejskiej, według której choroby rzadkie charakteryzują się rozpowszechnieniem mniejszym niż 5 na 10 000 osób [52].**

Zgodnie z Uchwałą Rady Ministrów z dnia 24 sierpnia 2021 roku, w sprawie przyjęcia dokumentu „Plan dla Chorób Rzadkich”, pacjenci cierpiący **na rzadkie stany chorobowe powinni być uprawnieni do takiej samej jakości i dostępności do leczenia jak inni pacjenci. Choroby rzadkie stanowią poważny problem zdrowotny dla społeczeństwa i mają priorytetowe znaczenie w programach Unii Europejskiej dotyczących zdrowia i badań naukowych [53].**

2.6.3. OBCIĄŻENIE SPOŁECZNE I EKONOMICZNE CHOROBA

Nie znaleziono żadnych publikacji omawiających konkretnie obciążenie ekonomiczne IgAN w populacji polskiej, dlatego przedstawiono informacje dotyczące ogólnie obciążenia ekonomicznego i społecznego przewlekłą chorobą nerek, która jest konsekwencją IgAN.

Przewlekła choroba nerek, jak każde schorzenie generuje koszty:

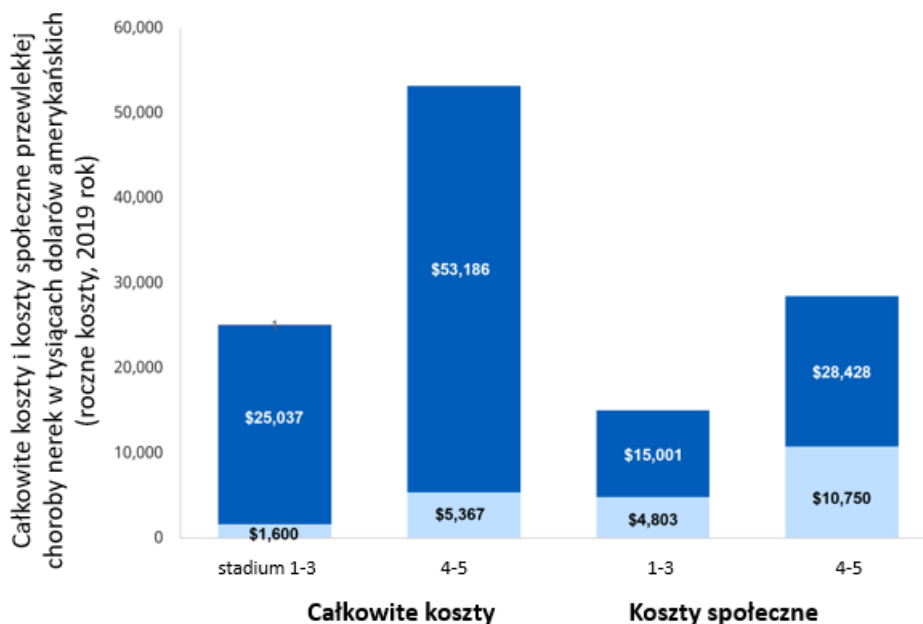
- bezpośrednio, czyli wydatki związane z chorobą i stosowanym leczeniem, w skład których wchodzi koszty opieki medycznej, diagnostyki i monitorowania chorych, terapii, koszty hospitalizacji i leczenia powikłań;
- pośrednio, czyli zasoby utracone w związku z chorobą i jej konsekwencjami – w tym utrata produktywności, niezdolność do wykonywania pracy czy przedwczesne opuszczenie rynku pracy;
- niewymierne, takie jak utrata czasu wolnego, obniżenie jakości życia, ból, cierpienie [46], [47].

Koszty leczenia chorych na przewlekłą chorobę nerek jak również powikłań tego stanu związane są z koniecznością stosowania terapii (w tym terapii farmakologicznych, zabiegów medycznych i odpowiedniej diety), kontroli lekarskich, hospitalizacji, czy ograniczeniem aktywności zawodowej. Przewlekła choroba nerek stanowi obciążenie nie tylko dla pacjentów, a także dla ich rodzin/opiekunów, a leczenie i odpowiednia kontrola choroby są konieczne do końca życia [47].

W raporcie „Dostęp do świadczeń nefrologicznych w Polsce” oszacowano, że średnie wydatki na leczenie chorych na przewlekłą chorobę nerek w 2017 roku, w przeliczeniu na jednego pacjenta wynosiły:

- na świadczenia odrębnie kontraktowane - około 6 tys. PLN;
- na lecznictwo zamknięte - około 1 tys. PLN;
- na ambulatoryjną opiekę specjalistyczną - 79 PLN [47].

Wyniki przeglądu systematycznego przeprowadzonego przez Elshahat i wsp. (2020), obejmującego 37 badań w Europie, Ameryce Północnej i Australii wskazują, że progresja od stadiów 1–2 przewlekłej choroby nerek do stadiów 3a–3b wiąże się z 1,1–1,7-krotnym wzrostem średnich rocznych kosztów w przeliczeniu na pacjenta, a przejście ze stadium 3 do stadiów 4–5 wiązało się ze wzrostem kosztów o 1,3–4,2 [45].



Rysunek 3. Całkowite koszty dla systemu opieki zdrowotnej i koszty społeczne w przewlekłej chorobie nerek w stadiach 1–3 i 4–5., oszacowane na podstawie systematycznego przeglądu literatury obejmującego 37 badań przeprowadzonych w Europie, Ameryce Północnej i Australii. Wszystkie koszty przedstawiono w dolarach amerykańskich (2019 rok). Kolor ciemnoniebieski oznacza górny limit kosztów, a jasnoniebieski oznacza dolny limit kosztów [45].

Zarówno dane polskie i doświadczenia zagraniczne wskazują, że najbardziej kosztochłonnym leczeniem jest dializoterapia. Roczny średni koszt dializoterapii jednego chorego w ramach świadczenia odrębnie kontraktowanego wyniósł w 2017 roku niemal 44 tys. PLN - przy czym był to koszt uśredniony, w którym część chorych nie stosowała dializoterapii przez cały rok [47].

Postęp przewlekłej choroby nerek skutkuje systematycznym spadkiem wydolności fizycznej u pacjentów z tą chorobą. W ogólnopolskim badaniu ankietowym wśród pacjentów z rozpoznaną przewlekłą chorobą nerek wykazano, że ze wzrostem stadium choroby spada liczba osób deklarujących możliwość pracy w pełnym wymiarze godzin (z 22% do 4,8%), natomiast zwiększeniu ulega odsetek chorych deklarujących konieczność porzucenia pracy zawodowej. W grupie chorych w 5 stadium przewlekłej niewydolności nerek (czyli schyłkową niewydolnością nerek) w trakcie dializy odsetek osób na zasiłku/rencie wzrasta o ponad połowę w porównaniu do okresu przeddializacyjnego [48].

Możliwość terapii przewlekłej choroby w jej mniej zaawansowanych stadiach i wdrożenie odpowiednich działań nefroprotektcyjnych może znacząco obniżyć koszty leczenia tej choroby i jej powikłań, a także może pozwolić utrzymać aktywność zawodową chorych [47], [48].

Podsumowując, przewlekła choroba nerek będąca następstwem progresji IgAN, generuje wysokie obciążenie zarówno społeczne i ekonomiczne, wynikające z ryzyka przedwczesnego zgonu, niezdolności do pracy a także z wysokich kosztów terapii. Szczególnie wysokie koszty odnotowywane są u pacjentów wymagających dializ, dlatego istotne jest wdrażanie odpowiedniego leczenia od jak najwcześniejszych stadiów przewlekłej choroby nerek, w celu przeciwdziałania lub maksymalnego opóźnienia progresji choroby.

2.7. METODY LECZENIA NEFROPATII IgA

Nadciśnienie i białkomocz są głównymi czynnikami ryzyka progresji IgAN do schyłkowej niewydolności nerek. Dlatego celem leczenia IgAN jest kontrola ciśnienia krwi i zmniejszenie białkomoczu w celu spowolnienia tempa pogorszenia się czynności nerek w przypadku IgAN [5], zapobieganie lub opóźnianie dializy i /lub poprawa ryzyka sercowo-naczyniowego.

W tabeli poniżej omówiono zidentyfikowane wytyczne praktyki klinicznej dotyczące leczenia nefropatii IgA – międzynarodowe wytyczne **Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KIDGO) z 2021 [5]**, **japońskie wytyczne z 2020 roku [51]** oraz **wytyczne Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego z 2020 [6]**.

Tabela 3. Zestawienie wytycznych praktyki klinicznej (polskich i światowych) dotyczących leczenia pierwotnej nefropatii IgA (stan na grudzień 2023).

Zalecane leki/ substancje	Organizacja i rok wydania wytycznych		
	Międzynarodowe wytyczne Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KIDGO) 2021 [5]	Polskie Towarzystwo Nefrologiczne 2020 [6]	Japońskie wytyczne Committee of Clinical Practical Guideline for IgA Nephropathy 2020 [51]
Inhibitory konwertazy angiotensyny (ACEI) lub inhibitory receptora dla angiotensyny II (ARB)	Rekomendowane (1B)* Rekomendowane dla wszystkich pacjentów z proteinurią >0,5 g/dobę, niezależnie od obecności lub nie nadciśnienia tętniczego	Rekomendowane Jeśli występuje białkomocz >0,5 g/d lekiem pierwszego wyboru powinien być ACEi lub ARB (ale nie oba razem). Wszyscy pacjenci z białkomoczem >0,5 g/dobę powinni otrzymywać ACEi lub ARB bez względu na obecność lub nie nadciśnienia tętniczego. U normotensyjnych pacjentów włączać blokadę RAS stopniowo zwiększając dawki do maksymalnej tolerowanej.	Rekomendowane (1B)* Blokery RAS hamują postęp do schyłkowej niewydolności nerek (ESKD), zapobiegają pogorszeniu się czynności nerek i zmniejszają zawartość białka w moczu; dlatego zaleca się ich stosowanie.
Glikokortykosteroidy	Rekomendowane/ sugerowane (2B)* Sugeruje się, aby rozważyć 6-miesięczną kurację glikokortykosteroidami u pacjentów, u których pomimo maksymalnego leczenia podtrzymującego pozostaje wysokie ryzyko progresji przewlekłej choroby nerek (CDK). Istotne ryzyko toksyczności związanej z leczeniem należy omówić z pacjentami, zwłaszcza z tymi, którzy mają eGFR <50 ml/min na 1,73 m ² .	Rekomendowane/ sugerowane Do rozważenie u pacjentów w wysokim ryzykiem progresji choroby Przy eGFR > 30 ml/min, po dokonaniu bilansu zagrożeń i korzyści. Przy eGFR <30 ml/min GKS nie są zalecane	Rekomendowane (1B)* Kortykosteroidy skutecznie hamują pogorszenie czynności nerek białkomocz u pacjentów z ze stężeniem białka w moczu ≥1,0 g/dobę i przewlekłą chorobą nerek w stadium G1–G2.
Leki przeciwplytkowe	Nierekomendowane Brak udowodnionej skuteczności	Nierekomendowane	Trudno wyciągnąć pewne wnioski

Zalecane leki/ substancje	Organizacja i rok wydania wytycznych		
	Międzynarodowe wytyczne Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KIDGO) 2021 [5]	Polskie Towarzystwo Nefrologiczne 2020 [6]	Japońskie wytyczne Committee of Clinical Practical Guideline for IgA Nephropathy 2020 [51]
Antykoagulanty	Nierekomendowane Brak udowodnionej skuteczności	Nierekomendowane	-
Azatiopryna	Nierekomendowana Brak udowodnionej skuteczności zarówno podczas stosowania w monoterapii lub w skojarzeniu z glikokortykosteroidami	Nierekomendowane	Leki immunosupresyjne należy rozważyć, jeśli nie można zastosować kortykosteroidów ze względu na skutki uboczne lub w przypadku stosowania kortykosteroidów
Cyklofosfamid	Nierekomendowany Za wyjątkiem szybkiej progresji IgAN	Nierekomendowane (poza gwałtownie postępującą nefropatią)	
Inhibitory kalcyneuyny	Nierekomendowane Brak udowodnionej skuteczności	Nierekomendowane	
Rytuksymab	Nierekomendowany Brak udowodnionej skuteczności	-	-
Olej rybi	Nierekomendowany Pacjenci, którzy chcą stosować olej rybi powinni zostać poinstruowani co do dawki i postaci farmaceutycznej stosowanej w opublikowanych badaniach, w których wykazano skuteczność tej opcji	Kwasy omega-3 Nierekomendowane	Trudno wyciągnąć pewne wnioski
Mykofenolan mofetylu	Pacjenci pochodzenia chińskiego – rekomentowany/sugerowany jako opcja U pacjentów, u których rozważane jest stosowanie glikokortykosteroidów, mykofenolan mofetylu może być zastosowany jako środek „oszczędzający” wykorzystanie glikokortykosteroidów W pojedynczym badaniu randomizowanym przeprowadzonym w Chinach, mykofenolan mofetylu stosowany wraz z niskimi dawkami glikokortykosteroidów był nie gorszy od stosowania standardowych dawek glikokortykosteroidów, przy lepszym profilu bezpieczeństwa	Pacjenci pochodzenia chińskiego – rekomentowany/ sugerowany	Leki immunosupresyjne należy rozważyć, jeśli nie można zastosować kortykosteroidów ze względu na skutki uboczne lub w przypadku stosowania kortykosteroidów
	Pacjenci pochodzenia nie- chińskiego – nierekomentowany	Pacjenci pochodzenia nie- chińskiego – nierekomentowany	

Zalecane leki/ substancje	Organizacja i rok wydania wytycznych		
	Międzynarodowe wytyczne Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KIDGO) 2021 [5]	Polskie Towarzystwo Nefrologiczne 2020 [6]	Japońskie wytyczne Committee of Clinical Practical Guideline for IgA Nephropathy 2020 [51]
	Niewystarczające dane, aby zalecić stosowanie tego leku w populacji nie-chińskiej		
Hydroksychlorochina	Pacjenci pochodzenia chińskiego – rekomendowany/sugerowany jako opcja Jako opcja w przypadku pacjentów z wysokim ryzykiem progresji, pomimo stosowania zoptymalizowanej opieki wspomagającej (w tym pomimo stosowania ACEI/ARB)	-	
	Pacjenci pochodzenia nie-chińskiego – nierekomendowany Brak udowodnionej skuteczności, lek nie był oceniany w populacji nie-chińskiej	Niejasne, ale wykazano pewną skuteczność	

ACEI – inhibitory konwertazy angiotensyny, ARB – agoniści receptora angiotensyny II, RAS – układ renina-angiotensyna.

*Siła rekomendacji: 1 – silna rekomendacja, 2 – słaba rekomendacja; Poziom dowodów naukowych: B - umiarkowany – co oznacza, że rzeczywisty efekt będzie prawdopodobnie bliiski szacunkowi, ale istnieje możliwość, że będzie znacząco inny.

Podstawowe zasady postępowania w przypadku IgAN

Zgodnie ze zidentyfikowanymi wytycznymi międzynarodowymi KIDGO (ang. *Kidney Disease: Improving Global Outcomes*) [5] i polskimi [6], podstawą postępowania w przypadku IgAN pozostaje wielokierunkowe zoptymalizowane leczenie wspomagające, w tym:

- właściwa kontrola ciśnienia tętniczego;
- minimalizacja ryzyka sercowo-naczyniowego;
- prowadzenie zdrowego trybu życia (niskie spożycie sodu, niepalenie tytoniu, utrzymywanie prawidłowej masy ciała i odpowiednia aktywność fizyczna) [5], [6], [51].

Leczenia farmakologiczne

Farmakologiczną blokadę układu RAS, z zastosowaniem inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACEi) lub inhibitorów receptora dla angiotensyny II (ARB) powinno się zastosować w przypadku białkomoczu >0,5 g/dobę niezależnie od wysokości ciśnienia tętniczego. Kontrolowanie ciśnienia krwi może spowolnić postęp przewlekłej choroby nerek i zmniejszyć ryzyko chorób sercowo-naczyniowych w populacjach z przewlekłą chorobą nerek, przy czym nie ma dowodów sugerujących, że korzyści są inne w przypadku pacjentów z IgAN. W razie utrzymywania się białkomoczu o wartości 0,75–1 g/dobę pomimo stosowania zoptymalizowanego leczenia wspomagającego przez co najmniej 90 dni, co się wiąże z dużym ryzykiem postępującej utraty czynności nerek, można rozważyć leczenie glikokortykosteroidami lub najlepiej udział w badaniu klinicznym [5], [6], [51].

Ponieważ żadna z terapii z zastosowaniem glikokortykosteroidów nie jest obecnie uznawana za tzw. złoty standard, rekomendacje dotyczące leczenia IgAN opierają się na wynikach dotychczas przeprowadzonych badań klinicznych (możliwe schematy stosowania GKS przedstawiono w Tabeli 4). Jednak stosunek korzyści do ryzyka stosowania GKS w porównaniu ze zoptymalizowanym leczeniem podtrzymującym w IgAN został zakwestionowany ze względu na zwiększone ryzyko poważnych działań niepożądanych związanych ze steroidami [5], [6], [51], w szczególności zagrażających życiu poważnych infekcji, zgłoszonych w dwóch relatywnie niedawno opublikowanych badaniach randomizowanych o akronimach STOP-IgAN oraz TESTING [59], [15].

Po glikokortykosteroidy powinno się sięgać ze szczególną ostrożnością i nie stosować ich w ogóle u chorych z:

- eGFR <30 ml/min/1,73 m²,
- cukrzycą,
- otyłością (definiowaną jako BMI >30 kg/m²),
- utajonymi zakażeniami (np. wirusowe zapalenie wątroby, gruźlica),
- chorobami wtórnymi (np. marskość wątroby),
- aktywną chorobą wrzodową,
- niekontrolowaną chorobą psychiczną,
- ciężką osteoporozą [5], [6].

Inne opcje immunosupresyjne nie są zalecane, poza cyklofosfamidem, który może być stosowany u pacjentów ze szczególnie szybko postępującą nefropatią czy hydroksychlorochiną lub mykofenolanem mofetylu, które mogą być opcją jedynie w populacji chińskiej, z wysokim ryzykiem progresji choroby. W przypadku populacji nie-chińskiej nie wykazano skuteczności tych opcji terapeutycznych [5], [6].

W poniższej tabeli przedstawiono wymienione w wytycznych schematy stosowania GKS – prednizonu i metyloprednizolonu.

Tabela 4. Schematy stosowania glikokortykosteroidów w pierwotnej nefropatii IgA, z wysokim ryzykiem progresji choroby nerek przytoczone w wytycznych KIDGO [5] i PTN [6].

Badanie	Substancja czynna	Dawka początkowa	Czas stosowania wysokiej dawki	Zmniejszanie dawki	Całkowita ekspozycja na lek
TESTING [59]	Metylprednizolon (KIDGO)	0,6-0,8 mg/kg/dobę doustnie (w ocenie badacza), zaokrąglane do najbliższych 4 mg; maksymalnie 48 mg	2 miesiące	8 mg/miesiąc	6-8 miesięcy
MANNO [61]	Prednizon (KIDGO, PTN)	1 mg/kg/dobę, maksymalnie 75 mg/dobę, doustnie	2 miesiące	0,2 mg/kg/miesiąc przez kolejne 4 miesiące	6 miesięcy
Lv [62]	Prednizon (KIDGO)	0,8-1 mg/kg/dobę, doustnie	8 tygodni	5-10 mg/dobę co każde 2 tygodnie	8 miesięcy
Pozzi [60]	Metylprednizolon + prednizon (PTN)	Metylprednizolon dożylnie 1,0 g przez 3 dni w 1, 3, 5 miesiącu (łącznie 9,0 mg) oraz doustnie prednizon 0,5 mg/kg co drugi dzień	Po 3 dni każdego z 3 miesięcy	-	6 miesięcy

KIDGO - kidney disease: Improving Global Outcomes; PTN – Polskie Towarzystwo Nefrologiczne.

W żadnych z powyższych wytycznych nie oceniano bezpośrednio zasadności stosowania budezonidu w rozpatrywanej populacji pacjentów, co wynika z faktu, że badanie III fazy dla tego leku było w toku w momencie publikacji wytycznych KIDGO i PTN.

Niemniej jednak w najnowszej polskiej publikacji z 2023 roku [58] wskazano na korzyści kliniczne z 9-miesięcznego leczenia budezonidem w postaci o przedłużonym działaniu, stosowanym doustnie w dawce 16 mg/dobę u pacjentów z wysokim ryzykiem progresji choroby (w tym z wartością UPCR >1,5 g/g), zgodnie z zarejestrowanym przez EMA i FDA wskazaniem (na podstawie wyników badania NefIgArd). Podobnie w wytycznych KIDGO [5] i PTN [6] wskazano na obiecujące wyniki badań II fazy z zastosowaniem budezonidu o przedłużonym uwalnianiu.

W publikacji [58] wskazano ponadto na możliwość zastosowania dapagliflozyny (inhibitora kotransportera sodowo-glukozowego typu 2; SGLT-2), która została zarejestrowana (na podstawie wyników badania DAPA-CKD) [83] jako terapia ochraniająca nerki do stosowania u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek, również bez współistniejącej cukrzycy. Podobne wyniki uzyskano w najnowszym badaniu EMPA-Kidney z zastosowaniem empagliflozyny [58].

Tonsilektomia

Zgodnie z wytycznymi KIDGO nie należy wykonywać wycięcia migdałków w leczeniu IgAN u pacjentów rasy kaukaskiej. W niektórych krajowych wytycznych dotyczących leczenia nawracającego zapalenia migdałków u pacjentów z IgAN sugeruje się wycięcie migdałków. W wielu badaniach przeprowadzonych w Japonii wykazano poprawę przeżycia nerek i częściową lub całkowitą remisję krwimoczny i białkomocz po samym wycięciu migdałków lub po zastosowaniu pulsacyjnych glikokortykosteroidów [5], [51].

Leczenie niewydolności nerek w przebiegu IgAN

U pacjentów, u których doszło do progresji do schyłkowej niewydolności nerek, jedyną opcją leczenia jest terapia nerkozastępcza w postaci przeszczepu nerki lub dializy [5], [48], [49].

2.7.1. OCENA WYNIKÓW LECZENIA I MONITOROWANIE CHORYCH W TRAKCIE I PO TERAPII

U wszystkich pacjentów z podejrzeniem kłębuszkowego zapalenia nerek powinno się monitorować wartości ciśnienia tętniczego oraz cyklicznie oceniać szacunkowy wskaźnik filtracji kłębuszkowej [58] oraz nasilenie białkomoczu [5].

Należy regularnie oceniać ryzyko progresji u wszystkich pacjentów z IgAN. Wysokie ryzyko progresji choroby jest obecnie definiowane jako utrzymujący się białkomocz >1 g/d pomimo 3 miesięcy stabilnego, zoptymalizowanego leczenia wspomagającego. Chociaż zmniejszenie białkomoczu do wartości poniżej 1 g/dobę jest zastępczym markerem poprawy funkcjonowania nerek w przypadku IgAN, utrzymujący się białkomocz w stężeniu 0,5–1 g/dobę prawdopodobnie również zwiększy ryzyko progresji [5].

2.7.2. INTERWENCJE REFUNDOWANE W POLSCE W TERAPII NEFROPATII IgA

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 11 grudnia 2023 roku, w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, obowiązującym od dnia 1 stycznia 2024 roku [63], w Polsce w terapii IgAN refundowane są substancje czynne, które zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 5. Wykaz leków refundowanych w Polsce w rozpoznaniu nefropatii IgA (stan na styczeń 2024) [63].

Kategoria dostępności w ramach refundacji	Substancja czynna oraz produkty lecznicze	Refundowane wskazanie
Lista A1	Azathioprinum - produkty lecznicze: Azathioprine VIS, Imuran	Nefropatia IgA inna niż o podłożu autoimmunizacyjnym - u dzieci do 18 roku życia
Lista A1	Mycophenolas mofetil - produkty lecznicze: CellCept, Mycofit, Mycophenolate mofetil Sandoz 250 mg, Mycophenolate mofetil Sandoz 500 mg, Myfenax (tabletki powlekane i kapsułki)	Nefropatia IgA
Lista A1	Dapagliflozinum – produkt leczniczy Forxiga	Przewlekła choroba nerek u dorosłych pacjentów z eGFR <60 ml/min/1,73m ² , albuminurią lub białkomoczem oraz leczonych terapią opartą na ACE-i/ARB nie krócej niż 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do tych terapii

ACEi – inhibitory konwertazy angiotensyny; ARB - bloker receptora angiotensynowego.

Należy zaznaczyć, że refundowane w Polsce wskazania związane z leczeniem IgAN zarówno w przypadku azatiopryny jak i mykofenolanu mofetylu są wskazaniami pozarejestracyjnymi (*off-label*). Decyzja Ministra Zdrowia o refundowaniu ww. leków opierała się na ocenach przeprowadzonych przez AOTMiT:

- pozytywnych opiniach Rady Przejrzystości nr 170/2021 z dnia 15 listopada 2021 roku [76], nr 343/2018 z dnia 20 grudnia 2018 roku [77], nr 31/2016 z dnia 25 stycznia 2016 roku [78] dotyczących zasadności finansowania mykofenolanu mofetylu we wskazaniu pozarejestracyjnym IgAN;
- pozytywnych opiniach Rady Przejrzystości nr 138/2021 z dnia 4 października 2021 roku [79], nr 354/2018 z dnia 20 grudnia 2018 roku [80], nr 41/2016 z dnia 1 lutego 2016 roku [81] dotyczących zasadności finansowania azatiopryny w nefropatii IgA innej niż o podłożu autoimmunizacyjnym - u dzieci do 18 roku życia.

W poniższej tabeli przedstawiono status refundacyjny wymienianych w wytycznych glikokortykosteroidów do stosowania doustnego (prednizon) lub metyloprednizolonu (dożylnie) w Polsce.

Tabela 6. Wykaz refundowanych wskazań dla GKS (prednizon w postaci doustnej, metyloprednizolonu w postaci dożylniej) w Polsce [63].

Substancja czynna	Produkt leczniczy	Zarejestrowane wskazania	Refundowane wskazanie
Prednizon	Encortolon® [70], Predasol®	- zaburzenia endokrynologiczne, - choroby alergiczne, o ciężkim przebiegu, - kolagenozy w okresach zaostrzenia lub w niektórych przypadkach jako leczenia podtrzymujące, - choroby dermatologiczne, - choroby układu pokarmowego w okresach zaostrzenia, - choroby hematologiczne, - choroby nowotworowe, - choroby neurologiczne, - choroby oka, - choroby układu oddechowego, - choroby reumatyczne, - niereumatyczne choroby układu kostno-stawowego, - inne.	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji oraz autoimmunizacyjne zapalenie trzustki u dzieci do 18 roku życia; eozynofilowe zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia; stan po przeszczepie nerki u dzieci do 18 roku życia
	Encorton® [71]	- choroby hematologiczne, - choroby nowotworowe, - choroby neurologiczne, - choroby oka, - choroby układu oddechowego, - choroby reumatyczne, - niereumatyczne choroby układu kostno-stawowego, - inne. - zespół nerczycowy; - glikokortykosteroidy wskazane są w celu wywołania diurezy lub uzyskania remisji w przypadku białkomoczu w zespole nerczycowym idiopatycznym bez mocznicy lub w celu poprawy czynności nerek u chorych z toczniem rumieniowatym. W idiopatycznym zespole nerczycowym długotrwałe leczenie może być konieczne w celu zapobieżenia częstym nawrotom.	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji oraz Nowotwory złośliwe oraz <1>eozynofilowe zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia; <2>miastenia; zespół miasteniczny; miopatia zapalna; neuropatia zapalna (z wyjątkiem zespołu Guillaina - Barrego); <3>obturacyjne choroby płuc – w przypadkach innych niż określone w ChPL; choroby autoimmunizacyjne - w przypadkach innych niż określone w ChPL ; stan po przeszczepie narządu, kończyny, tkanek, komórek lub szpiku; <4>miopatia wrodzona u dzieci do 18 roku życia
Metylo-prednizolon	Depo-Medrol® [68]	Liczne schorzenia: - zaburzenia endokrynologiczne, - choroby reumatyczne, - choroby układowe tkanki łącznej; - choroby dermatologiczne; - choroby alergiczne,	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji
	Solu-Medrol®, Meprelon® [69]		Zaostrzenie w przebiegu stwardnienia rozsianego

Substancja czynna	Produkt leczniczy	Zarejestrowane wskazania	Refundowane wskazanie
		<ul style="list-style-type: none"> - choroby oczu, - choroby układu pokarmowego, oddechowego, hematologiczne, nowotworowe, obrzęki, - choroby układu nerwowego, - inne. <p>W celu wywołania diurezy albo remisji proteinurii (białkomoczu) w zespole nerczykowym:</p> <ul style="list-style-type: none"> - bez mocznicy - idiopatycznym <p>- w przebiegu tocznia rumieniowatego</p>	

W przypadku glikokortykosteroidów wymienionych w wytycznych praktyki klinicznej [5], [6], żaden nie jest zarejestrowany i refundowany bezpośrednio w leczeniu pierwotnej IgAN, natomiast są zarejestrowane i finansowane (poza Solu-Medrolem®, Meprelonem®) w leczeniu zespołu nerczykowego, w celu remisji białkomoczu oraz w różnych schorzeniach autoimmunizacyjnych.

Ponadto w Polsce refundowane są preparaty budezonidu o przedłużonym uwalnianiu, jednakże żaden nie jest zarejestrowany i refundowany bezpośrednio w leczeniu pierwotnej IgAN. Doustne preparaty budezonidu zarejestrowane do leczenia schorzeń zapalnych jelit różnią się strukturą i powłoką od produktu Kinpeygo®. Odnaleziono badanie in-vitro, w ramach którego porównywano różne postaci budezonidu z produktem Kinpeygo i wykazano, że produkt Kinpeygo nie jest ani farmaceutycznie, ani terapeutycznie wymienny z innymi preparatami doustnymi zawierającymi budezonid [75][94].

Tabela 7. Wykaz wskazań dla refundowanych w Polsce preparatów doustnych zawierających budezonid [63].

Produkt leczniczy	Zarejestrowane wskazania objęte refundacją [63]	Niezarejestrowane wskazania objęte refundacją [63]	Zarejestrowane wskazania [66], [67]
CortimentMMX®, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 9 mg	<p>Indukcja remisji u dorosłych pacjentów z łagodną do umiarkowanej, aktywną postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, gdzie leczenie preparatami 5-ASA jest niewystarczające.</p> <p>Indukcja remisji u pacjentów z aktywnym mikroskopowym zapaleniem jelita grubego</p>	<p><1>postać jelitowa choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi;</p> <p><2>indukcja remisji u pacjentów pediatrycznych z łagodną do umiarkowanej, aktywną postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, gdzie leczenie preparatami 5-ASA jest niewystarczające; indukcja remisji u pacjentów pediatrycznych z łagodną do umiarkowanej, aktywną postacią choroby Leśniowskiego-Crohna z zajęciem jelita grubego, gdzie leczenie preparatami 5-ASA jest niewystarczające</p>	<p>Indukcja remisji u dorosłych pacjentów z łagodną do umiarkowanej, aktywną postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, gdzie leczenie preparatami 5-ASA jest niewystarczające;</p> <p>Indukcja remisji u pacjentów z aktywnym mikroskopowym zapaleniem jelita grubego</p>
Entocort®, kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 3 mg	Choroba Leśniowskiego-Crohna	Postać jelitowa choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi	Choroba Crohna o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu obejmująca jelito kręte i (lub) okrężnicę wstępującą

Poza Kinpeygo®, żaden z preparatów zawierających budezonid w postaci doustnej, refundowanych w Polsce w leczeniu schorzeń zapalnych jelit, nie jest aktualnie zarejestrowany w leczeniu nefropatii IgAN.

2.8. NIEZASPOKOJONE POTRZEBY PACJENTÓW Z NEFROPATIA IgA

Pierwotna nefropatia IgA to choroba istotnie obniżająca jakość życia pacjentów.

IgAN objawia się szerokim zakresem objawów przedmiotowych i podmiotowych, w tym białkomoczem, krwimoczem, zmęczeniem i bólem, które mogą ograniczać codzienną aktywność, w tym aktywność fizyczną [3], [15], [4], [6]. Ponadto IgAN jest 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 [6], co wymaga dożywotnich 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 [56].

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.

Mechanizm choroby a ograniczenia dostępnych terapii

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 będące konsekwencją stosowania wysokich dawek tych leków, w szczególności poważne infekcje [5], [6], [56], [58]. Obecnie na terenie Unii Europejskiej, poza Kinpeygo®, nie ma zarejestrowanych produktów leczniczych do leczenia pacjentów z pierwotną nefropatią IgA. Wymieniane w wytycznych glikokortykosteroidy są stosowane poza zarejestrowanymi wskazaniami (*off-label*).

W związku z tym, że patofizjologia pierwotnej nefropatii IgA jest związana z osią jelitowo-nerkową i odpowiedzią immunologiczną, kluczowe jest wdrożenie terapii celowanej działającej miejscowo i ograniczającej ryzyko ogólnoustrojowych działań niepożądanych.

Sytuacja chorych w Polsce oraz możliwe opcje terapeutyczne

W Polsce żaden z wymienianych w wytycznych glikokortykosteroidów nie jest aktualnie refundowany bezpośrednio w ramach obwieszczenia Ministra Zdrowia, w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, w leczeniu pierwotnej IgAN, zatem można przypuszczać, że są stosowane pełnopłatnie bądź refundowane pośrednio w ramach świadczeń szpitalnych lub procedur ambulatoryjnej opieki specjalistycznej.

W związku brakiem jednoznacznie rekomendowanej i skutecznej opcji terapeutycznej w leczeniu pacjentów z pierwotną nefropatią IgA, z wysokim ryzykiem progresji choroby, w Polsce istnieje wysoce niezaspokojona potrzeba odnośnie wprowadzenie nowej, efektywnej terapii w analizowanym schorzeniu.

3. INTERWENCJA WNIOSKOWANA

Aktualnie zarejestrowanym na terenie Unii Europejskiej i rozpatrywanym w niniejszej ekspertyzie wskazaniem dla produktu leczniczego Kinpeygo® (budezonid, kapsułki o zmodyfikowanym uwalnianiu) jest 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 [1].

Należy zaznaczyć, że budezonid w analogicznej postaci farmaceutycznej i wskazaniu jest również zarejestrowany przez FDA, w postaci produktu leczniczego Tarpeyo® [54].

Pod względem mechanizmu, zakładane działanie produktu leczniczego Kinpeygo® 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 [1].

Co istotne, produkt Kinpeygo® zawiera substancję czynną, budezonid, który jest kortykosteroidem drugiej generacji, 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. Ponieważ budezonid uwalniany jest w jelicie krętym, gdzie występuje duże zagęszczenie kępek Peyera, **zakłada się, że jego działanie farmakologiczne będzie miejscowe** [1].

Produkt leczniczy Kinpeygo® posiada status leku sierocego w leczeniu pierwotnej nefropatii IgA [55] i jak dotychczas (grudzień 2023) stanowi jedyną opcję terapeutyczną zarejestrowaną w Unii Europejskiej w leczeniu tego schorzenia.

Dawkowanie budezonidu o zmodyfikowanym uwalnianiu i czas trwania terapii

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 [1].

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®. Nie wykazują one działania specyficznego w odniesieniu do patomechanizmu nefropatii IgAN, a ich skuteczność i bezpieczeństwo u pacjentów z IgAN są nieznane. W badaniach *in vitro* wykazano ponadto, że inne doustne preparaty budezonidu zarejestrowane do leczenia chorób zapalnych jelit różnią się strukturą i powłoką, w związku z czym nie są wymienne ani farmaceutycznie, ani terapeutycznie z produktem leczniczym Kinpeygo® [75], [94], którego profil farmakokinetyczny, w szczególności profil uwalniania leku, różni się w porównaniu z produktami referencyjnymi.

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® [56].

Z uwagi na wyniki analiz ekonomicznych, lek ten nie znalazł się jednak na Wykazie Technologii Lekowych o Wysokiej Innowacyjności w marcu 2023 roku [57]. Niemniej jednak w powyższym raporcie, ankietowany ekspert wskazał, że do problemów związanych ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia zalicza się ich nieskuteczność oraz powikłania leczenia GKS. Jednocześnie ekspert podkreślił korzystne wyniki badań klinicznych dla budezonidu, który reprezentuje nową strategię leczenia pierwotnej nefropatii IgA [56].

Budezonid o zmodyfikowanym uwalnianiu – wstępna ocena efektywności klinicznej

Kluczowymi badaniami, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania budezonidu o zmodyfikowanym uwalnianiu były dwa randomizowane, podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo badania rejestracyjne:

- badanie fazy III o akronimie NefIgArd [64], [93];
- badanie fazy IIb o akronimie NEFIGAN [65].

Porównanie metodyki ww. badań przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 8. Kluczowe informacje o badaniach rejestracyjnych dla budezonidu w leczeniu pierwotnej nefropatii IgA.

Metodyka	NefIgArd [64]	NEFIGAN [65]
Projekt badania	RCT, III fazy, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe, superiority względem placebo	RCT, fazy IIb, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe, superiority względem placebo
Kryteria włączenia/ wykluczenia	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - dorośli pacjenci z potwierdzoną biopsją pierwotną IgAN, przetrwałym białkomoczem (UPCR $\geq 0,8$ g/g lub białkomoczem ≥ 1 g/24 godziny) pomimo zoptymalizowanego leczenia podtrzymującego i eGFR od 35 do 90 ml/min na 1,73 m² oszacowanym zgodnie z formułą Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration; - pacjenci stosujący zoptymalizowaną opiekę podtrzymującą tj. maksymalną tolerowaną lub maksymalną dozwoloną (w zależności od kraju) dawkę inhibitora konwertazy angiotensyny i (lub) blokera receptora angiotensyny II typu I przez co najmniej 3 miesiące przed randomizacją. Dawka ta pozostawała stabilna przez cały czas trwania badania; - pacjenci z cukrzycą typu 1 lub 2 kwalifikowali się pod warunkiem, że ich cukrzyca była odpowiednio kontrolowana, zdefiniowana jako hemoglobina glikowana $\leq 8\%$ (64 mmol/mol). <p><u>Główne kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wszystkie wtórne formy IgAN lub jakiegokolwiek zapalenie kłębuszków nerkowych innych niż IgAN, nieodpowiednio kontrolowane ciśnienie krwi (tj. skurczowe ciśnienie krwi/rozkurczowe ciśnienie krwi 140/90 mm Hg), przeszczep nerki lub leczenie ogólnoustrojowymi glukokortykoidami lub lekami immunosupresyjnymi w ciągu 12 miesięcy przed włączeniem do badania. 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - pacjenci obu płci w wieku co najmniej 18 lat z potwierdzoną biopsją pierwotną IgAN i jawnym białkomoczem w fazie wstępnej; - eGFR wynoszący co najmniej 45 ml/min na 1,73 m² oraz wskaźnik białka do kreatyniny w moczu (UPCR) większy niż 0,5 g/g lub białko całkowite w moczu wynoszące co najmniej 0,75 g/dzień — poziomy, które uważa się za zwiększające ryzyko progresji do schyłkowej niewydolności nerek. <p><u>Główne kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wtórna nefropatia IgA określone przez lekarza prowadzącego (np. pacjenci z płamicą Henocha-Schönleina i chorzy z alkoholową marskością wątroby); - przeszczepi nerki; - ciężkie zaburzenia żołądkowo-jelitowe (w tym choroba wrzodowa i nieswoiste zapalenie jelit); - pacjenci obecnie leczeni ogólnoustrojowymi lekami immunosupresyjnymi lub kortykosteroidami o działaniu ogólnoustrojowym (z wyłączeniem steroidów stosowanych miejscowo lub donosowo).
Oceniane interwencje	<p>Grupa badana: budezonid o zmodyfikowanym uwalnianiu 16 mg/dobę, doustnie, N=97</p> <p>Grupa kontrolna: placebo, N=102.</p> <p>Jednocześnie wszyscy pacjenci mogli stosować zoptymalizowaną opiekę wspomagającą.</p>	<p>Grupa badana I: budezonid o zmodyfikowanym uwalnianiu 16 mg/dobę, doustnie, N=51</p> <p>Grupa badana II: budezonid o zmodyfikowanym uwalnianiu 8 mg/dobę, doustnie, N=51</p> <p>Grupa kontrolna: placebo, N=51.</p> <p>Jednocześnie wszyscy pacjenci mogli stosować zoptymalizowaną opiekę wspomagającą.</p>
Okres leczenia i obserwacji	<p>Część A: 9-miesięczny okres leczenia i 3-miesięczny okres obserwacji (w tym 2-tygodniowy okres zmniejszania dawki)</p> <p>Część B: to kolejny 12-miesięczny okres obserwacji, podczas którego kontynuowano zaślepienie</p>	<p>Faza run-in (dostosowywania dawki ACEi/ARB), następnie 9-miesięczny okres leczenia i 3-miesięczny okres obserwacji (w tym 2-tygodniowy okres zmniejszania dawki)</p>
Najważniejsze oceniane punkty końcowe	<p><u>Główny punkt końcowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - zmiana w białkomoczu, mierzona jako stosunek stężenia białka do kreatyniny w moczu (UPCR) po 9 miesiącach; - czynność nerek mierzona jako szacowany wskaźnik przesączania kłębuszkowego (eGFR); <p><u>Pozostałe (wybrane) punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - ocena czynności nerek mierzona jako eGFR przy użyciu wzoru CKD-EPI; - profil bezpieczeństwa. 	<p><u>Główny punkt końcowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - zmiana stosunku stężenia białka do kreatyniny w moczu w porównaniu do wartości początkowej. <p><u>Pozostałe (wybrane) punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - zmiana stosunku stężenia albuminy do kreatyniny w porównaniu do wartości początkowej; - zmiana w 24-godz. albuminurii w porównaniu do wartości początkowej; - zmiana GFR w porównaniu do wartości początkowej - profil bezpieczeństwa.

KLUCZOWE WYNIKI Z BADANIA NefIgArd

W badaniu NefIgArd [64] 9,3% pacjentów z grupy stosującej placebo i 6,9% pacjentów z grupy leczonej budezonidem stosowało wcześniej GKS lub leki immunosupresyjne. Niemal wszyscy stosowali jednocześnie ACEi i/lub ARB. Tylko 36,7% pacjentów włączonych do fazy A miało UPCR $\geq 1,5$ g/g [15].

Tabela 9. Kluczowe wyniki z zakresu skuteczności klinicznej z badania NefIgArd – część A [64].

Punkt końcowy	Grupa badana – budezonid 16 mg/dobę, N=97	Grupa kontrolna – placebo, N=102
Zmiana UPCR (g/g) w 9 miesiącu	Procentowa redukcja względem placebo [95% CI]=27% [13; 39], p=0,0003	
Zmiana UPCR (g/g) w 9 miesiącu w subpopulacji z wyjściowym UPCR $\geq 1,5$ g/g	Procentowa redukcja względem placebo [95% CI]=35%, p<0,0001	
Zmiana UPCR (g/g) w 12 miesiącu	Procentowa redukcja względem placebo [95% CI]=48% [36; 58], p<0,0001	
Zmiana UPCR (g/g) w 12 miesiącu w subpopulacji z wyjściowym UPCR $\geq 1,5$ g/g	Procentowa redukcja względem placebo [95% CI]=46%, p=0,0002	
Zmiana UACR (g/g) w 9 miesiącu	Procentowa redukcja względem placebo [95% CI]=31% [14; 45], p=0,0005	
Zmiana UACR (g/g) w 12 miesiącu	Procentowa redukcja względem placebo [95% CI]=54% [40; 64], p<0,0001	
% zmiana w eGFR w 9 miesiącu	Procentowa redukcja względem placebo [95% CI]=7% [3; 13], p=0,0014	
% zmiana w eGFR w 12 miesiącu	Procentowa redukcja względem placebo [95% CI]=7% [1; 13], p=0,0106	
% zmiana w eGFR w 12 miesiącu w subpopulacji z wyjściowym UPCR $\geq 1,5$ g/g	Procentowa redukcja względem placebo=20%	

eGFR – wskaźnik przesączania kłębuszkowego, UPCR – stosunek stężenia białka do kreatyniny w moczu, UACR - wskaźnik albumina/kreatynina w moczu.

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) [64], [93]:**

- 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;
 - redukcją nasilenia albuminurii, ocenianej na podstawie stosunku stężenia albuminy do kreatyniny w moczu (UACR), 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;
- oraz brakiem istotnych statystycznie różnic (p>0,05) w zakresie:**
- jakości życia warunkowanej stanem zdrowia po 12 i 24 miesiącach, ocenianej w kwestionariuszu SF-36, co wskazuje, że **korzystny efekt działania wnioskowanej interwencji nie wiązał się z pogorszeniem jakości życia związanej ze zdrowiem [64], [93].**

Większość zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia w badaniu NefIgArd [64] była odwracalna i sklasyfikowana jako łagodna lub umiarkowana, z 1% zdarzeń sklasyfikowanych jako ciężkie.

Tabela 10. Kluczowe wyniki z zakresu bezpieczeństwa z badania NefIgArd – część A [64].

Punkt końcowy, n (%)	Grupa badana – budezonid 16 mg/dobę, N=97	Grupa kontrolna – placebo, N=100
Jakiegokolwiek TEAE	84 (86,6%)	73 (73,0%)
Pacjenci z TEAE o maksymalnie łagodnym nasileniu	49 (50,5%)	46 (46,0%)
Pacjenci z TEAE o maksymalnie umiarkowanym nasileniu	31 (32,0%)	26 (26,0%)
Pacjenci z TEAE o maksymalnie poważnym nasileniu	4 (4,1%)	1 (1,0%)
Jakiegokolwiek zdarzenia infekcyjne	38 (39,2%)	41 (41,0%)
Jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania	2 (2,1%)	0 (0%)
Jakiegokolwiek ciężkie TEAE	11 (11,3%)	5 (5,0%)
Jakiegokolwiek ciężkie TEAE związane z zastosowanym leczeniem	2 (2,1%)	2 (2,0%)
Zgony z powodu TEAE	0 (0%)	0 (0%)
TEAE prowadzące do przerwania leczenia	9 (9,3%)	1 (1,0%)

TEAE – zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia

Wykazano, że stosowanie budezonidu w porównaniu z placebo w populacji pacjentów z pierwotną nefropatią IgA z wysokim ryzykiem progresji choroby wiąże się z:

- większym ryzykiem wystąpienia jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego zaistniałego w trakcie leczenia (TEAE);
- większym ryzykiem przerwania terapii z powodu TEAE;

w czasie 9 miesięcy leczenia.

Nie odnotowano natomiast wyraźnych różnic pomiędzy grupami w zakresie ryzyka wystąpienia TEAE o łagodnym, umiarkowanym czy poważnym nasileniu, jakichkolwiek zdarzeń infekcyjnych, zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania, ciężkich TEAE (w tym związanych z zastosowanym leczeniem).

KLUCZOWE WYNIKI Z BADANIA NEFIGAN [65]

W badaniu NEFIGAN [65] 14% pacjentów z grupy stosującej placebo oraz 13% pacjentów z grupy leczonej budezonidem w dawce 16 mg (zarejestrowanej) stosowało wcześniej GKS lub leki immunosupresyjne. Niemal wszyscy stosowali jednocześnie leki hamujące układ renina-angiotensyna tj. inhibitory konwertazy angiotensyny lub blokery receptora dla angiotensyny II (sartany).

Z uwagi na fakt, że rekomendowanym dawkowaniem budezonidu w terapii pierwotnej nefropatii IgA jest 16 mg/dobę [1], poniżej przedstawiono wyniki dla tego schematu terapeutycznego w porównaniu z placebo.

Tabela 11. Kluczowe wyniki z zakresu skuteczności klinicznej z badania [1], [65].

Punkt końcowy	Grupa badana – budezonid 16 mg/dobę, N=48	Grupa kontrolna – placebo, N=50
Zmiana UPCR (g/g) w 9 miesiącu	Procentowa redukcja względem placebo [95% CI]= 26%, p=0,0100	
Zmiana UPCR (g/g) w 12 miesiącu	Procentowa redukcja względem placebo [95% CI]= 29%, p=0,0027	
Zmiana UACR (g/g) w 9 miesiącu	Zmiana (średnia LS) [95% CI]=0,68 [0,50; 0,91], p=0,0053	
% zmiana w eGFR w 9 miesiącu	Procentowa redukcja względem placebo [95% CI]=1,12% [1,03; 1,205], p=0,0026	
% zmiana w eGFR w 12 miesiącu	Procentowa redukcja względem placebo [95% CI]=1,11% [1,01; 1,225], p=0,0134	

eGFR – szacunkowy wskaźnik przesączania kłębuszkowego, UPCR – stosunek stężenia białka do kreatyniny w moczu, UACR – wskaźnik albumina/kreatynina w moczu.

Wykazano, że stosowanie budezonidu w porównaniu z placebo w populacji pacjentów z pierwotną nefropatią IgA z wysokim ryzykiem progresji choroby wiąże się z istotnie statystycznie:

- większą redukcją zarówno UPCR jak i UACR w 9 miesiącu terapii, a efekt ten uległ dalszej poprawie 12 miesięcy po rozpoczęciu leczenia (tj. 3 miesiące po zakończeniu leczenia);
- większą poprawą eGFR w 9 miesiącu terapii i która utrzymywała się w 12 miesiącu, tj. 3 miesiące po zakończeniu leczenia.

Tabela 12. Kluczowe wyniki z zakresu bezpieczeństwa z badania NEFIGAN [65].

Punkt końcowy, n (%)	Grupa badana – budezonid 16 mg/dobę, N=49	Grupa kontrolna – placebo, N=50
Jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane	43 (88%)	42 (84%)
Jakiegokolwiek ciężkie TEAE	7 (14,3%)	3 (6%)
Zgony z powodu zdarzeń niepożądanych	0 (0%)	0 (0%)
Progresja do schyłkowej niewydolności nerek	0 (0%)	0 (0%)
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	11 (21,6%)	2 (3,9%)

TEAE – zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia.

Stosowanie budezonidu w porównaniu z placebo w populacji pacjentów z pierwotną IgAN z wysokim ryzykiem progresji choroby wiąże się z większym ryzykiem przerwania terapii z powodu zdarzeń niepożądanych, w czasie 9 miesięcy leczenia.

Nie odnotowano natomiast wyraźnych istotnych różnic pomiędzy grupami w zakresie ryzyka wystąpienia jakiegokolwiek zdarzeń niepożądanych czy ciężkich zdarzeń niepożądanych.

Podsumowując, stosowanie budezonidu w innowacyjnej postaci farmaceutycznej kapsułek twardych o zmodyfikowanym uwalnianiu, w uwzględnionej w ekspertyzie populacji chorych jest skuteczne klinicznie i bezpieczne, a refundacja tej farmakoterapii stanowiłaby odpowiedź na niezaspokojone potrzeby medyczne w populacji pacjentów z nefropatią IgAN, z ryzykiem szybkiej progresji choroby, i UPCr $\geq 1,5$ g/gram, a więc w przypadku chorych, którzy aktualnie w Polsce mają utrudniony dostęp do skutecznego i bezpiecznego leczenia.

4. KOMPARATORY – INTERWENCJE ALTERNATYWNE STOSOWANE W ANALIZOWANYM WSKAZANIU

W trakcie podejmowania decyzji o wyborze alternatywnych sposobów postępowania terapeutycznego dla ocenianej technologii wnioskowanej – budezonidu w postaci kapsułek twardych o zmodyfikowanym uwalnianiu (produkt leczniczy Kinpeygo®) stosowanego w leczeniu pierwotnej nefropatii IgA u osób dorosłych, u których istnieje ryzyko szybkiej progresji choroby, brano pod uwagę: polską praktykę kliniczną, zalecenia polskich i światowych grup ekspertów (wytyczne praktyki klinicznej), zarejestrowane wskazania oraz przeciwwskazania dla porównywanych opcji terapeutycznych, sposób ich podania, charakterystykę populacji docelowej oraz finansowanie produktów ze środków publicznych w Polsce. Wybór komparatorów jest również zgodny z wymaganiami wynikającymi z wytycznych AOTMiT [74] i Rozporządzenia Ministra Zdrowia z 2021 roku [73], odnoszących się do zasad wyboru technologii opcjonalnych dla technologii wnioskowanej w analizowanym wskazaniu.

4.1. WYBÓR POTENCJALNYCH KOMPparatorÓW (INTERWENCJI ALTERNATYWNYCH) STOSOWANYCH W ANALIZOWANYM WSKAZANIU

W pierwszym etapie jako potencjalne komparatory dla budezonidu o zmodyfikowanym uwalnianiu, stosowanego w leczeniu pierwotnej nefropatii IgA u osób dorosłych, u których istnieje ryzyko szybkiej progresji choroby, rozważono wszystkie substancje czynne, wymienione w zidentyfikowanych wytycznych praktyki klinicznej, polskich i światowych jak również refundowane w Polsce.

Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej polskimi [6] i międzynarodowymi [5], [51], 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 [5], [6];
- 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 [5], [6];
- mykofenolan mofetylu – refundowany w Polsce we wskazaniu pozarejestryjnym obejmującym leczenie IgAN, ale nierekomendowany przez wytyczne praktyki klinicznej w populacji nie-chińskiej; ponadto nie został wymieniony przez ekspertów klinicznych [56], [92] jako opcja stosowna w Polsce w rozpatrywanym wskazaniu [5], [6];
- cyklofosfamid – zalecany jest tylko w sytuacji szybkiej/gwałtowej progresji IgAN, z szybko pogarszającą się funkcją nerek, z tworzeniem charakterystycznych struktur, tzw. półksiężyców, widocznych w bioptacie nerki, a więc w innej subpopulacji niż wnioskowana [5], [6], [56];
- inne preparaty zawierające budezonid w postaci doustnej (takie jak Entocort® i CortimentMMX®) - 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 nieznanne. 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®; dodatkowo porównanie profili farmakokinetycznych oraz właściwości farmakodynamicznych tych produktów przemawia za brakiem możliwości ich zamiennego wykorzystania [szczegóły w poniższej tabeli].

Tabela 13. Porównanie właściwości farmakodynamicznych i farmakokinetycznych dostępnych w Polsce i refundowanych preparatów zawierających budezonid stosowany doustnie względem Kinpeygo® [1], [66], [67], [75], [94].

Produkt leczniczy	CortimentMMX®, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 9 mg [66]	Entocort®, kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 3 mg [67]	Kinpeygo® (budezonid, kapsułki 4 mg o zmodyfikowanym uwalnianiu) [1]
Dawkowanie	Do indukcji remisji - jedna tabletką 9 mg przyjmowana rano, przez okres do 8 tygodni (w chorobach jelit)	Dawkę należy ustalać indywidualnie dla każdego pacjenta, zależnie od nasilenia choroby. Zawsze należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę. Podczas zaostrzenia choroby zalecana dawka dobową wynosi 9 mg (3 kapsułki) raz na dobę. Produkt należy stosować w tej dawce nie dłużej niż 8 tygodni. Następnie, w celu utrzymania remisji - 6 mg (2 kapsułki) raz na dobę.	Zalecana dawka to 16 mg raz na dobę rano, co najmniej na godzinę przed posiłkiem, przez 9 miesięcy. Jeśli leczenie ma być zakończone, dawkę należy zmniejszyć do 8 mg raz na dobę przez 2 tygodnie terapii; tę dawkę można zmniejszyć do 4 mg raz na dobę na dodatkowe 2 tygodnie, według uznania lekarza prowadzącego. Można rozważyć wznowienie leczenia według uznania lekarza prowadzącego
Kod ATC	A07E A06	A07E A06	A07EA 06
Działania farmakodynamiczne	Technologię przedłużonego uwalniania MMX charakteryzuje wielommatrycowa struktura powleczona otoczką odporną na działanie soku żołądkowego, która rozpuszcza się w płynach jelitowych mających pH większe niż 7. Po podaniu tabletki, odporna na działanie soku żołądkowego otoczka chroni ją w czasie przejścia przez żołądek i dwunastnicę aż do dolnej części jelit. Po utracie ochronnej otoczki płyn jelitowy styka się z hydrofilnymi polimerami matrycy, które pęcznią aż do utworzenia się lepkiej żelowej matrycy. Rozpuszczalnik, który wnika do żelowej matrycy, rozpuszcza substancję czynną leku z matrycy lipofilnych. Budezonid jest następnie uwalniany do przewodu pokarmowego z kontrolowaną szybkością w jelicie grubym.	Entocort® ma działanie miejscowe. Przy porównywalnej z prednizolonem skuteczności klinicznej Entocort wykazuje znacząco mniejszy wpływ na oś podwzgórze-przysadka-nadnercza (zarówno na poranne stężenie kortyzolu w surowicy, jak i dobowe stężenie kortyzolu w moczu i surowicy), ogólnoustrojowe wskaźniki reakcji zapalnej, stężenie glukozy i aktywność fosfatazy zasadowej. W próbie z ACTH Entocort® w dawkach zalecanych słabiej wpływał na czynność nadnerczy niż prednizolon	Produkt Kinpeygo® jest doustną postacią użytkową budezonidu w kapsułkach twardych o zmodyfikowanym uwalnianiu, która łączy w sobie takie właściwości, jak opóźniony rozpad kapsułki i przedłużony czas uwalniania substancji czynnej, budezonidu, w jelicie krętym. Ponieważ budezonid uwalniany jest w jelicie krętym, gdzie występuje duże zagęszczenie kępek Peyera, zakłada się, że jego działanie farmakologiczne będzie miejscowe.
Wchłanianie	Po doustnym podaniu czystego, mikronizowanego budezonidu, wchłanianie wydaje się być całkowite. Duża część nieprzetworzonego leku jest wchłaniana w jelicie krętym i okrężnicy wstępującej. Dostępność ogólnoustrojową budezonidu po podaniu pojedynczej dawki produktu leczniczego CortimentMMX® zdrowym ochotnikom porównano z dostępnością ogólnoustrojową produktu leczniczego Entocort i wyniki były podobne, około 10%, z powodu metabolizmu	Po doustnym podaniu czystego, zmikronizowanego budezonidu jest on szybko i całkowicie wchłaniany. Po zażyciu produktu Entocort® w kapsułkach budezonid wchłania się głównie w jelicie krętym i okrężnicy wstępującej. Po zastosowaniu pojedynczej dawki produktu Entocort® biodostępność budezonidu u pacjentów z czynną chorobą Crohna wynosi od 12 do 20%. U zdrowych ochotników biodostępność budezonidu po zażyciu produktu Entocort® stosowania zalecanych dawek	Postać użytkowa produktu leczniczego Kinpeygo jest przeznaczona do podawania budezonidu miejscowo w jelicie krętym. Wydaje się, że po podaniu doustnym budezonid wchłania się całkowicie i szybko, natomiast biodostępność ogólnoustrojowa jest niewielka (około 10%) z powodu nasilonego metabolizmu pierwszego przejścia. Po doustnym podaniu zdrowym osobom pojedynczej dawki 16 mg produktu Kinpeygo średnia geometryczna wartości C _{max} mieściła się w przedziale od 3,2 do 4,4 ng/mL, a wartość AUC(0-

Produkt leczniczy	CortimentMMX®, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 9 mg [66]	Entocort®, kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 3 mg [67]	Kinpeygo® (budezonid, kapsułki 4 mg o zmodyfikowanym uwalnianiu) [1]
	pierwszego przejścia w wątrobie. Maksymalne stężenie budezonidu w osoczu wynosi około 1,3-1,8 ng/ml w 13-14 godzin od podaniu. Podawanie tabletek CortimentMMX® równocześnie z jedzeniem nie miało klinicznie istotnego wpływu na wchłanianie. Wykazano, że nie ma ryzyka kumulacji leku po podawaniu wielokrotnym	stężenie budezonidu w osoczu dzieci są większe niż u dorosłych.	24) mieściła się w przedziale od 24,1 do 24,8 ng/mL×h. Nie zaobserwowano znaczącego klinicznie wpływu pokarmu na całkowitą ekspozycję ogólnoustrojową na budezonid, w przypadku, gdy po upływie jednej godziny od podania produktu spożyto posiłek o umiarkowanej lub wysokiej zawartości tłuszczu
Dystrybucja	Budezonid ma dużą objętość dystrybucji (około 3 l/kg). Stopień wiązania z białkami osocza wynosi średnio 85-90%.	Objętość dystrybucji wynosi 3 l/kg masy ciała. Od 85 do 90% budezonidu wiąże się z białkami osocza. Po podaniu doustnym 9 mg (3 kapsułki) produktu Entocort® maksymalne stężenie w surowicy występuje po 3 godzinach do 5 godzin i wynosi od 5 do 10 nmol/l	Dystrybucja budezonidu w tkankach i narządach jest szybka i znacząca. Około 85 do 90% budezonidu wiąże się z białkami osocza we krwi w przedziale stężeń od 1 do 100 nmol/L. Objętość dystrybucji w stanie równowagi dynamicznej wynosi 3 do 4 L/kg.
Materiał kapsułki	-	Żelatyna	Hydroksypropylometylceluloza
Składnik o przedłużonym uwalnianiu	Formuła wielomacierzowa	Etyloceluloza	Powłoka na bazie etylocelulozy na kulkach

Istniejące preparaty budezonidu, takie jak Entocort® i CortimentMMX® są refundowane i stosowane z powodzeniem w leczeniu chorób przewodu pokarmowego o podłożu autoimmunologicznym, takich jak choroba Leśniowskiego-Crohna czy wrzodziejące zapalenie jelita grubego. Jednak w przeciwieństwie do preparatu Kinpeygo®, **preparaty te nie wykazują działania specyficznego w odniesieniu do patomechanizmu nefropatii IgAN, a ich skuteczność i bezpieczeństwo u pacjentów z IgAN są nieznane.** Efekty działania tych leków zależą od pH treści w przewodzie pokarmowym: preparat Entocort® rozpuszcza się w pH $\geq 5,5$ natomiast preparat CortimentMMX® to tabletki opracowane w technologii o przedłużonym uwalnianiu MMX (ang. *multi-matrix system*) charakteryzujące się wielomacierzową strukturą powleczoną otoczką odporną na działanie soku żołądkowego, która rozpuszcza się w płynach jelitowych mających pH większe niż 7, a lek jest uwalniany w jelicie grubym. Dostępne prezentacje tych preparatów uniemożliwiają dawkowanie 16 mg/dobę bez podziału tabletki/kapsułki, co nie wskazuje, aby mogły być zamiennikami Kinpeygo®. Z kolei Kinpeygo® to innowacyjna, opatentowana formuła budezonidu o celowanym uwalnianiu (ang. *targeted release formulation*), która została przebadana klinicznie specyficznym dla nefropatii IgA i została tak zaprojektowana, aby dostarczać lek do obszaru kępki Peyera w dolnym odcinku jelita cienkiego [1], [66], [67], [72]. Profil stężenia w osoczu w czasie dla preparatu Entocort® różni się od profilu stężenia w osoczu w czasie dla preparatu Kinpeygo®. Początek wchłaniania leku Entocort® jest szybki a mediana Tlag wynosi 40 minut. Stosunek stężenia maksymalnego w osoczu (Cmax) do pola powierzchni pod krzywą zmiany stężenia leku w czasie (AUC) był niższy dla Entocort® niż dla Kinpeygo® ze względu na bardziej płaski profil stężenia w osoczu w czasie, co wskazuje na dłuższą fazę uwalniania i wchłaniania.

W przypadku najwyższej klinicznie zatwierdzonej dawki produktu Entocort®, zawierającej 9 mg budezonidu, nawet po przeskalowaniu pod kątem różnic w zawartości budezonidu, C_{max} i AUC uzyskane dla Entocort® były niższe niż obserwowane w przypadku preparatów Kinpeygo® [15]. Również w badaniu [75], [94] porównującym 4 różne produkty lecznicze zawierające budezonid o zmodyfikowanym uwalnianiu: Kinpeygo®, Entocort®, Budenofalk®, Cortiment® wykazano, że każdy z **ocenianych produktów miał unikalny profil rozpuszczania; wykazano różnice we wskazaniach, dawkowaniach i warunkach dawkowania. W związku z tym nie ma podstaw do uznania tych produktów za farmaceutycznie lub terapeutycznie wymienne.**

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 [56]. 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” [5], [6]. W ramach oceny wyboru odpowiedniego komparatora dla Kinpeygo® przedstawionej przez brytyjską agencję NICE [85] eksperci wskazali, że GKS są stosowane u wybranych pacjentów, np. z zespołem nerczycowym lub szybko postępującym kłębuszkowym zapaleniem nerek. Z tego powodu w randomizowanych badaniach klinicznych budezonidu jak i innych leków w grupie kontrolnej stosuje się zazwyczaj placebo.

Ankietowane ekspertki w dziedzinie nefrologii [92] ██████████

██████████ wskazały, że w Polsce:

- glikokortykosteroidy są w praktyce refundowane – na receptę lub w ramach leczenia szpitalnego/wydawane podczas hospitalizacji;
- o zastosowaniu glikokortykosteroidów decydują takie czynniki jak: brak przeciwwskazań do takiej terapii, białkomocz oraz wynik aktywności choroby w biopsji nerki;
- do najczęściej stosowanych schematów GKS zalicza się przede wszystkim schemat Pozzi; pozostałe schematy tzn. STOP-IgAN, Manno – rzadko, u niektórych chorych.

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/1,73m², 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 [63]. Brytyjscy eksperci zaakceptowali uwzględnienie dapagliflozyny jako komparatora dla budezonidu o zmodyfikowanym uwalnianiu, w toku

oceny przeprowadzanej przez NICE [85], pomimo faktu, że przewiduje się, że dapagliflozyna będzie elementem najlepszej opieki wspomagającej, stosowanej jednocześnie z wnioskowaną interwencją. Niemniej jednak w Polsce, ankietowane ekspertki jednoznacznie wskazały [92], że dapagliflozyna będzie elementem najlepszej terapii wspomagającej, stosowanym przewlekle, który może być stosowany wraz z budezonidem o zmodyfikowanym uwalnianiu (a więc wnioskowana interwencja nie będzie zastępowała stosowania dapagliflozyny).

Podsumowując, wydaje się, że 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 (profilaktykę zdarzeń sercowo-naczyniowych), zmianę stylu życia (u wszystkich pacjentów);
- u pacjentów w przypadku braku innej alternatywy, stosowanie glikokortykosteroidów², (stosowanych ogólnoustrojowo – prednizonu, metyloprednizolonu), które są podawane w schematach wymienionych w wytycznych postępowania klinicznego i przez ankietowanych ekspertów (przede wszystkim schemat Pozzi; schematy STOP-IgAN, Manno – rzadko, u niektórych chorych [56], [92]); należy zaznaczyć, że ogólnoustrojowe GKS nie mogą być stosowane jednocześnie z wnioskowaną interwencją;
- dapagliflozyny (lek ten może być stosowany razem z GKS, w tym z wnioskowaną interwencją).

Podsumowując jako interwencje alternatywne do porównania z produktem leczniczym Kinpeygo® (budezonid, kapsułki twarde o zmodyfikowanym uwalnianiu) stosowanym w leczeniu pierwotnej nefropatii IgA u osób dorosłych, u których istnieje ryzyko szybkiej progresji choroby wybrano stosowanie najlepszej opieki wspomagającej, obejmującej przede wszystkim stosowanie inhibitorów RAS i kontrolę ciśnienia tętniczego, zmianę stylu życia, przyjmowanie dapagliflozyny, a u niektórych, wybranych pacjentów dodatkowo stosowanie glikokortykosteroidów ogólnoustrojowych³.

Zostanie zachowana zgodność komparatorów w analizie klinicznej i analizach ekonomicznych.

² Stosowanie wnioskowanej interwencji może wpływać na zakres stosowanej opieki wspomagającej – nie zakłada się jednoczesnego stosowania budezonidu o zmodyfikowanym uwalnianiu z innymi sterydami.

³ Stosowanie wnioskowanej interwencji może wpływać na zakres stosowanej opieki wspomagającej – nie zakłada się jednoczesnego stosowania budezonidu o zmodyfikowanym uwalnianiu z innymi sterydami.

5. WYNIKI ZDROWOTNE (OCENIANE PUNKTY KOŃCOWE)

W przypadku, gdy przedmiotem analizy jest ocena efektów leczenia chorych z nefropatią IgA, poszukiwanymi punktami końcowymi, istotnymi z klinicznego punktu widzenia będą:

- 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 zbiórce 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 ≥ 3 ;
 - rezygnacji z udziału w badaniu/konieczność redukcji dawki leku z powodu wystąpienia działań/zdarzeń niepożądanych;
 - zgonu z powodu działań/zdarzeń niepożądanych.

Zmniejszenie białkomoczu zostało uznane za zastępczy wskaźnik długoterminowego zapobiegania przewlekłej chorobie nerek i niewydolności nerek przez amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA) [28] Europejską Agencję Leków (EMA) [27] i oraz w wytycznych KDIGO 2021 [5]. Zaakceptowane pomiary białkomoczu obejmują UPCR i/lub stosunek albuminy do kreatyniny w moczu (UACR), mierzony w porannych próbkach (punktowa próbka moczu bez pomiaru czasu), zgodnie z zaleceniami EMA [27] i KIDGO [5]. Ponadto spadek eGFR w porównaniu z wartością wyjściową w okresie 2–3 lat jest uważany przez EMA za akceptowalny zastępczy wynik końcowy w przypadku niewydolności nerek w badaniach klinicznych u pacjentów z IgAN [27] i wytycznych praktyki klinicznej [5].

Podobnie spadek eGFR w porównaniu z wartością wyjściową w okresie 2–3 lat jest uznawany przez EMA [27] i wytyczne kliniczne [5] za zastępczą miarę do oszacowania wyników leczenia niewydolności nerek, w badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z IgAN.

Oceniono, że analizowane efekty kliniczne (zarówno w zakresie skuteczności klinicznej, jak i profilu bezpieczeństwa) pozwalają na ocenę efektywności klinicznej porównywanych schematów leczenia.

6. ANALIZA REKOMENDACJI FINANSOWYCH DLA ANALIZOWANEJ INTERWENCJI I KOMPARATORÓW

6.1. BUDEZONID I KOMPARATORY W ŚWIETLE STANOWISK RADY PRZEJRZYSTOŚCI PRZY AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI I/LUB REKOMENDACJI PREZESA AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI

W tabeli poniżej zestawiono informacje w zakresie stanowisk wydanych przez Radę Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) i/lub rekomendacji Prezesa AOTMiT, w sprawie finansowania ze środków publicznych substancji czynnej budezonid (stosowanej w postaci kapsułek twardej o zmodyfikowanym uwalnianiu) oraz komparatorów, 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 przypadku komparatora, tj. najlepszej opieki wspomagającej -w tym GKS odstąpiono od wyszukiwania rekomendacji, ponieważ leki wchodzące w jej skład są od wielu lat zarejestrowane i stosowane w praktyce klinicznej.

Tabela 14. Budezonid w świetle stanowisk Rady Przejrzystości (RP) przy AOTMiT i/lub Rekomendacji Prezesa AOTMiT dotyczących leczenia pierwotnej nefropatii IgA u osób dorosłych, u których istnieje ryzyko szybkiej progresji choroby (grudzień 2023/styczeń 2024).

Substancja (nazwa handlowa)	Opinia/stanowisko Rady Przejrzystości przy AOTMiT	Rekomendacja Prezesa AOTMiT / Opinia AOTMiT
Budezonid (w postaci kapsułek twardej o zmodyfikowanym uwalnianiu)	-	<p>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 był przedmiotem Raportu oceny technologii o wysokiej innowacyjności w ramach Funduszu Medycznego za rok 2023. Nr: 10/2023 [56]</p> <p>Ostatecznie nieuwzględniony w wykazie technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności z dnia 15 marca 2023 roku [57]</p>

AOTMiT – Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Jak dotychczas agencja AOTMiT przeprowadziła ocenę stosowania budezonidu w rozpatrywanym wskazaniu jako technologii o wysokiej innowacyjności w ramach Funduszu Medycznego, przy czym ostatecznie nie został uwzględniony w wykazie technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności z dnia 15 marca 2023, proponowanych do refundacji w ramach tego instrumentu [57].

6.2. INTERWENCJA WNISKOWANA ORAZ KOMPARATORY W ŚWIETLE REKOMENDACJI ŚWIATOWYCH AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH

Przeszukano bazy danych najważniejszych, światowych agencji oceny technologii medycznych pod kątem identyfikacji rekomendacji finansowych wydanych dla interwencji wnioskowanej interwencji, tj. budezonidu (Kinpeygo[®], kapsułki twarde o zmodyfikowanym uwalnianiu), stosowanego 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 przypadku komparatora, tj. najlepszej opieki wspomagającej (inhibitorów RAS, GKS), odstąpiono od wyszukiwania rekomendacji, ponieważ leki wchodzące w jej skład są od wielu lat zarejestrowane i stosowane w praktyce klinicznej; Decyzje światowych agencji oceny technologii medycznych zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 15. Oceniana interwencja w świetle rekomendacji finansowych światowych agencji oceny technologii medycznych dotyczących leczenia pierwotnej nefropatii IgA u osób dorosłych, u których istnieje ryzyko szybkiej progresji choroby (grudzień 2023).

Agencja	Substancja czynna	Decyzja	Rok wydania decyzji
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)	Budezonid (w postaci kapsułek twardych o zmodyfikowanym uwalnianiu)	Nie oceniano [84]	-
The National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)	Budezonid (w postaci kapsułek twardych o zmodyfikowanym uwalnianiu)	Pozytywna rekomendacja [85] Agencja zarekomendowała finansowanie budezonidu o kontrolowanym uwalnianiu w leczeniu pierwotnej nefropatii immunoglobuliny A (IgAN), gdy istnieje ryzyko szybkiego postępu choroby u dorosłych ze stosunkiem białka do kreatyniny w moczu wynoszącym 1,5 g/g lub większym. Budezonid o ukierunkowanym uwalnianiu jest zalecany tylko wtedy, gdy stanowi dodatek do zoptymalizowanego standardowego leczenia, w tym najwyższej tolerowanej dawki inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE) lub blokerów receptora angiotensyny (ARB), chyba że są one przeciwwskazane.	Grudzień 2023
Scottish Medicines Consortium (SMC)	Budezonid (w postaci kapsułek twardych o zmodyfikowanym uwalnianiu)	Nie oceniano [86]	-
All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)	Budezonid (w postaci kapsułek twardych o zmodyfikowanym uwalnianiu)	Agencja nie prowadzi własnej oceny, z uwagi na analizę prowadzoną przez NICE [87]	Lipiec 2022
Haute Autorité de Santé (HAS)	Budezonid (w postaci kapsułek twardych o zmodyfikowanym uwalnianiu)	Nie oceniano [88]	-
Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)	Budezonid (w postaci kapsułek twardych o zmodyfikowanym uwalnianiu)	Nie oceniano [89]	-
National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE)	Budezonid (w postaci kapsułek twardych o	Nie oceniano [90]	-

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 Problemu Decyzyjnego (APD).



Agencja	Substancja czynna	Decyzja	Rok wydania decyzji
	zmodyfikowanym uwalnianiu)		
Gemeinsamer Bundesausschuss (G-Ba)	Budezonid (w postaci kapsułek twardych o zmodyfikowanym uwalnianiu)	Nie oceniano [91]	-

eGFR – szacunkowy wskaźnik filtracji kłębuszkowej; UACR – stosunek albuminy do kreatyniny w moczu.

Jak dotychczas (grudzień 2023) jedynie brytyjska agencja NICE przeprowadziła ocenę zastosowania budezonidu w leczeniu pacjentów z IgAN, zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem, wydając pozytywną rekomendację odnośnie jego finansowania w grudniu 2023 roku [85].

7. BIBLIOGRAFIA

- [1] Charakterystyka produktu leczniczego Kinpeygo® (budezonid, kapsułki twarde o zmodyfikowanym uwalnianiu) https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kinpeygo-epar-product-information_pl.pdf (grudzień 2023).
- [2] Proponowany Program lekowy "LECZENIE PACJENTÓW Z PIERWOTNĄ NEFROPATIĄ IgA (ICD-10: N02.8)".
- [3] Niemczyk A, Szajnoga K, Pyryt M i wsp. Podłoże genetyczne i diagnostyka nefropatii IgA. Forum Nefrologiczne 2019;12(4): 229–236.
- [4] Durlik M, Perkowska-Ptasińska A. Nefropatia IgA. NEPROL. DIAL. POL. 2016; 20:54-61.
- [5] 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>
- [6] Durlik M, Nefropatia IgA, NEFROL DIAL POL. 2020; 24: 51-56, https://nefrodialpol.pl/wp-content/uploads/2021/02/NDP-3-4-2020_ZALEC-1-M-Durlik.pdf
- [7] Selvaskandan H, Shi S, Twajj S i wsp. Monitoring Immune Responses in IgA Nephropathy: Biomarkers to Guide Management. Front Immunol. 2020;11:572754.
- [8] Pattrapornpisut P, Avila-Casado C, Reich HN. IgA Nephropathy: Core Curriculum 2021. Am J Kidney Dis. 2021;78(3):429-441.
- [9] Suzuki H, Kiryluk K, Novak J i wsp. The pathophysiology of IgA nephropathy. J Am Soc Nephrol. 2011;22(10):1795-1803.
- [10] Boyd JK, Cheung CK, Molyneux K i wsp. An update on the pathogenesis and treatment of IgA nephropathy. Kidney Int. 2012;81(9):833-843.
- [11] Tyagi N, Aasaithambi S, Chauhan J i wsp. Patient insights for immunoglobulin A nephropathy (IgAN) using social media listening (Poster PUK32). ISPOR. 2019.
- [12] O'Connor NR, Corcoran AM. End-stage renal disease: symptom management and advance care planning. Am Fam Physician. 2012;85(7):705-710.
- [13] Rawla P, Limaïem F, Hashmi MF. IgA Nephropathy. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538214/>
- [14] International Statistical Classification of Diseases and Health Related Problems 2016, <https://icd.who.int/browse10/2016/en#/N02.8> (grudzień 2023)
- [15] EPAR Kinpeygo® https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/kinpeygo-epar-public-assessment-report_en.pdf
- [16] Zespół nerczycowy – przyczyny, objawy, leczenie. <https://www.poradnikzdrowie.pl/zdrowie/urologia-i-nefrologia/zespol-nerczycowy-przyczyny-objawy-i-leczenie-aa-VbYW-P65N-awme.html>
- [17] Lionaki S, Makropoulos I, Panagiotellis K i wsp. Kidney transplantation outcomes in patients with IgA nephropathy and other glomerular and non-glomerular primary diseases in the new era of immunosuppression. PLoS One. 2021; 16(8): e0253337.
- [18] Rodrigues JC, Haas M, Reich HN. IgA Nephropathy. Clinical Journal of the American Society of Nephrology 12(4):677-686.
- [19] Lafayette R, Kroes M, Aldworth C i wsp. PERSISTENCE OF SIGNS AND SYMPTOMS IN TREATED PATIENTS WITH IgAN: EVIDENCE FROM REAL-WORLD DATA. Kidney International Reports (2023) 8, S258. [https://www.kireports.org/article/S2468-0249\(23\)00635-6/pdf](https://www.kireports.org/article/S2468-0249(23)00635-6/pdf)
- [20] Król E, Rutkowski B. Przewlekła choroba nerek — klasyfikacja, epidemiologia i diagnostyka. Forum Nefrologiczne 2008, 1, (1): 1–6.
- [21] Calliditas Therapeutics AB. Modelling long-term clinical benefit based on Inker Meta-analyses and Leicester General Hospital IgAN Registry; 2022.
- [22] Carroll K, Conley L, Mercer A i wsp. ESTIMATING DELAY IN TIME TO ESKD FOR TREATMENT EFFECTS ON PROTEINURIA IN IGA NEPHROPATHY AND FSGS. Nephrology Dialysis Transplantation, Volume 36, Issue Supplement_1, May 2021. https://academic.oup.com/ndt/article/36/Supplement_1/gfab104.004/6289667
- [23] Knoop T, Vikse BE, Svarstad E i wsp. Mortality in patients with IgA nephropathy. Am J Kidney Dis. 2013;62(5):883-890.

- [24] 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.
- [25] 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.
- [26] Cravedi P, Remuzzi G. Pathophysiology of proteinuria and its value as an outcome measure in chronic kidney disease. *Br J Clin Pharmacol.* 2013;76(4):516-523.
- [27] 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.
- [28] 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>
- [29] Coppo R, Troyanov S, Bellur S i wsp. Validation of the Oxford classification of IgA nephropathy in cohorts with different presentations and treatments. *Kidney Int.* 2014;86(4):828-836.
- [30] Thompson A, Carroll K, L AI i wsp. Proteinuria Reduction as a Surrogate End Point in Trials of IgA Nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2019;14(3):469-481.
- [31] Barbour SJ, Coppo R, Zhang H i wsp. Evaluating a New International Risk-Prediction Tool in IgA Nephropathy. *JAMA Intern Med.* 2019;179(7):942-952.
- [32] Chronic Kidney Disease Prognosis C, Matsushita K, van der Velde M i wsp. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet.* 2010;375(9731):2073-2081.
- [33] 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.
- [34] Fraser SD, Barker J, Roderick P i wsp. Health-related quality of life, functional impairment and comorbidity in people with mild-to-moderate chronic kidney disease: a cross-sectional study. *BMJ Open.* 2020;10(8):e040286.
- [35] Starczewska M, Stasiak E, Augustyniuk K i wsp. Ocena jakości życia pacjentów hemodializowanych z uwzględnieniem czynników socjodemograficznych i medycznych. *PIEŁĘGNIARSTWO POLSKIE* 2018, 1 (67): 44-50.
- [36] Ponczek D, Głowacka M, Markiewicz D. Jakość życia pacjentów hemodializowanych z powodu przewlekłej niewydolności nerek. *Pielęgniarstwo w Opiece Długoterminowej / Long-Term Care Nursing.* 2019;4(4):5-13. doi:[https://doi.org/10.19251/pwod/2019.4\(1\)](https://doi.org/10.19251/pwod/2019.4(1)).
- [37] Floege J, Amann K. Primary glomerulonephritides. *Lancet.* 2016;387(10032):2036-2048.
- [38] Penfold RS, Prendecki M, McAdoo S, Tam FW. Primary IgA nephropathy: current challenges and future prospects. *Int J Nephrol Renovasc Dis.* 2018;11:137-148.
- [39] 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.
- [40] 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.
- [41] 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.
- [42] 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
- [43] 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.
- [44] Konieczny A, Donizy P, Gołębiowski T i wsp. Clinical and Histopathological Factors Influencing IgA Nephropathy Outcome. *Diagnostics (Basel).* 2021;11(10):1764. Published 2021 Sep 25. doi:10.3390/diagnostics11101764

- [45] Elshahat S, Cockwell P, Maxwell AP i wsp. The impact of chronic kidney disease on developed countries from a health economics perspective: A systematic scoping review. *PLoS One*. 2020;15(3):e0230512.
- [46] Koszty pośrednie w ocenie technologii medycznych. Raport. Warszawa. 2014.
- [47] MAHTA. DOSTĘP DO ŚWIADCZEŃ NEFROLOGICZNYCH W POLSCE. Raport 2019. http://www.korektorzdrowia.pl/wp-content/uploads/raport_dostep_do_swadczen_nefrologicznych.pdf
- [48] Fundacja „Nadzieja dla Zdrowia” oraz konsultanci merytoryczni. Raport 2019. Ogólnopolskie Badanie Pacjentów Nefrologicznych. *Forum Nefrologiczne* 2020, 13(3): 149–163.
- [49] https://www.kidney.org/sites/default/files/docs/11-50-1601_fai_patbro_aboutckd_pharmanet_polish_june08.pdf
- [50] Jazienicka-Kielb A, Babicki M, Krajewska M i wsp. Przewlekła choroba nerek w praktyce lekarza POZ – diagnostyka, obraz kliniczny, postępowanie. *Lekarz POZ*. 2022;8(2):105-111.
- [51] Suzuki H, Kikuchi M, Koike K i wsp. A digest from evidence-based clinical practice guideline for IgA nephropathy 2020. *Clin Exp Nephrol*. 2021 Dec;25(12):1269-1276.
- [52] https://research-and-innovation.ec.europa.eu/research-area/health/rare-diseases_en
- [53] Uchwała nr 110 Rady Ministrów z dnia 24 sierpnia 2021 r. w sprawie przyjęcia dokumentu Plan dla Chorób Rzadkich. *Monitor Polski, Dziennik Urzędowy Rzeczypospolitej Polskiej*. https://monitorpolski.gov.pl/M2021000088301.pdf#xd_co_f=YzBhYzliODYtY2MxZS00YzdjLWE4ZTgtZDNkODhjOWFIOTZI
- [54] Ulotka TARPEYO® (budezonid) https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/215935s000lbl.pdf
- [55] Orphan designation Kinpeygo® <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu-3-16-1778>
- [56] 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/2023/Opracowanie_zbiorcze_TLI_2023_BP.425.1.2023_BIP_REOPTR.pdf
- [57] https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/2023/2023%2003%2031%20BP.425.1.2023%20Wykaz%20TLI.pdf
- [58] Wróblewski K. Nefropatia IgA. *Medycyna po Dyplomie*, 2023:02. <https://podyplomie.pl/medycyna/38577,nefropatia-iga>
- [59] Lv J, Wong MG, Hladunewich, MA i wsp. Effect of Oral Methylprednisolone on Decline in Kidney Function or Kidney Failure in Patients With IgA NephropathyThe TESTING Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2022;327(19):1888-1898. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9115617/>
- [60] 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>
- [61] Manno C, Torres DD, Rossini M, i wsp. Randomized controlled clinical trial of corticosteroids plus ACE-inhibitors with long-term follow-up in proteinuric IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24(12):3694-701.
- [62] Lv J, Zhang H, Chen Y, i wsp. Combination therapy of prednisone and ACE inhibitor versus ACE-inhibitor therapy alone in patients with IgA nephropathy: a randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis* 2009;53(1):26-32.
- [63] 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 roku. <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>
- [64] Barratt, Jonathan Fragale, Guillermo 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 International*, 2023; 103(2): 391 – 402.
- [65] Fellström 2017 Fellström, Bengt C i wsp. Targeted-release budesonide versus placebo in patients with IgA nephropathy (NEFIGAN): a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2b trial, *The Lancet*, 389(10084), 2117 – 2127.
- [66] ChPL CortimentMMX, tabl. o przedł. uwalnianiu, 9 mg
- [67] ChPL Entocort, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 3 mg
- [68] ChPL Depo-Medrol <https://gdziepolek.blob.core.windows.net/product-documents/doc174513/depo-medrol-dokument.pdf>

- [69] Solu-Medrol ChPL
- [70] Encortolon ChPL
- [71] Encorton ChPL
- [72] Del Vecchio L, Chiara Rimoldi C, Pozzi C. Nefecon (targeted-release formulation-budesonide) for the treatment of IgA nephropathy. *Future Rare Diseases*. 2021;1(4).
- [73] Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. 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. <http://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20210000074/O/D20210074.pdf> (grudzień 2023).
- [74] Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA) opracowane przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) w 2016 roku. http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne_hta/2016/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf (grudzień 2023).
- [75] Dressman J. Comparative Dissolution of Budesonide from Four Commercially Available Products for Oral Administration: Implications for Interchangeability. *Dissolution Technologies* 2023, listopad, 224-229. https://dissolutiontech.com/issues/202311/DT202311_A02.pdf
- [76] Opinia Rady Przejrzystości nr 170/2021 https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/off/2021/ORP/U_51_304_15112021_o_170_mycophenolas_mofetil_off_label_cykl_zacz.pdf
- [77] Opinia Rady Przejrzystości nr 343/2018 https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/off/2018/ORP/U_48_490_181220_opinia_343_mycophenolas_mofetil_off_label_cykl.pdf
- [78] Opinia Rady Przejrzystości nr 31/2016 https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/035/ORP/U_3_38_160125_opinia_31_mycophenolas_mofetil_off_label_zaczernione.pdf
- [79] Opinia Rady Przejrzystości nr 138/2021 https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/off/2021/ORP/U_45_263_04102021_o_138_azathioprinum_off_label_cykl_zacz.pdf
- [80] Opinia Rady Przejrzystości nr 354/2018 https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/off/2021/ORP/U_45_263_04102021_o_138_azathioprinum_off_label_cykl_zacz.pdf
- [81] Opinia Rady Przejrzystości nr 41/2016 https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/008/ORP/U_4_55_160201_opinia_41_azathioprinum_off_label.pdf
- [82] <https://clinicaltrials.gov/>
- [83] ChPL Forxiga https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/forxiga-epar-product-information_pl.pdf
- [84] CADTH <https://www.cadth.ca/reimbursement-review-reports>
- [85] NICE Targeted-release budesonide for treating IgA nephropathy <https://www.nice.org.uk/guidance/ta937/chapter/1-Recommendations> [ID1434]. <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta11028>
- [86] SMC <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/>
- [87] AWMSG <https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/budesonide-kinpeygo/>
- [88] HAS <https://www.has-sante.fr/>
- [89] PBAC <https://www.pbs.gov.au/pbs/home>
- [90] NCPE <https://www.ncpe.ie/>
- [91] G-Ba www.g-ba.de
- [92] Wyniki ankiet, wypełnionych przez polskich ekspertów w dziedzinie nefrologii.
- [93] 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 randomized phase 3 trial. *Lancet*. 2023;402(10405):859-870.

- [94] Dressman J, Philipson R, Barratt J. Comparison of the dissolution profile of Nefecon with three other commercially available oral formulations of budesonide: Implications for interchangeability. Calliditas Therapeutics. IIGANN Congress. 28-30 September 2023.
- [95] Panasiuk-Kamińska K, Zubilewicz R, Szeliga-Król J, Jaroszyński A. Rola lekarza rodzinnego w opiece nad pacjentem z przewlekłą chorobą nerek. Forum Medycyny Rodzinnej 2016, 10(4): 189–195. https://journals.viamedica.pl/forum_medycyny_rodzinnej/article/view/48984/38554

8. SPIS TABEL, RYSUNKÓW

Spis tabel

Tabela 1. Kryteria włączenia i kryteria wyłączenia z leczenia budezonidem chorych na pierwotną nefropatię IgA w ramach proponowanego przez Wnioskodawcę programu lekowego „LECZENIE PACJENTÓW Z PIERWOTNĄ NEFROPATIĄ IgA (ICD-10: N02.8)” [2].	12
Tabela 2. Epidemiologia nefropatii IgA w Polsce, na podstawie dostępnych badań pierwotnych.	20
Tabela 3. Zestawienie wytycznych praktyki klinicznej (polskich i światowych) dotyczących leczenia pierwotnej nefropatii IgA (stan na grudzień 2023).	25
Tabela 4. Schematy stosowania glikokortykosteroidów w pierwotnej nefropatii IgA, z wysokim ryzykiem progresji choroby nerek przytoczone w wytycznych KIDGO [5] i PTN [6].	29
Tabela 5. Wykaz leków refundowanych w Polsce w rozpoznaniu nefropatii IgA (stan na styczeń 2024) [63].	30
Tabela 6. Wykaz refundowanych wskazań dla GKS (prednizon w postaci doustnej, metyloprednizolonu w postaci dożylniej) w Polsce [63].	31
Tabela 7. Wykaz wskazań dla refundowanych w Polsce preparatów doustnych zawierających budezonid [63].	32
Tabela 8. Kluczowe informacje o badaniach rejestracyjnych dla budezonidu w leczeniu pierwotnej nefropatii IgA.	36
Tabela 9. Kluczowe wyniki z zakresu skuteczności klinicznej z badania NefIgArd – część A [64].	37
Tabela 10. Kluczowe wyniki z zakresu bezpieczeństwa z badania NefIgArd – część A [64].	38
Tabela 11. Kluczowe wyniki z zakresu skuteczności klinicznej z badania [1], [65].	39
Tabela 12. Kluczowe wyniki z zakresu bezpieczeństwa z badania NEFIGAN [65].	39
Tabela 13. Porównanie właściwości farmakodynamicznych i farmakokinetycznych dostępnych w Polsce i refundowanych preparatów zawierających budezonid stosowany doustnie względem Kinpeygo®.	42
Tabela 14. Budezonid w świetle stanowisk Rady Przejrzystości (RP) przy AOTMiT i/lub Rekomendacji Prezesa AOTMiT dotyczących leczenia pierwotnej nefropatii IgA u osób dorosłych, u których istnieje ryzyko szybkiej progresji choroby (grudzień 2023/styczeń 2024).	47
Tabela 15. Oceniana interwencja w świetle rekomendacji finansowych światowych agencji oceny technologii medycznych dotyczących leczenia pierwotnej nefropatii IgA u osób dorosłych, u których istnieje ryzyko szybkiej progresji choroby (grudzień 2023).	48
Tabela 16. Stadia zaawansowania albuminurii [47].	59
Tabela 17. Klasyfikacja oksfordzka MEST-C biopłatów nerki [4], [51], [58].	60
Tabela 18. Klasyfikacja zmian morfologicznych w przebiegu IgA-N według Haasa [4].	60
Tabela 19. Stadia przewlekłej choroby nerek na podstawie szacowanego stopnia filtracji kłębuszkowej [20].	61
Tabela 20. Charakterystyka Produktu Leczniczego Kinpeygo® (budezonid).	63
Tabela 21. Charakterystyka Produktu Leczniczego Encorton® (prednizon) oraz Solu-Medrol® (metyloprednizolon).	67

Spis rysunków

Rysunek 1. Skumulowane ryzyko progresji do schyłkowej niewydolności nerek (ESRD) na podstawie poziomu białkomoczu podczas biopsji u pacjentów z IgAN, na podstawie badania norweskiego [23].	17
Rysunek 2. Geograficzne zróżnicowanie częstości występowania IgAN w Europie na podstawie danych z krajowych rejestrów biopsji nerek u pacjentów w każdym wieku [42].	19
Rysunek 3. Całkowite koszty dla systemu opieki zdrowotnej i koszty społeczne w przewlekłej chorobie nerek w stadiach 1–3 i 4–5., oszacowane na podstawie systematycznego przeglądu literatury obejmującego 37 badań przeprowadzonych w Europie, Ameryce Północnej i Australii. Wszystkie koszty przedstawiono w dolarach amerykańskich (2019 rok). Kolor ciemnoniebieski oznacza górny limit kosztów, a jasnoniebieski oznacza dolny limit kosztów [46].	23
Rysunek 4. Patofizjologia nefropatii IgA; opracowano na podstawie referencji [10]. IgA - immunoglobulina A; IgAN - nefropatia zależna od immunoglobuliny A; IgG - immunoglobulina G; TLR- receptor Toll-podobny.	57
Rysunek 5. Rozpoznawanie przewlekłej choroby nerek na podstawie GFR i albuminurii – ryzyko chorobowości i śmiertelności [5], [50].	62

9. ANEKS

9.1. ETIOLOGIA I PATOGENEZA NEFROPATII IgA – SZCZEGÓŁOWE INFORMACJE

Etiologia

Zwykle przed ujawnieniem się nefropatii występuje choroba zakaźna, która prowadzi do rozregulowanej odpowiedzi immunologicznej, ale nefropatia IgA sama w sobie nie ma etiologii zakaźnej. Nie ma dowodów sugerujących, że nefropatia IgA jest wtórna do jakiegokolwiek konkretnego czynnika zakaźnego [13]. Poniżej przedstawiono możliwe przyczyny nefropatii IgA:

a) czynniki rodzinne:

- szacuje się, że mniej niż 10% przypadków wynika z rodzinnej nefropatii IgA;
- wykazano związek nefropatii IgA z 6q22-23 i locus genu IGAN1;
- nie jest jasne, czy zmiany genetyczne w tych rodzinach będą miały bezpośredni wpływ na typowe, sporadyczne przypadki nefropatii IgA;

b) podłoże sporadyczne/idiopatyczne:

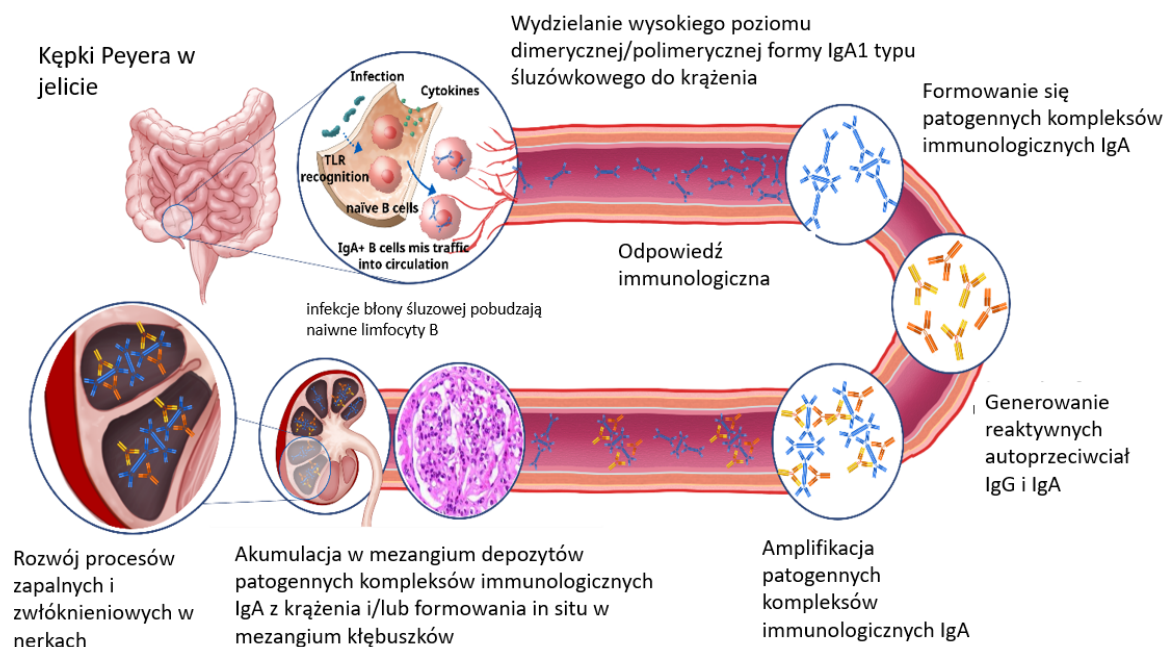
- ponad 90% przypadków ma charakter sporadyczny, a etiologia jest nieznana;
- brak dowodów sugerujących udział konkretnego czynnika zakaźnego pomimo związku pomiędzy makroskopowym krwiomoczem i zapaleniem błony śluzowej;
- brak dowodów wskazujących na nadwrażliwość na antygeny pokarmowe, z wyjątkiem małej grupy pacjentów z celiakią;
- nieprawidłowa O-glikozylacja regionu zawiasowego IgA1 sprzyja tworzeniu krążących kompleksów immunologicznych IgA, prowadząc do aktywacji i odkładania komórek mezangialnych;
- nefropatię IgA można również zaobserwować w zapaleniu wątroby, marskości wątroby i zakażeniu ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV) [13].

Patogeneza

Immunoglobulina A (IgA) występuje w postaci 2 podtypów: IgA1 oraz IgA2; istotą nefropatii IgA jest powstawanie podtypu immunoglobuliny IgA1 o nieprawidłowej budowie, nie zawierającej w swoim rejonie zawiasowym dołączanych w czasie glikozylacji cząsteczek galaktozy (gd-IgA1; ang. *galactose-deficient IgA1*) [58]. Ogólnie patogenezę IgAN można opisać za pomocą hipotezy „czterech trafień” (ang. „*four hits*”) [7], [8], [9], [13]:

- trafienie 1 - w krążeniu pojawia się podwyższony poziom gd-IgA, wytwarzanych przez komórki wytwarzające IgA1, w tym komórki w kępkach Peyera w dalszej części jelita krętego, które są głównym miejscem wytwarzania IgA;
- trafienie 2 - wytwarzane są autoprzeciwciała IgG i IgA, które są kierowane przeciwko gd-IgAs;
- trafienie 3 - autoprzeciwciała i gd-IgA tworzą kompleksy immunologiczne;

- trafienie 4 - kompleksy immunologiczne zawierające IgA odkładają się w mezangium kłębuszków nerkowych, w konsekwencji czego w nerkach rozwijają się procesy zapalne i zwłóknieniowe. W niektórych przypadkach postępujące pogorszenie czynności nerek prowadzi do niewydolności nerek.



Rysunek 4. Patofizjologia nefropatii IgA; opracowano na podstawie referencji [10]. IgA - immunoglobulina A; IgAN - nefropatia zależna od immunoglobuliny A; IgG - immunoglobulina G; TLR- receptor Toll-podobny.

9.2. OBJAWY ORAZ PRZEBIEG NEFROPATII IgA – SZCZEGÓŁOWE INFORMACJE

Zakres objawów klinicznych nefropatii IgA jest szeroki, od bezobjawowego krwimoczmu po szybko postępujące kłębuszkowe zapalenie nerek. Sposób prezentacji choroby różni się w zależności od grupy wiekowej i wyników biopsji. Dwa najczęstsze fenotypy kliniczne to:

- bezobjawowy krwimocz;
- postępująca choroba nerek.

W programach badań przesiewowych można wykryć bezobjawowy krwimocz z łagodnym białkomoczem o nasileniu np. 0,5 g/dobę. U części pacjentów z izolowanym mikroskopowym krwimoczem i łagodnym białkomoczem ostatecznie rozwinię się znaczny białkomocz i nadciśnienie, co sugeruje konieczność wdrożenia długoterminowej obserwacji. Postępująca przewlekła choroba nerek jest częstym objawem. Rzadsze objawy obejmują makroskopowy krwimocz syngardłowy, który jest klasycznym zespołem klinicznym postrzeganym jako pierwszy objaw nefropatii IgA. Duży krwimocz w połączeniu z zapaleniem gardła lub inną infekcją skłania pacjentów do natychmiastowego poszukiwania pomocy lekarskiej. Krwimocz pojawia się w ciągu 2-3 dni od momentu wystąpienia infekcji i trwa przez kolejne 2-4 dni. Może mu towarzyszyć ból w okolicy lędźwiowej, który jest związany z przejściowym

roziągnięciem się torebki nerkowej. Jawny krwimocz związany z infekcją górnych dróg oddechowych zwykle stwierdza się u dzieci oraz młodych osób dorosłych; ustępuje on spontanicznie [58]. Obserwuje się także nawracający krwimocz makroskopowy. Chociaż białkomocz w zakresie nerczycowym nie jest rzadkością w nefropatii IgA, rzadko współwystępują. Ostra niewydolność nerek w zaawansowanych postaciach choroby może powodować obrzęk kostek, obrzęk twarzy i nadciśnienie [13], [18].

Do innych objawów obserwowanych u pacjentów z IgAN należą, zmęczenie, męczliwość i ból, które mogą powodować ograniczenia fizyczne i ograniczać codzienną aktywność. Ograniczenia dietetyczne mogą również wpływać na styl życia, a pacjenci cierpią na stany lękowe, depresję i obawiają się progresji do schyłkowej niewydolności nerek (ESRD) wymagającej dializy lub przeszczepu nerki [11], [12], [19].

9.3. DIAGNOSTYKA I ROZPOZNANIE NEFROPATII IgA – SZCZEGÓŁOWE INFORMACJE

Analiza moczu

Głównym objawem nefropatii IgA jest odnotowanie krwinkomoczu lub jawnego krwimoczu w badaniu ogólnym moczu. Stwierdzając w powtórzonym badaniu ogólnym moczu obecność erytrocytów, w pierwszej kolejności należy wykluczyć inne przyczyny powodujące krwinkomocz lub krwimocz takie jak:

- zaburzenia występujące w obrębie układu moczowego (m.in. kamica dróg moczowych, nowotwór pęcherza moczowego, u mężczyzn rozrost gruczołu krokowego);
- kobiet zaburzenia występujące w obrębie układu rodnegu (np. nowotwór trzonu macicy) [58].

U osób z nefropatią IgA krwinkomocz może występować okresowo lub stale, natomiast jawny krwimocz zwykle pojawia się epizodycznie. Biorąc pod uwagę zależność występowania objawów z infekcją, w powyższej sytuacji klinicznej istotnym elementem diagnostyki jest dobrze zebrany wywiad lekarski [58]. Należy zweryfikować historię poprzednich epizodów krwinkomoczu i białkomoczu [13].

Obecność krwinkomoczu i/lub krwimoczu zawsze wymaga dodatkowej oceny mikroskopowej pod kątem m.in. występowania erytrocytów wylugowanych oraz wałeczków erytrocytarnych. U osób z IgAN białkomocz rzadko pojawia się w formie izolowanej, natomiast może towarzyszyć krwinkomoczowi. Zwykle ilość białka w moczu nie przekracza 3 g/24 godziny. Badaniami diagnostycznymi pozostają:

- ocena dobowego wydalania białka z moczem;
- ilościowa ocena albuminy wydalanej z moczem w stosunku do wydalanej kreatyniny w postaci wskaźnika UACR (ang. *Urine albumin to creatinine ratio*) lub ocena białka wydalanego z moczem w stosunku do wydalanej kreatyniny w postaci wskaźnika UPCR (ang. *urine protein to creatinine ratio*) [58], [13].

W nefropatii IgA występuje białkomocz pochodzenia kłębuszkowego, którego cechą charakterystyczną jest dominująca obecność albuminy w moczu. Można przyjąć, że jeżeli albumina stanowi >40% białka wydalanego z moczem (wówczas wysoka wartość wskaźnika ACR koreluje z wysoką wartością wskaźnika PCR) oraz jeżeli wartość wydalanego białka z moczem wynosi >3,5 g/24 godziny, wówczas taki białkomocz jest wynikiem uszkodzenia kłębuszków nerkowych [58].

Tabela 16. Stadia zaawansowania albuminurii [47].

Kategoria	ACR (mg/g)	AER (mg/dobę)	Opis
A1	<30	<30	Prawidłowy lub nieznacznie podwyższony AER/ACR
A2	30-300	30-300	Umiarkowanie podwyższony AER/ACR
A3	>300	>300	Wysoce podwyższony

ACR (ang. *albumin-to-creatinine ratio*) – wskaźnik albumina/kreatynina; AER (ang. *albumin excretion rate*) – dobowe wydalanie albumin z moczem.

Biopsja nerki

Biopsja jest obecnie jedyną metodą referencyjną w diagnostyce nefropatii IgA, pozwalającą na rozpoznanie choroby, umożliwiającą następnie dobór celowanej terapii oraz określenie odwracalności potencjalnego procesu patologicznego na podstawie oceny jego aktywności i charakteru zmian przewlekłych [58], [3]. Wskazaniem do wykonania biopsji nerki jest potwierdzenie utrzymującego się krwinkomoczu z białkomoczem (szczególnie w ilości >1 g/24 godziny) lub bez niego po wykluczeniu innych przyczyn wtórnych (np. takich jak zapalenie naczyń związane z IgA, choroby zapalne jelit, inne choroby autoimmunologiczne, marskość wątroby, zakażenia wirusowe – wirusy hepatotropowe, HIV) [58].

Obraz bioptatu w mikroskopie świetlnym przedstawia najczęściej rozplem mezangium, ogniskowe, segmentalne twardnienie kłębuszków, rozplem i zapalenie endokapilarne, martwicę pętli naczyniowej, obecność półksiężyców oraz błoniasto-rozplemowe uszkodzenie w obrębie kłębuszków. W obrębie śródmiaższu i cewek stwierdza się ogniskowe zapalenie oraz ogniskowe włóknienie zrębu i zanik cewek. Podane cechy mogą współistnieć lub występować osobno i wykazywać zróżnicowane nasilenie [4].

W ocenie bioptatu nerki stosuje się klasyfikację oksfordzką MEST-C, na podstawie której jest oceniany rodzaj występujących zmian w obrębie kłębuszków nerkowych. Systemy klasyfikacji zmian morfologicznych w IgA-N lub klasyfikację Haasa (klasyfikację opisową), których założenia opisano w poniższych tabelach [4], [58].

Tabela 17. Klasyfikacja oksfordzka MEST-C bioptatów nerki [4], [51], [58].

Parametr morfologiczny	kategorie
M: rozplem mezangium	0: zwiększenie komórkowości mezangium (definiowane jako ≥ 4 komórki w 1 lub więcej segmentach kłębuszkowych) w $\leq 50\%$ kłębuszków; 1: zwiększenie komórkowości mezangium w $>50\%$ kłębuszków
E: zwiększenie komórkowości kapilar kłębuszkowych	0: bez wzrostu komórkowości; 1: zwiększenie komórkowości występuje przynajmniej w niektórych kapilarach
S: segmentalne twardnienie w kłębuszkach	0: bez cech twardnienia segmentalnego; 1: cechy twardnienia segmentalnego wstępują w przynajmniej 1 kłębuszku
T: włóknienie zrębu i zanik cewek	0: obszar kory nerki objęty włóknieniem zrębu i zanikiem cewek $\leq 25\%$ powierzchni dostępnej ocenie; 1: obszar kory nerki objęty włóknieniem zrębu i zanikiem cewek obejmuje 26-50% powierzchni dostępnej ocenie; 2: obszar kory nerki objęty włóknieniem zrębu i zanikiem cewek obejmuje $> 50\%$ powierzchni dostępnej ocenie
C: obecność półksiężyców*	0: brak C1: <25 C: >25

*Półksiężyc komórkowy to histomorfologiczny wykładnik uszkodzenia kłębuszka nerkowego będący obrazem proliferacji komórek nabłonka torebki Bowmana z naciekiem komórek zapalnych oraz odkładającymi się depozytami włóknika. Wraz z rozwojem stanu zapalnego postępujące procesy włóknienia powodują powstawanie półksiężyców włóknistych.

Tabela 18. Klasyfikacja zmian morfologicznych w przebiegu IgA-N według Haasa [4].

Klasa	Charakterystyka
I	ogniskowa proliferacja mezangium
II	ogniskowe segmentalne twardnienie kłębuszków
III	ogniskowy rozplem w kłębuszkach
IV	rozlany rozplem w kłębuszkach
V	twardnienie $> 40\%$ kłębuszków, lub włóknienie $>50\%$ powierzchni kory

Zastosowanie metod immunofluorescencyjnych pozwala na wykrycie charakterystycznych złogów IgA, wraz z którymi mogą się również pojawić złogi składowej C3 dopełniacza. W obrazie mogą także występować złogi IgG i IgM [3].

Rozpoznanie różnicowe:

- infekcyjne kłębuszkowe zapalenie berek, ze złogami IgA;
- nefropatia toczniowa;
- zmiany minimalne ze złogami IgA;
- wątrobowe twardnienie kłębuszków;
- plamica Schönleina-Henocha [4].

Badanie fizykalne

Badanie fizykalne powinno obejmować sprawdzenie ciśnienia krwi i poszukiwanie oznak upośledzenia czynności nerek, takich jak obrzęk, wodobrzusze i trzeszczenie podstawy płuc [13].

Ponadto nefropatia IgA może współistnieć z marskością wątroby, chorobami wątroby i celiakią. Dlatego należy przeprowadzić odpowiednie badanie ogólne i badanie jamy brzusznej, aby wykluczyć je klinicznie [13].

Ocena stadium przewlekłej choroby nerek

IgAN może prowadzić do przewlekłej choroby nerek, której stopień określa się na podstawie szacowanego stopnia filtracji kłębuszkowej (eGFR) [20], przedstawionym w poniższej tabeli.

Tabela 19. Stadia przewlekłej choroby nerek na podstawie szacowanego stopnia filtracji kłębuszkowej [20].

Stadium	Opis	eGFR [ml/min/1,73 m ²]	Inne używane pojęcia
I	Uszkodzenie nerek z prawidłowym lub podwyższonym GFR	>90	Uszkodzenie nerek pod postacią albuminurii, białkomoczu, krwinkomoczu bądź widoczne w badaniach obrazowych
II	Uszkodzenie nerek z łagodnym obniżeniem GFR	60-89	Utajona niewydolność nerek
III	Uszkodzenie nerek z umiarkowanym obniżeniem GFR	30-59	Jawna wyrównana niewydolność nerek
IV	Uszkodzenie nerek z ciężkim obniżeniem GFR	15-29	Jawna niewyrównana niewydolność nerek
V	Niewydolność nerek, krańcowa mocznica – jeśli występują objawy kliniczne niewydolności nerek	<15 lub dializa	Schyłkowa niewydolność nerek, niewydolność nerek

eGFR – szacunkowy wskaźnik przesączania kłębuszkowego.

Przewlekła choroba nerek to, zgodnie z wytycznymi Kidney Disease Improving Global Outcome (KDIGO), utrzymujące się powyżej 3 miesięcy nieprawidłowości budowy lub czynności nerek mające znaczenie dla zdrowia:

- wskaźnik przesączania kłębuszkowego <60 ml/min/1,73 m²;
- obecność co najmniej jednego wskaźnika uszkodzenia nerek, tj.:
 - albuminuria (wydalanie albuminy z moczem ≥30 mg/dobę; wskaźnik albumina/kreatynina ≥30 mg/g (≥3 mg/mmol));
 - nieprawidłowy osad moczu;
 - nieprawidłowości w zakresie elektrolitów lub inne będące wynikiem zaburzeń czynności cewek nerkowych;
 - nieprawidłowości ujawnione w badaniu histologicznym;
 - nieprawidłowości budowy ujawnione w badaniach obrazowych;
 - stan po przeszczepieniu nerki [5], [47].

				Kategoria albuminurii		
				A1	A2	A3
				Poziom normalny lub lekka albuminuria	Umiarkowana albuminuria	Ciężka albuminuria
				< 30 mg/g	30–300 mg/g	> 300 mg/g
Kategoria eGFR [ml/min/1,73 m ²]	G1	Normalna lub wysoka	≥ 90			
	G2	Lekko zmniejszona	60–89			
	G3a	Lekko do umiarkowanie zmniejszona	45–59			
	G3b	Umiarkowanie do poważnie zmniejszona	30–44			
	G4	Poważnie zmniejszona	15–29			
	G5	Niewydolność nerek	< 15			

Kolor zielony – niskie ryzyko, kolor żółty – umiarkowane ryzyko, kolor pomarańczowy – wysokie ryzyko, kolor czerwony – bardzo wysokie ryzyko.

Rysunek 5. Rozpoznawanie przewlekłej choroby nerek na podstawie GFR i albuminurii – ryzyko chorobowości i śmiertelności [5], [50].

9.4. CHARAKTERYSTYKI PRODUKTÓW LECZNICZYCH

W tabelach poniżej przedstawiono informacje z Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) dla technologii wnioskowanej – Kinpeygo® (budezonid, kapsułki twarde o zmodyfikowanym uwalnianiu) oraz elementów BSC - wybranych steroidów.

Tabela 20. Charakterystyka Produktu Leczniczego Kinpeygo® (budezonid).

Cecha	Nazwa handlowa (substancja czynna)
	Kinpeygo® (budezonid, kapsułki twarde o zmodyfikowanym uwalnianiu) [1]
Grupa farmakoterapeutyczna/ kod ATC	Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwbiegunkowe, dojelitowe leki przeciwzapalne i przeciwinfekcyjne, kortykosteroidy działające miejscowo, kod ATC: A07EA06
Mechanizm działania	<p>Zakładane działanie produktu leczniczego Kinpeygo 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.</p> <p>Działanie farmakodynamiczne</p> <p>Produkt Kinpeygo jest doustną postacią użytkową budezonidu w kapsułkach twardych o zmodyfikowanym uwalnianiu, która łączy w sobie takie właściwości, jak opóźniony rozpad kapsułki i przedłużony czas uwalniania substancji czynnej, budezonidu, w jelicie krętym. Ponieważ budezonidu uwalniany jest w jelicie krętym, gdzie występuje duże zagęszczenie kępek Peyera, zakłada się, że jego działanie farmakologiczne będzie miejscowe.</p>
Wskazania do stosowania	Produkt leczniczy Kinpeygo jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwotnej nefropatii IgA (IgAN) u osób dorosłych, u których istnieje ryzyko szybkiej progresji choroby, a stosunek stężenia białka do kreatyniny w moczu (UPCR) wynosi $\geq 1,5$ g/gram.
Dawkowanie i sposób podania	<p>Zalecana dawka to 16 mg raz na dobę rano, co najmniej na godzinę przed posiłkiem, przez 9 miesięcy. Jeśli leczenie ma być zakończone, dawkę należy zmniejszyć do 8 mg raz na dobę przez 2 tygodnie terapii; tę dawkę można zmniejszyć do 4 mg raz na dobę na dodatkowe 2 tygodnie, według uznania lekarza prowadzącego. Można rozważyć wznowienie leczenia według uznania lekarza prowadzącego. Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności terapii z zastosowaniem kolejnych cykli leczenia produktem Kinpeygo.</p> <p>Jeśli pacjent zapomni przyjąć produkt leczniczy Kinpeygo, powinien przyjąć go następnego dnia rano jak zwykle. Pacjent nie powinien przyjmować podwójnej dawki dobowej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.</p> <p><u>Szczególne grupy pacjentów</u> Osoby w podeszłym wieku</p> <p>Doświadczenia związane ze stosowaniem produktu Kinpeygo u osób w podeszłym wieku są ograniczone. Jednak na podstawie dostępnych danych klinicznych przewiduje się, że skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Kinpeygo będą podobne jak w innych badanych grupach wiekowych.</p> <p>Zaburzenie czynności wątroby</p>

Cecha	Nazwa handlowa (substancja czynna) Kinpeygo® (budezonid, kapsułki twarde o zmodyfikowanym uwalnianiu) [1]
	<p>Nie przeprowadzono badań dotyczących bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Kinpeygo w kapsułkach u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby. Stosowanie produktu Kinpeygo jest przeciwwskazane u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby (klasa C wg klasyfikacji Childa-Pugha).</p> <p>Zaburzenie czynności nerek Nie przewiduje się zmiany farmakokinetyki budezonidu u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek.</p> <p>Dzieci i młodzież Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Kinpeygo w kapsułkach u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.</p> <p>Sposób podawania Produkt leczniczy Kinpeygo jest przeznaczony do stosowania doustnego. Kapsułki twarde o zmodyfikowanym uwalnianiu należy połykać w całości, popijając wodą, rano co najmniej 1 godzinę przed posiłkiem (patrz punkt 5.2). Kapsulek nie wolno otwierać, rozgniatać ani żuć, ponieważ może to wpłynąć na profil uwalniania produktu leczniczego.</p>
Postać farmaceutyczna	<p>Kapsułka twarda o zmodyfikowanym uwalnianiu. Białe, powlekane, nieprzezroczyste kapsułki o wielkości 19 mm z nadrukiem „CAL10 4MG” czarnym atramentem.</p>
Przeciwwskazania	<p>Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Pacjenci z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby (stopień C według klasyfikacji Childa-Pugha).</p>
Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	<p>Nadczynność kory nadnerczy i zahamowanie osi nadnerczowej W przypadku przewlekłego stosowania glikokortykosteroidów mogą wystąpić działania ogólnoustrojowe, takie jak nadczynność kory nadnerczy i zahamowanie czynności nadnerczy. Glikokortykosteroidy mogą zmniejszać odpowiedź osi podwzgórze-przysadka-nadnercza (ang. HPA -hypothalamus-pituitary-adrenal) na stres. W sytuacjach, w których u pacjentów wykonywane są zabiegi chirurgiczne, lub w innych sytuacjach stresowych zaleca się suplementację glikokortykosteroidami podawanymi ogólnoustrojowo. Ze względu na to, że produkt leczniczy Kinpeygo zawiera glikokortykosteroid, należy stosować się do ogólnych ostrzeżeń dotyczących stosowania glikokortykosteroidów podanych poniżej.</p> <p>Zaburzenie czynności wątroby U pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim zaburzeniem czynności wątroby (odpowiednio klasy B lub C według klasyfikacji Childa-Pugha) ryzyko wystąpienia nadczynności kory nadnerczy i zahamowania osi nadnerczowej może być podwyższone ze względu na zwiększoną ekspozycję ogólnoustrojową na budezonid podawany doustnie. Pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby (klasy B według klasyfikacji Childa-Pugha) należy obserwować pod kątem nasilenia przedmiotowych i (lub) podmiotowych objawów nadczynności kory nadnerczy.</p> <p>Objawy odstawienia steroidów u pacjentów, u których wcześniej stosowano kortykosteroidy podawane ogólnoustrojowo. Należy monitorować pacjentów, u których leczenie glikokortykosteroidami o dużej dostępności układowej zmieniono na glikokortykosteroidy o mniejszej dostępności układowej, takie jak budezonid, ze względu na możliwość wystąpienia objawów przypisywanych odstawieniu steroidów, w tym objawów związanych z ostrym zahamowaniem osi nadnerczowej lub łagodnym nadciśnieniem wewnątrzczaszkowym. U tych pacjentów może być konieczne monitorowanie czynności kory nadnerczy, a dawkę glikokortykosteroidu o silnym działaniu ogólnoustrojowym należy zmniejszać ostrożnie. Zastąpienie glikokortykosteroidów podawanych ogólnoustrojowo budezonidem może prowadzić do ujawnienia alergii (np. nieżyty błony śluzowej nosa i wyprysku), które były wcześniej kontrolowane z zastosowaniem produktów leczniczych o działaniu ogólnoustrojowym.</p>

Cecha	Nazwa handlowa (substancja czynna) Kinpeygo® (budezonid, kapsułki twarde o zmodyfikowanym uwalnianiu) [1]
	<p style="text-align: center;">Zakażenia</p> <p>Pacjenci stosujący produkty lecznicze powodujące osłabienie układu immunologicznego są bardziej podatni na zakażenie niż osoby zdrowe. Na przykład ospa wietrzna i odra mogą mieć cięższy przebieg lub nawet śmiertelne skutki u podatnych pacjentów lub pacjentów przyjmujących glikokortykosteroidy w dawkach immunosupresyjnych. U pacjentów, którzy nie chorowali na te choroby, należy szczególnie uważać, aby uniknąć narażenia. Nie wiadomo, w jaki sposób dawka, droga podania i czas podawania glikokortykosteroidów wpływają na ryzyko rozwoju rozsianej postaci zakażenia. Nie jest również znany wpływ choroby podstawowej i (lub) wcześniejszego leczenia glikokortykosteroidami na to ryzyko. W przypadku kontaktu z ospą wietrzną może być wskazane leczenie swoistą immunoglobuliną przeciwko wirusowi ospy wietrznej i półpaśca (VZIG) lub immunoglobuliną ludzką normalną do podawania dożylnego (IVIG), zależnie od okoliczności. W przypadku kontaktu z odrą może być wskazana profilaktyka immunoglobuliną ludzką normalną do podawania domięśniowego (IG). (Patrz charakterystyka produktu leczniczego VZIG i IG) Jeśli rozwinie się ospa wietrzna, można rozważyć zastosowanie leków przeciwwirusowych. Glikokortykosteroidy należy stosować ostrożnie, o ile w ogóle, u pacjentów z czynną lub utajoną gruźlicą, nieleczonymi zakażeniami grzybiczymi i bakteryjnymi, układowymi zakażeniami wirusowymi lub pasożytniczymi albo z zakażeniem oka wirusem opryszczki pospolitej.</p> <p style="text-align: center;">Zachowanie ostrożności w przypadku szczególnych chorób</p> <p>Należy monitorować pacjentów z zakażeniami, nadciśnieniem tętniczym, cukrzycą, osteoporozą, chorobą wrzodową żołądka i dwunastnicy, jaskrą lub zaćmą, albo z cukrzycą lub jaskrą w wywiadzie rodzinnym lub z innymi schorzeniami, w których stosowanie glikokortykosteroidów może wiązać się ze zwiększeniem ryzyka wystąpienia działań niepożądanych.</p> <p style="text-align: center;">Zaburzenia wzroku</p> <p>W przypadku stosowania glikokortykosteroidów podawanych ogólnoustrojowo lub miejscowo mogą być zgłaszane zaburzenia wzroku. Jeśli u pacjenta wystąpią objawy takie, jak niewyraźne widzenie lub inne zaburzenia widzenia, należy rozważyć skierowanie go do okulisty w celu oceny możliwych przyczyn, w tym między innymi zaćmy, jaskry lub rzadkich chorób, np. centralnej surowiczej retinopatii (ang. central serous chorioretinopathy, CSCR), które zgłaszano po zastosowaniu glikokortykosteroidów podawanych ogólnoustrojowo lub miejscowo.</p> <p style="text-align: center;">Jednoczesne leczenie silnymi inhibitorami CYP3A4</p> <p>Przewiduje się, że jednoczesne leczenie silnymi inhibitorami CYP3A4, w tym produktami zawierający ketokonazol i kobicystat, spowoduje zwiększenie ryzyka wystąpienia ogólnoustrojowych działań niepożądanych związanych z budezonidem. Należy unikać skojarzenia z tymi lekami, chyba że korzyści przewyższają zwiększone ryzyko wystąpienia ogólnoustrojowych działań niepożądanych glikokortykosteroidów. Jeśli nie jest to możliwe, okres między podaniem leków powinien być możliwie jak najdłuższy i można także rozważyć zmniejszenie dawki budezonidu do 8 mg na dobę. Po spożyciu dużej ilości soku grejpfrutowego (który hamuje aktywność CYP3A4 głównie w błonie śluzowej jelit) ekspozycja ogólnoustrojowa na budezonid po podaniu doustnym wzrosła około dwukrotnie. Podobnie jak w przypadku innych produktów leczniczych metabolizowanych głównie przez CYP3A4, należy unikać regularnego spożywania grejpfrutów lub soku grejpfrutowego jednocześnie z podawaniem produktu Kinpeygo (inne soki, takie jak sok pomarańczowy lub sok jabłkowy, nie hamują CYP3A4).</p> <p style="text-align: center;">Test stymulacji ACTH</p> <p>Ze względu na możliwość zahamowania czynności nadnerczy wyniki testu stymulacji ACTH wykonywanego w ramach diagnostyki niedoczynności przysadki mózgowej mogą być fałszywe (niskie wartości).</p> <p style="text-align: center;">Sacharoza</p> <p>Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją fruktozy, zespołem złego wchłaniania glukozy i galaktozy lub niedoborem sacharazy-izomaltazy nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.</p>

Cecha	Nazwa handlowa (substancja czynna) Kinpeygo® (budezonid, kapsułki twarde o zmodyfikowanym uwalnianiu) [1]
Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji	<p>Produkty lecznicze/substancje hamujące CYP3A4</p> <p>Budezonid jest metabolizowany przez CYP3A4. Silne inhibitory CYP3A4 mogą zwiększać stężenie budezonidu w osoczu. Jednoczesne podawanie silnego inhibitora CYP3A4, ketokonazolu lub spożywanie soku grejfrutowego powodowało odpowiednio 6,5-krotny i 2-krotny wzrost biodostępności budezonidu w porównaniu z podawaniem samego budezonidu. W związku z tym należy spodziewać się istotnych klinicznie interakcji z silnymi inhibitorami CYP3A, takimi jak ketokonazol, itrakonazol, rytonawir, indynawir, sakwinawir, erytromycyna, cyklosporyna i sok grejfrutowy, które mogą zwiększyć ogólnoustrojowe stężenie budezonidu.</p> <p>Produkty lecznicze - substancje indukujące CYP3A4</p> <p>Jednoczesne leczenie induktorami CYP3A4, takimi jak karbamazepina, może zmniejszyć ekspozycję ogólnoustrojową na budezonid. Produkty lecznicze - substancje metabolizowane przez CYP3A4 ze względu na niewielkie powinowactwo do CYP3A4 i P-gp, a także na postać użytkową, właściwości farmakokinetyczne (FK) i niską ekspozycję ogólnoustrojową, mało prawdopodobne jest, aby produkt leczniczy Kinpeygo wpływał na ekspozycję ogólnoustrojową na inne produkty lecznicze.</p> <p>Doustne leki antykoncepcyjne</p> <p>Doustne leki antykoncepcyjne zawierające etynyloestradiol, które są również metabolizowane przez CYP3A4, nie wpływają na farmakokinetykę budezonidu.</p> <p>Inhibitory pompy protonowej</p> <p>Nie przeprowadzono oceny farmakokinetyki budezonidu podawanego w skojarzeniu z inhibitorami pompy protonowej (PPI). W badaniu oceniającym wartość pH w żołądku i dwunastnicy u zdrowych ochotników po wielokrotnym podaniu inhibitora pompy protonowej omeprazolu w dawce 40 mg raz na dobę, wartość pH w żołądku i dwunastnicy nie przekraczała poziomu wymaganego do rozpadu produktu leczniczego Kinpeygo. Jest mało prawdopodobne, aby PPI takie jak omeprazol wpływały na wartość pH poza dwunastnicą.</p> <p>Inne interakcje, które należy wziąć pod uwagę</p> <p>Leczenie budezonidem może zmniejszać stężenie potasu w surowicy, co należy wziąć pod uwagę w przypadku jednoczesnego podawania produktu Kinpeygo z produktami leczniczymi, których działanie farmakologiczne może być nasilane przez niskie stężenie potasu w surowicy, takimi jak glikozydy nasercowe, albo w przypadku jednoczesnego podawania z lekami moczopędnymi obniżającymi stężenie potasu w surowicy.</p>
Działania niepożądane	<p>Podsumowanie profilu bezpieczeństwa</p> <p>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.</p> <p>Szczegółowe omówienie częstości występowania działań niepożądanych znajduje się w pełnej wersji ChPL Kinpeygo.</p>
Specjalne środki ostrożności dotyczące przechowywania	Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.
Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	STADA Arzneimittel AG Stadastrasse 2-18 61118 Bad Vilbel Niemcy
Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	EU/1/22/1657/001 EU/1/22/1657/002

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 Problemu Decyzyjnego (APD).



Cecha	Nazwa handlowa (substancja czynna)
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu/data przedłużenia pozwolenia	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 15 lipca 2022

Tabela 21. Charakterystyka Produktu Leczniczego Encorton® (prednizon) oraz Solu-Medrol® (metyloprednizolon).

Cecha	Komparatory - nazwa handlowa (substancja czynna)	
	Encorton® (prednizon, tabletki) [71]	Solu-Medrol® (metyloprednizolon, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań) [69]
Grupa farmakoterapeutyczna/kod ATC	Grupa farmakoterapeutyczna: glikokortykosteroidy, kod ATC : H02 AB 07	Grupa farmakoterapeutyczna: Leki hormonalne do stosowania uogólnionego, glikokortykosteroidy. Kod ATC: H02 AB 04.
Mechanizm działania	<p>Prednizon jest syntetycznym glikokortykosteroidem, pochodną kortyzolu. Jest on związkiem nieaktywnym, a znaczenie kliniczne ma powstający w wątrobie metabolit prednizonu - prednizon, glikokortykosteroid o silnym działaniu przeciwzapalnym. Przyjmuje się, że 5 mg prednizonu wykazuje działanie przeciwzapalne równoważne 4 mg metyloprednizolonu lub triamcinolonu, 0,75 mg deksametazonu, 0,6 mg betametazonu i 20 mg hydrokortyzonu. Jego działanie mineralokortykosteroidowe stanowi około 60% aktywności hydrokortyzonu. Prednizon hamuje rozwój objawów zapalenia, nie wpływając na jego przyczynę. Hamuje gromadzenie się makrofagów, leukocytów i innych komórek w rejonie ogniska zapalnego. Hamuje fagocytozę, uwalnianie enzymów lizosomalnych oraz syntezę i uwalnianie chemicznych mediatorów zapalenia. Powoduje zmniejszenie rozszerzalności i przepuszczalności naczyń włosowatych, zmniejszenie przylegania leukocytów do śródbłonka naczyń włosowatych, co prowadzi zarówno do zahamowania migracji leukocytów jak i tworzenia obrzęków. Nasila syntezę lipomoduliny, inhibitora fosfolipazy A2 uwalniającej kwas arachidonowy z błony fosfolipidowej, z jednoczesnym hamowaniem jego syntezy.</p> <p>Działanie immunosupresyjne</p> <p>Mechanizmy działania immunosupresyjnego nie są całkowicie poznane, ale prednizon może zapobiegać lub hamować komórkowe reakcje immunologiczne jak również specyficzne mechanizmy związane z odpowiedzią immunologiczną. Zmniejsza liczbę limfocytów T, monocytów i granulocytów kwasochłonnych. Zmniejsza także przyłączanie się immunoglobulin do receptorów na powierzchni komórek i hamuje syntezę lub uwalnianie interleukin poprzez zmniejszenie</p>	<p>Metyloprednizolon jest steroidem o silnym działaniu przeciwzapalnym. Charakteryzuje się silniejszym działaniem przeciwzapalnym niż prednizon, oraz powoduje zatrzymanie sodu i wody w organizmie, w mniejszym stopniu niż prednizon.</p> <p>Bursztynian sodowy metyloprednizolonu badano pod kątem stosowania w leczeniu ostrego uszkodzenia rdzenia kręgowego w dwóch randomizowanych krajowych badaniach porównawczych prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, z udziałem pacjentów z ostrym uszkodzeniem rdzenia kręgowego (NASCIS 2 i 3, ang. <i>National Acute Spinal Cord Injury Studies</i>). Duża dawka bursztynianu sodowego metyloprednizolonu podawanego początkowo w postaci bolusu dożylnego w dawce 30 mg/kg mc. przez 15 minut, a następnie po 45 minutach w postaci ciągłej infuzji dożylnej w dawce 5,4 mg/kg mc./godzinę przez 24 godziny, miała istotny wpływ na regenerację neurologiczną, jeśli podano ją pacjentom w ciągu 8 godzin od urazu (NASCIS 2), a poprawa funkcji motorycznych była większa u pacjentów, u których leczenie rozpoczęto w ciągu od 3 do 8 godzin od urazu i kontynuowano według tego samego schematu dawkowania przez 48 godzin (NASCIS 3).</p> <p>Glikokortykosteroidy przechodzą przez błony komórkowe i wiążą się ze specyficznymi receptorami, zlokalizowanymi w cytoplazmie. Następnie kompleksy te wnikają do jądra komórkowego, wiążą się z DNA (chromatyna) i stymulują transkrypcję mRNA i dalszą syntezę różnych enzymów, które są prawdopodobnie odpowiedzialne za liczne efekty glikokortykosteroidów, obserwowane po użyciu ogólnym. Oprócz istotnego wpływu na procesy zapalne i immunologiczne, glikokortykoidy oddziałują również na metabolizm węglowodanów, białek i tłuszczów. Działają również na układ</p>

Cecha	Komparatory - nazwa handlowa (substancja czynna)	
	Encorton® (prednizon, tabletki) [71]	Solu-Medrol® (metyloprednizolon, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztwołu do wstrzykiwań) [69]
	<p>blastogenezy limfocytów T i zmniejszenie nasilenia wczesnej odpowiedzi immunologicznej. Może także hamować przenikanie kompleksów immunologicznych przez błony podstawne i zmniejszać stężenie składników dopełniacza i immunoglobulin.</p>	<p>sercowo-naczyniowy, mięśnie szkieletowe oraz ośrodkowy układ nerwowy. Wpływ na procesy zapalne i immunologiczne:</p> <ul style="list-style-type: none"> – redukcja liczby komórek aktywnych immunologicznie w okolicy ogniska zapalnego, – zmniejszenie światła naczyń krwionośnych, – stabilizacja błon lizosomalnych, – zahamowanie fagocytozy, – zmniejszenie produkcji prostaglandyn i ich pochodnych.
Wskazania do stosowania	<p>Choroby układu endokrynnego: niewydolność kory nadnerczy pierwotna (choroba Addisona) i wtórna (lekami z wyboru są hydrokortyzon i kortyzon, syntetyczne pochodne mogą być stosowane z mineralokortykoidami); wrodzona hiperplazja nadnerczy; hiperkalcemia związana z chorobą nowotworową; zapalenie tarczycy (nieropne).</p> <p>Choroby alergiczne o ciężkim przebiegu, odporne na inne metody leczenia: kontaktowe zapalenie skóry; atopowe zapalenie skóry; choroba posurowicza; reakcje nadwrażliwości na leki; całoroczny lub sezonowy alergiczny nieżyt nosa.</p> <p>Kolagenozy (glikokortykosteroidy wskazane są w okresach zaostrzenia lub w niektórych przypadkach jako leczenie podtrzymujące): ostre reumatyczne zapalenie mięśnia sercowego; zapalenie skórno-mięśniowe (u dzieci glikokortykosteroidy mogą być lekiem z wyboru); toczeń rumieniowaty układowy.</p> <p>Choroby skóry i błon śluzowych: złuszczające zapalenie skóry; opryszczkowe pęcherzowe zapalenie skóry; ciężkie łojotokowe zapalenie skóry; ciężki rumień wielopostaciowy (zespół Stevens-Johnsona); ziarniniak grzybiasty; pęcherzyca; ciężka łuszczyca.</p> <p>Choroby przewodu pokarmowego (w okresach zaostrzenia; długotrwałe leczenie jest niewskazane): wrzodziejące zapalenie okrężnicy;</p>	<p>Glikokortykosteroidy powinny być stosowane tylko objawowo, z wyjątkiem przypadków zaburzeń endokrynologicznych, kiedy są stosowane w leczeniu substytucyjnym.</p> <p>Zaburzenia endokrynologiczne</p> <ul style="list-style-type: none"> – pierwotna lub wtórna niedoczynność kory nadnerczy (w określonych okolicznościach, w skojarzeniu z mineralokortykosteroidami) – ostra niedoczynność kory nadnerczy (może być konieczne podawanie w skojarzeniu z mineralokortykosteroidami) – leczenie wstrząsu wywołanego niewydolnością kory nadnerczy, albo wstrząsu nieodpowiadającego na konwencjonalne leczenie, w razie potwierdzenia lub podejrzenia niewydolności kory nadnerczy (w przypadkach, kiedy niewskazane jest podanie mineralokortykosteroidów) – przed zabiegami chirurgicznymi oraz w przypadku ciężkiej choroby lub urazu, u pacjentów ze zdiagnozowaną niewydolnością kory nadnerczy lub zmniejszonym poziomem hormonów nadnerczy <ul style="list-style-type: none"> – wrodzony przerost nadnerczy – nieropne zapalenie tarczycy – hiperkalcemia w przebiegu choroby nowotworowej <p>Choroby reumatyczne</p> <p>Leczenie wspomagające do krótkotrwałego stosowania w czasie epizodu zaostrzenia lub pogorszenia stanu zdrowia w przebiegu:</p> <ul style="list-style-type: none"> – pourazowej choroby zwyrodnieniowej stawów – zapalenia błony maziowej w przebiegu choroby zwyrodnieniowej stawów – reumatoidalnego zapalenia stawów, w tym młodzieńczego reumatoidalnego zapalenia stawów <ul style="list-style-type: none"> – ostrego i podostrego zapalenia kaletki maziowej <ul style="list-style-type: none"> – zapalenia nadkłykcia – ostrego nieswoistego zapalenia pochewki ścięgna <ul style="list-style-type: none"> – ostrego dnaowego zapalenia stawów – łuszczykowego zapalenia stawów

Cecha	Komparatory - nazwa handlowa (substancja czynna)	
	Encorton® (prednizon, tabletki) [71]	Solu-Medrol® (metyloprednizolon, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztwołu do wstrzykiwań) [69]
	<p>choroba Leśniowskiego-Crohna.</p> <p>Choroby układu krwiotwórczego: niedokrwistość hemolityczna nabyta (autoimmunologiczna); niedokrwistość aplastyczna wrodzona; niedokrwistość wskutek wybiórczej hipoplazji układu czerwonych krwinek; małopłytkowość wtórna u dorosłych; idiopatyczna plamica małopłytkowa (choroba Werlhofa) u dorosłych.</p> <p>Choroby nowotworowe (jako leczenie paliatywne, łącznie z odpowiednim leczeniem przeciwnowotworowym): białaczka i chłoniaki u dorosłych; ostra białaczka u dzieci. zespół nerczycowy; glikokortykosteroidy wskazane są w celu wywołania diurezy lub uzyskania remisji w przypadku białkomoczu w zespole nerczycowym idiopatycznym bez mocznicy lub w celu poprawy czynności nerek u chorych z toczniem rumieniowatym. W idiopatycznym zespole nerczycowym długotrwałe leczenie może być konieczne w celu zapobieżenia częstym nawrotom.</p> <p>Choroby neurologiczne: stwardnienie rozsiane w okresach zaostrzenia.</p> <p>Choroby oka (ciężkie ostre i przewlekłe procesy alergiczne i zapalne): zapalenie tęczówki; zapalenie tęczówki i ciała rzęskowego; zapalenie naczyńki i siatkówki; rozlane zapalenie błony naczyniowej tylnego odcinka oka; zapalenie nerwu wzrokowego; współczulne zapalenie naczyńki; zapalenie przedniego odcinka oka; alergiczne zapalenie spojówek; zapalenie rogówki (nie związane z zakażeniem wirusem opryszczki lub zakażeniem grzybiczym); alergiczne owróżdzenie brzeżne rogówki.</p> <p>Choroby układu oddechowego: beryloza; zespół Löfflera; zachyłkowe zapalenie płuc; objawowa sarkoidoza; piorunująca lub rozsiana gruźlica płuc (z jednoczesnym leczeniem przeciwgruźliczym); astma oskrzelowa.</p> <p>Choroby reumatyczne (jako leczenie wspomagające w stanach zaostrzenia):</p>	<p>– zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa</p> <p>Układowe choroby tkanki łącznej W okresie zaostrzenia lub jako leczenie podtrzymujące w przebiegu: – tocznia rumieniowatego układowego (i zapalenia nerek w przebiegu tocznia) – ostrego reumatycznego zapalenia mięśnia sercowego – układowego zapalenia wielomięśniowego i zapalenia skórno-mięśniowego – guzkowego zapalenia tętnic – zespołu Goodpastura</p> <p>Choroby dermatologiczne – pęcherzyca – ciężka odmiana rumienia wielopostaciowego (zespół Stevensa-Johnsona) – złuszczone zapalenie skóry – ciężka postać łuszczycy – pęcherzowe opryszczkowe zapalenie skóry – ciężka postać łojotokowego zapalenia skóry – ziarniniak grzybiasty</p> <p>Choroby alergiczne Leczenie ciężkich chorób alergicznych, w przypadku, kiedy inne metody leczenia są nieskuteczne: – astma oskrzelowa – wyprysk kontaktowy (kontaktowe zapalenie skóry) – atopowe zapalenie skóry – choroba posurowicza – reakcja nadwrażliwości na leki – reakcje pokrzywkowe po transfuzji</p> <p>– ostry niezapalny obrzęk krtani (lekiem pierwszego wyboru jest epinefryna)</p> <p>Choroby oczu Ciężkie ostre i przewlekłe procesy alergiczne i zapalne obejmujące oko i jego przydatki, takie jak: – półpasiec oczny – zapalenie tęczówki, zapalenie tęczówki i ciała rzęskowego – zapalenie naczyńki i siatkówki – rozlane zapalenie błony naczyniowej tylnego odcinka oka i zapalenie naczyńki – zapalenie nerwu wzrokowego – współczulne zapalenie błony naczyniowej</p>

Cecha	Komparatory - nazwa handlowa (substancja czynna)	
	Encorton® (prednizon, tabletki) [71]	Solu-Medrol® (metyloprednizolon, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztwołu do wstrzykiwań) [69]
	<p>zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa; łuszczykowe zapalenie stawów; reumatoidalne zapalenie stawów, młodzieńcze reumatoidalne zapalenie stawów (w przypadkach opornych na inne metody leczenia).</p> <p>Inne, niereumatyczne stany zapalne układu kostno-stawowego: ostre i podostre zapalenie kaletki; ostre dnawe zapalenie stawów; ostre, nieswoiste zapalenie pochewki ścięgna; pourazowe zapalenie kości i stawów; zapalenie błony maziowej u pacjentów z zapaleniem kości i stawów; zapalenie nadkłykcia.</p> <p>Inne: gruźlicze zapalenie opon mózgowych z blokiem podpajęczynówkowym (jednocześnie z leczeniem przeciwgruźliczym); włośnica z zajęciem mięśnia sercowego lub układu nerwowego.</p>	<ul style="list-style-type: none"> – zapalenie w obrębie przedniego odcinka oka – alergiczne zapalenie spojówek – alergiczne brzeżne owrzodzenia rogówki – zapalenie rogówki <p>Choroby przewodu pokarmowego Jako leczenie układowe w zaostrzeniu przebiegu:</p> <ul style="list-style-type: none"> – wrzodziejącego zapalenia jelita grubego – choroby Leśniowskiego-Crohna <p>Choroby układu oddechowego</p> <ul style="list-style-type: none"> – objawowa sarkoidoza – beryloza <ul style="list-style-type: none"> – piorunująca lub rozsiana gruźlica płuc, jednocześnie z odpowiednim leczeniem chemioterapeutykiem przeciwgruźliczym – zespół Loefflera niepoddający się leczeniu innymi środkami – zachłystowe zapalenie płuc <ul style="list-style-type: none"> – umiarkowane lub ciężkie zapalenie płuc wywołane przez <i>Pneumocystis jiroveci</i> u pacjentów z AIDS (jako leczenie wspomagające, gdy jest podane w ciągu pierwszych 72 godzin od wstępnego leczenia skierowanego przeciwko <i>Pneumocystis</i>) <p>Choroby hematologiczne</p> <ul style="list-style-type: none"> – nabyta (autoimmunologiczna) niedokrwistość hemolityczna – idiopatyczna plamica małopłytkowa u dorosłych (wyłącznie podawanie dożylnie; przeciwwskazane jest podawanie domięśniowe) – wtórna małopłytkowość u dorosłych – niedobór erytroblastów w szpiku – wrodzona niedokrwistość hipoplastyczna <p>Choroby nowotworowe Leczenie paliatywne:</p> <ul style="list-style-type: none"> – białaczki i chłoniaki u dorosłych – ostra białaczka u dzieci <ul style="list-style-type: none"> – poprawa jakości życia pacjentów z nowotworami w stadium terminalnym <p>Obrzęki</p> <ul style="list-style-type: none"> – w celu wywołania diurezy albo remisji proteinurii w zespole nerczycowym bez mocznicy <p>Układ nerwowy</p> <ul style="list-style-type: none"> – obrzęk mózgu związany z obecnością guza – pierwotnym lub przerzutowym, i (lub) związanym z leczeniem chirurgicznym, lub radioterapią – zaostrzenie w przebiegu stwardnienia rozsianego

Cecha	Komparatory - nazwa handlowa (substancja czynna)	
	Encorton® (prednizon, tabletki) [71]	Solu-Medrol® (metyloprednizolon, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań) [69]
		<ul style="list-style-type: none"> - ostre urazy rdzenia kręgowego. Leczenie należy rozpocząć w ciągu ośmiu godzin od urazu. <li style="text-align: center;">Inne wskazania - gruźlicze zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych z blokiem podpajęczynówkowym lub w sytuacji zagrożenia blokiem podpajęczynówkowym wraz z odpowiednią terapią przeciwgruźliczą - włośnica z zajęciem układu nerwowego lub mięśnia sercowego <ul style="list-style-type: none"> - przeszczepianie narządów - zapobieganie nudnościom i wymiotom związanym z chemioterapią nowotworu
Dawkowanie i sposób podania	<p>Dawkę należy ustalać indywidualnie, zależnie od rodzaju choroby i odpowiedzi na leczenie. Po uzyskaniu pożądanego efektu leczniczego wskazane jest stopniowe zmniejszanie dawki do najmniejszej dawki skutecznej. Także przed planowanym odstawieniem leku dawkę należy zmniejszać stopniowo. W przypadku długotrwałego leczenia dużymi dawkami odstawienie leku można rozpocząć zmniejszaniem dawki o 1 mg miesięcznie, w przypadku krótkiego okresu leczenia – o 2 do 5 mg co 2-7 dni. Prednizon podawany w dawce do 40 mg na dobę przez okres krótszy niż 7 dni można odstawić bez ryzyka zahamowania osi przysadka - nadnercza. W celu zmniejszenia ryzyka zahamowania osi podwzgórze - przysadka - nadnercza zaleca się podawanie leku raz na dobę, w godzinach rannych, ponieważ rano jest największe wydzielanie endogennych kortykosteroidów. Jednakże, w niektórych przypadkach może być konieczne częstsze podawanie prednizonu.</p> <p>Zazwyczaj stosowane dawki:</p> <p>Dorośli i młodzież: 5 mg do 60 mg na dobę, jako pojedyncza dawka lub w dawkach podzielonych, maksymalnie do 250 mg na dobę.</p> <p>Dzieci: zazwyczaj stosowane dawki u dzieci: 2 mg na kg mc. na dobę w dawkach podzielonych co 6 lub 8 godzin, lub w dawce jednorazowej.</p> <p style="text-align: center;">Lek należy przyjmować w trakcie posiłku. Tabletki nie należy dzielić.</p>	<p>Roztwór soli sodowej bursztynianu metyloprednizolonu może być podawany w postaci wstrzyknięć dożylnych lub domięśniowych, lub wlewu dożylnego. W początkowym okresie stosowania z przyczyn nagłych preferowana jest metoda iniekcji dożylnej. Dawkę można zmniejszyć u niemowląt i dzieci, ale należy ją uzależniać od stanu pacjenta i odpowiedzi na produkt, a nie od wieku czy masy ciała. Nie powinna ona być mniejsza niż 0,5 mg/kg mc./24h.</p> <p>Wymagania dotyczące dawkowania są zmienne i należy je dostosowywać indywidualnie, w zależności od leczonej choroby, jej stopnia nasilenia oraz odpowiedzi pacjenta na leczenie przez cały okres terapii. Decyzję opartą na stosunku korzyści do ryzyka w każdym indywidualnym przypadku należy podejmować na bieżąco.</p> <p>Zaleca się stosowanie najmniejszej skutecznej dawki kortykosteroidu, zapewniającej uzyskanie kontroli leczonej choroby, przez możliwie najkrótszy czas. Właściwą dawkę podtrzymującą należy ustalić poprzez stopniowe zmniejszanie dawki początkowej produktu leczniczego w odpowiednich odstępach czasu aż do osiągnięcia najmniejszej dawki, która zapewni odpowiednią odpowiedź kliniczną.</p> <p>Jeśli leczenie ma być przerwane po długim okresie stosowania produktu leczniczego, produkt ten powinien być odstawiany stopniowo; nie wolno nagle przerywać leczenia.</p> <p>Po początkowym okresie stosowania w nagłych sytuacjach, należy rozważyć przejście na leczenie produktem w postaci wstrzyknięć o wydłużonym okresie działania lub produktem do podawania doustnego.</p> <p>Jeśli produkt leczniczy jest stosowany w ramach leczenia wspomagającego w stanach zagrożenia życia, należy go podawać dożylnie w dawce 30 mg/kg mc. przez co najmniej 30 minut. Dawkę można powtarzać co 4 do 6 godzin przez okres nieprzekraczający 48 godzin.</p> <p>Podawanie metyloprednizolonu w postaci pulsów dożylnych w dawce 250 mg/dobę lub większej przez kilka dni (zazwyczaj ≤ 5 dni) może być skuteczne w leczeniu epizodów zaostrzenia choroby lub schorzeń, w przypadku których standardowa terapia nie przynosi żądanych efektów. Zalicza się do nich: choroby</p>

Cecha	Komparatory - nazwa handlowa (substancja czynna)	
	Encorton® (prednizon, tabletki) [71]	Solu-Medrol® (metyloprednizolon, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań) [69]
		reumatyczne, toczeń rumieniowaty układowy, schorzenia objawiające się obrzękami, takie jak zapalenie kłębuszków nerkowych lub nefropatia toczniowa. U pacjentów ze stwardnieniem rozsianym, u których standardowa terapia okazała się nieskuteczna (lub u pacjentów z epizodami zaostrzenia choroby) należy podawać 30-minutowe pulsus dożylny w dawkach 500 mg/dobę lub 1000 mg/dobę przez okres 3 lub 5 dni.
Postać farmaceutyczna	tabletki białe lub prawie białe, gładkie o jednolitej powierzchni, okrągłe i obustronnie płaskie, z oznakowaniem "Δ" wytłoczonym po jednej stronie.	Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań. Biały, zbity proszek i bezbarwny, przejrzysty rozpuszczalnik.
Przeciwwskazania	Nadwrażliwość na substancję czynną prednizon lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Układowe zakażenia grzybicze.	Stosowanie soli sodowej bursztynianu metyloprednizolonu jest przeciwwskazane: – u pacjentów z nadwrażliwością na metyloprednizolon lub którąkolwiek substancję pomocniczą – u pacjentów z układowymi zakażeniami grzybiczymi – do podawania dooponowego – do podawania nadtworówkowego – u wcześniaków i noworodków Podawanie szczepionek żywych lub żywych atenuowanych jest przeciwwskazane u pacjentów otrzymujących dawki kortykosteroidów o działaniu immunosupresyjnym.
Działania niepożądane	Krótkotrwałe stosowanie prednizonu, podobnie jak innych kortykosteroidów, tylko wyjątkowo prowadzi do działań niepożądanych. Ryzyko działań niepożądanych, podanych poniżej dotyczy przede wszystkim pacjentów, otrzymujących prednizon długotrwale. Szczegółowy wykaz działań niepożądanych i środków ostrożności podczas stosowania znajduje się w ChPL [71]	Donoszono o następujących działaniach niepożądanych związanych z następującymi przeciwwskazanymi drogami podawania: dooponowo/nadtwardówkowo: zapalenie pajęczynówki, zaburzenia czynności żołądka i jelit, lub pęcherza moczowego, ból głowy, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, niedowład poprzeczny/porażenie poprzeczne, napady drgawkowe, zaburzenia czucia. Szczegółowy wykaz działań niepożądanych i środków ostrożności podczas stosowania znajduje się w ChPL [69].
Specjalne środki ostrożności dotyczące przechowywania	Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem i wilgocią	SOLU-MEDROL, 250 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań: Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C. SOLU-MEDROL, 40 mg, 125 mg, 500 mg, 1000 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań: Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.
Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie	Adamed Pharma S.A. Pieńków, ul. M. Adamkiewicza 6A 05-152 Czosnów	Pfizer Europe MA EEIG Boulevard de la Plaine 17 1050 Bruxelles

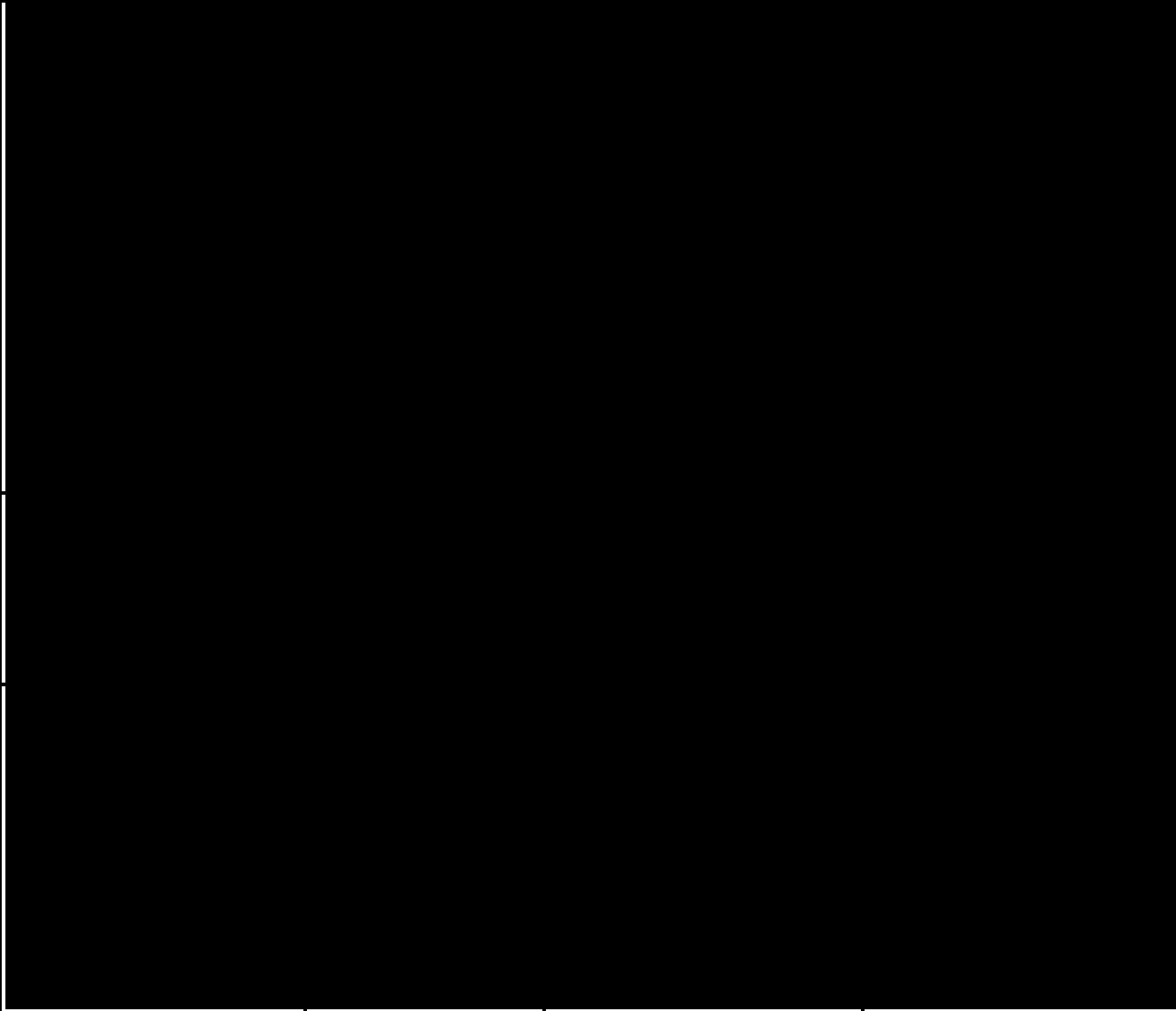
Cecha	Komparatory - nazwa handlowa (substancja czynna)	
	Encorton® (prednizon, tabletki) [71]	Solu-Medrol® (metyloprednizolon, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań) [69]
na dopuszczenie do obrotu		Belgia
Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	Encorton, 1 mg, tabletki: Pozwolenie nr R/1706 Encorton, 5 mg, tabletki: Pozwolenie nr R/2970 Encorton, 10 mg, tabletki: Pozwolenie nr 4053 Encorton, 20 mg, tabletki: Pozwolenie nr 4054	SOLU-MEDROL, 40 mg R/1553 SOLU-MEDROL, 125 mg R/2366 SOLU-MEDROL, 250 mg R/3116 SOLU-MEDROL, 500 mg R/2367 SOLU-MEDROL, 1000 mg R/2368
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu/data przedłużenia pozwolenia	Encorton, 1 mg, tabletki i 5 mg, tabletki: Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 28 sierpnia 1990 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 23 grudnia 2013 r. Encorton, 10 mg, tabletki i 20 mg tabletki Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 04 marca 1999 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 23 grudnia 2013 r.	SOLU-MEDROL, 40 mg Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 19.05.1999 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 18.02.2010 SOLU-MEDROL, 125 mg Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 19.05.1999 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 22.03.2010 SOLU-MEDROL, 250 mg Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 02.11.1999 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 14.01.2013 SOLU-MEDROL, 500 mg Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 19.05.1999 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 18.02.2010 SOLU-MEDROL, 1000 mg Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 19.05.1999 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 18.02.2010

9.5. WYNIKI ANKIET PRZEPROWADZONYCH WŚRÓD POLSKICH EKSPERTÓW, DOTYCZĄCYCH EPIDEMIOLOGII I LECZENIA PIERWOTNEJ IgAN W POLSCE

Nr	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
1	<p>Jaka według Pani Profesor jest szacunkowa liczba dorosłych pacjentów w Polsce z IgAN?</p> <p>[REDACTED]</p>	[REDACTED]			
2	<p>Czy znane są Pani Profesor źródła informacji (opublikowane lub nieopublikowane), które wskazywałyby liczbę dorosłych pacjentów z IgAN w Polsce po 2017 roku?</p>				

3	<p>U jakiego odsetka* pacjentów z IgAN występuje ryzyko szybkiej progresji choroby i UPCR $\geq 1,5$ g/g w Polsce?</p> <p>* Proszę za 100% proszę przyjąć wszystkich dorosłych pacjentów z IgAN</p> <p>████████████████████</p>	
4	<p>U jakiego odsetka pacjentów spełniających ww. kryteria (IgAN, ryzyko szybkiej progresji, UPCR $\geq 1,5$ g/g) zastosowałaby Pani Profesor budezonid o zmodyfikowanym uwalnianiu w przypadku jego refundacji?</p> <p>Czy decyzja o zastosowaniu zależałaby od momentu jaki upłynął od biopsji nerki i/lub stopnia zaawansowania choroby?</p> <p>Jeżeli tak, proszę o wskazanie w jakim stopniu ww. aspekty wpływają na odsetek pacjentów, u których zastosowałaby Pani budezonid o zmodyfikowanym uwalnianiu (np. 100% u nowo zdiagnozowanych, 50% u pacjentów zdiagnozowanych w ciągu ostatnich 3 lat; 0% - u pozostałych; 100% u CKD 1-3; 0% u CKD 4-5).</p>	

5	<p>Czy wśród dorosłych pacjentów z IgAN, ryzykiem szybkiej progresji i UPCR $\geq 1,5$ g/g stosowane są w Polsce GCSs?</p> <p>Jeżeli tak, proszę o podanie:</p> <p>a) Czy GCSs są refundowane wśród tych pacjentów? Jeżeli tak, to w jaki sposób jest rozliczane z NFZ? (np. na receptę, podczas hospitalizacji, wydawany w szpitalu itp.) Odpowiedz:</p> <p>b) W jakich sytuacjach klinicznych stosowane są glikokortykosteroidy (inne niż budezonid o zmodyfikowanym uwalnianiu)? Odpowiedz:</p> <p>c) Czy charakterystyki pacjentów i moment zastosowania u nich leczenia glikokortykosteroidami pokrywa się z pacjentami, u których rozważałby Pani Profesor zastosowanie budezonidu o zmodyfikowanym uwalnianiu w przypadku jego refundacji? Odpowiedz:</p> <p>d) U jakiego odsetka** dorosłych pacjentów z IgAN, z ryzykiem szybkiej progresji choroby i UPCR $\geq 1,5$ g/g stosuje się glikokortykosteroidy (inne niż budezonid o zmodyfikowanym uwalnianiu)? Odpowiedz:</p> <p>** Za 100% proszę przyjąć wszystkich dorosłych pacjentów z IgAN z ryzykiem szybkiej progresji i UPCR $\geq 1,5$ g/g</p>	
---	---	--

7	<p>Od 1 stycznia 2024 roku jest refundowana dapagliflozyna we wskazaniu: przewlekła choroba nerek u dorosłych pacjentów z eGFR <60 ml/min/1.73m², albuminurią lub białkomoczem oraz leczonych terapią opartą na ACE-i/ARB nie krócej niż 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do tych terapii.</p> <p>Czy dapagliflozyna będzie przez Panią Profesor stosowana w rozpatrywanym wskazaniu tj. u dorosłych pacjentów z IgAN, u których występuje ryzyko szybkiej progresji choroby i UPCR $\geq 1,5$ g/g?</p> <p>Czy dapagliflozyna byłaby stosowana przewlekłe czy przez zdefiniowany okres czasu?</p>	
8	<p>Czy charakterystyki pacjentów i moment zastosowania u nich leczenia dapagliflozyną pokrywa się z pacjentami, u których rozważałby Pan/Pani zastosowanie budezonidu o zmodyfikowanym uwalnianiu w przypadku jego refundacji?</p>	
9	<p>W jakim stopniu (%)[*] dapagliflozyna zostałaby zastąpiona przez budezonid o zmodyfikowanym uwalnianiu, w przypadku jego refundacji w analizowanym wskazaniu?</p> <p>* za 0% proszę przyjąć brak zastępowania (np. budezonid i dapagliflozyna stosowane: wśród innych grup pacjentów, na innym etapie leczenia lub w skojarzeniu); za 100% proszę przyjąć całkowite zastąpienie dapagliflozyny budezonidem (czyli brak zastosowania dapagliflozyny).</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 Problemu Decyzyjnego (APD).

9.6. ANKIETA DOTYCZĄCA ZGODNOŚCI PRZEPROWADZENIA ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO Z „WYTYCZNYMI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH”

Dane podstawowe

Tytuł analizy problemu decyzyjnego :	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 Problemu Decyzyjnego (APD).
Autorzy analizy problemu decyzyjnego:	████████████████████
Data wypełnienia ankiety (dd-mm-rr):	Styczeń 2024

Proszę uzupełnić tabelkę

Pytanie	Sprawdzenie (rozdział oraz numery stron, na których podano te informacje)
1. Informacje wstępne	
<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
2. Analiza problemu decyzyjnego	
2.1. Problem zdrowotny	
<i>Czy analiza problemu decyzyjnego pozwala poprawnie zbudować kryteria włączania badań do analizy według schematu PICOS (ang. population, intervention, comparison, outcome, study)?</i>	Tak, rozdz.2, 3, 4 i 5.
<i>Czy przedstawiono opis problemu zdrowotnego, dokonany w oparciu o wiarygodne źródła informacji?</i>	Tak, rozdz. 2.
2.1.1. Definiowanie problemu zdrowotnego	
<i>Czy podano definicję jednostki chorobowej wraz z kodem ICD-10 oraz ogólną klasyfikację?</i>	Tak, rozdz. 2.
<i>Czy jeśli przedmiotem analiz jest szczególna populacja docelowa (np. określone stadium zaawansowania choroby) przedstawiono zarówno zwięzły opis ogólny jednostki chorobowej jak i szczegółową charakterystykę docelowego problemu zdrowotnego (np. określony stopień zaawansowania)?</i>	Tak, rozdz. 2
2.1.2. Etiologia i patogenezę	
<i>Czy opisano przyczyny i mechanizm rozwoju choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.2 i 9.1.
<i>Czy przedstawiono czynniki ryzyka wystąpienia choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.2 i 9.1.
2.1.3. Rozpoznawanie	
<i>Czy opisano zasady i kryteria rozpoznawania choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.3 i 9.3.
<i>Czy przedstawiono badania niezbędne do postawienia/potwierdzenia diagnozy analizowanej choroby, z uwzględnieniem warunków polskich?</i>	Tak, rozdz. 2.3 i 9.3.
<i>Czy powołano się na wiarygodne źródła, najlepiej na wytyczne kliniczne oparte na przeglądzie systematycznym dowodów naukowych dotyczące rozpoznawania choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.3 i 9.3.
<i>Czy jeżeli w rozpoznawaniu analizowanej choroby stosowane są swoiste skale lub testy, zostały one scharakteryzowane z podaniem punktów odjęcia i informacji o ich walidacji?</i>	Tak, rozdz. 2.3 i 9.3.
2.1.4. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie	
<i>Czy opisano naturalny przebieg choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.3 i 9.2.
<i>Czy opisano objawy/zespoły objawów ze szczególnym uwzględnieniem tych istotnych z punktu widzenia chorego?</i>	Tak, rozdz. 2.3 i 9.2.
<i>Czy w opisie zawarto wskazanie czynników rokowniczych oraz czynników wpływających na przebieg choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.4.
<i>Czy omówiono związaną z chorobą utratę jakości życia?</i>	Tak, rozdz. 2.5.

Pytanie	Sprawdzenie (rozdział oraz numery stron, na których podano te informacje)
<i>Czy przedstawiono sposób monitorowania postępu choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.7.1.
<i>Czy z rozdziału jednoznacznie wynika, które punkty końcowe badań klinicznych można uznać za punkty końcowe istotne klinicznie?</i>	Tak, rozdz. 2.3. i 2.4, rozdz. 5.
2.1.5. Epidemiologia i obciążenie chorobą	
<i>Czy przedstawiono dane epidemiologiczne dotyczące analizowanego problemu zdrowotnego?</i>	Tak, rozdz. 2.6.
<i>Czy przedstawiono dane dotyczące zapadalności i chorobowości w zakresie analizowanego problemu zdrowotnego?</i>	Tak, rozdz. 2.6.
<i>Czy dane epidemiologiczne (w tym zapadalność i chorobowość) przedstawiono ze szczególnym zwróceniem uwagi na dane dla polskiej populacji?</i>	Tak, rozdz. 2.6.2.
<i>Czy przedstawiono w sposób ogólny problem zdrowotny z perspektywy zdrowia publicznego (obciążenia społeczno-ekonomiczne)?</i>	Tak, rozdz. 2.6.3.
2.1.6. Aktualne postępowanie medyczne	
<i>Czy opisano zalecane leczenie, najlepiej na podstawie wytycznych klinicznych opartych na dowodach?</i>	Tak, rozdz. 2.7.
<i>Czy opisano sposoby leczenia zalecane w polskich wytycznych klinicznych?</i>	Tak, rozdz. 2.7.
<i>Czy przedstawiono sposób leczenia w poszczególnych stopniach zaawansowania choroby, z naciskiem na stadium, w którym ma być stosowana terapia stanowiąca przedmiot oceny?</i>	Tak, rozdz. 2.7.
<i>Czy przedstawiono zestawienie opcji terapeutycznych aktualnie w Polsce refundowanych w ocenianym wskazaniu?</i>	Tak, rozdz. 2.7.2.
2.2. Wybór populacji docelowej	
<i>Czy przedstawiono charakterystykę populacji docelowej?</i>	Tak, rozdz. 2.
<i>Czy porównano wskazania zarejestrowane ze wskazaniami rozpatrywanymi w analizie?</i>	Tak, rozdz. 2.
<i>Czy uzasadniono ewentualne zawężenie/rozszerzenie wskazań?</i>	Tak, rozdz. 2.
<i>Czy jeśli oceniana technologia będzie stosowana w szczególnej subpopulacji pacjentów (np. wyróżnionej ze względu na obecność konkretnej mutacji genowej), podano oddzielnie kryteria dodatkowe, służące wyodrębnieniu ocenianej subpopulacji?</i>	Tak, rozdz. 2.1, 2.2, 2.3, 2.6.
<i>Czy jeśli oceniana technologia będzie stosowana w szczególnej subpopulacji pacjentów, wykazano, że zawężona populacja da się jednoznacznie wyodrębnić za pomocą wskazanych kryteriów; jeśli tak nie jest, czy przeanalizowano przyczyny i konsekwencje takiego stanu rzeczy?</i>	
<i>Czy określono potencjalną liczebność populacji ze szczególnym uwzględnieniem danych polskich, jeśli są one dostępne?</i>	Tak, rozdz. 2.6.
2.3. Interwencja	
<i>Czy przedstawiono informacje dotyczące dopuszczenia do obrotu oraz podmiotu odpowiedzialnego i/lub wnioskodawcy?</i>	Tak, rozdz. 3.
<i>Czy w przypadku interwencji dopuszczonej do obrotu na terenie Polski podano datę rejestracji oraz wszystkie zarejestrowane wskazania?</i>	Tak, rozdz. 3 i 9.4.
<i>Czy dla technologii niezarejestrowanych w Polsce podano daty i miejsca ich rejestracji w innych krajach oraz warunki określone przez instytucje rejestrujące, w szczególności FDA, o ile dane takie są dostępne?</i>	Tak, rozdz. 3 i 9.4.
<i>Czy podano informacje na temat tego czy w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego wskazano szczególne warunki dopuszczenia oraz czy dopuszczenie jest terminowe?</i>	Tak, rozdz. 9.4.
<i>Czy podano informacje na temat mechanizmu działania, grupy terapeutycznej, kodu ATC?</i>	Tak, rozdz. 3 i 9.4.
<i>Czy podano warunki, w jakich oceniana technologia ma być dostępna lub refundowana?</i>	Tak, rozdz. 2.
<i>Czy podano informacje na temat kompetencji niezbędnych do zastosowania technologii oraz niezbędnych informacji, które należy przekazać pacjentowi/opiekunowi?</i>	Tak, rozdz. 3 i 9.5.
<i>Czy podano informacje na temat niezbędnego monitorowania stosowania technologii oraz niezbędne informacje dodatkowe?</i>	Tak, rozdz. 3 i 9.4.
<i>Czy podano informacje na temat statusu refundacyjnego w Polsce, z podaniem zakresu wskazań objętych refundacją, w tym zakresu wskazań pozarejestacyjnych?</i>	Tak, rozdz. 2.7.2.

Pytanie	Sprawdzenie (rozdział oraz numery stron, na których podano te informacje)
<i>Czy na podstawie aktualnych wytycznych klinicznych podano informacje na temat miejsca ocenianej technologii w terapii bądź diagnostyce: linia leczenia, czy jest to technologia stosowana samodzielnie, czy dodana do dotychczasowego standardu leczenia (ang. add-on)?</i>	Tak, rozdz. 3.
<i>Czy na podstawie aktualnych wytycznych klinicznych podano informacje na temat tego czy leczenie powinno być stosowane bezterminowo, czy przez czas ograniczony?</i>	Tak, rozdz. 3 i 9.4.
<i>Czy jeśli leczenie powinno być stosowane przez czas ograniczony, orientacyjnie określono czas trwania terapii ocenianą technologią medyczną?</i>	Tak, rozdz. 3 i 9.4.
<i>Czy przedstawiono aktualne rekomendacje dotyczące finansowania ocenianej interwencji ze środków publicznych, w Polsce i w innych krajach?</i>	Tak, rozdz. 6.
2.4. Komparatory	
<i>Czy na wstępnym etapie wyboru komparatora rozpatrzono wszystkie potencjalne interwencje opcjonalne, które można zastosować w ocenianym wskazaniu, zwłaszcza finansowane ze środków publicznych w Polsce?</i>	Tak, rozdz. 4.
<i>Czy w wyborze komparatora uwzględniono technologie z danej grupy terapeutycznej, jak również inne technologie, które stosuje się w ocenianym wskazaniu w celu osiągnięcia podobnego celu terapeutycznego co w przypadku ocenianej interwencji?</i>	Tak, rozdz. 4.
<i>Czy wskazano niezaspokojone potrzeby pacjentów w kontekście ocenianej interwencji i obecnie stosowanych opcji terapeutycznych?</i>	Tak, rozdz. 2.8.
<i>Czy jako komparator dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności uwzględniono istniejącą (aktualną) praktykę medyczną, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię?</i>	Tak, rozdz. 4.
<i>Czy jako źródło informacji na temat istniejącej praktyki medycznej wykorzystano (odpowiednie pogrubić):</i> <ul style="list-style-type: none"> • wykaz świadczeń gwarantowanych, • analizę rynku sprzedaży leków, • wytyczne praktyki klinicznej oraz konsultacje z ekspertami klinicznymi, • rejstry? 	Tak, rozdz. 4.
<i>Czy jeśli istnieje ku temu merytoryczne przesłanki, przeprowadzono porównanie również z innymi komparatorami, np. interwencją najtańszą lub uznawaną za najskuteczniejszą (np. zgodnie z obowiązującymi wytycznymi praktyki klinicznej, przeglądami systematycznymi lub opinią ekspertów klinicznych)?</i>	Tak, rozdz. 4.
<i>Czy wybór komparatorów uzasadniono w oparciu o aktualne wytyczne i standardy postępowania oraz praktykę kliniczną, uwzględniając cel leczenia?</i>	Tak, rozdz. 4.
<i>Czy zachowano zgodność komparatorów w analizie klinicznej i ekonomicznej?</i>	Tak, rozdz. 4.
2.5. Efekty zdrowotne	
<i>Czy ocena korzyści zdrowotnych wnoszonych przez ocenianą technologię medyczną została dokonana poprzez analizę istotnych klinicznie punktów końcowych?</i>	Tak, rozdz. 5.
<i>Czy punkty końcowe raportowane w analizach zostały zdefiniowane i uzasadnione w opisie problemu decyzyjnego?</i>	Tak, rozdz. 2 i 5.
<i>Czy punkty końcowe raportowane w analizach dotyczą ocenianej jednostki chorobowej i jej przebiegu?</i>	Tak, rozdz. 5.
<i>Czy punkty końcowe raportowane w analizach odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego i jednocześnie umożliwiają wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi technologiami?</i>	Tak, rozdz. 5.
<i>Czy punkty końcowe raportowane w analizach są punktami krytycznymi (mającymi zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnych decyzji klinicznych) dla danego problemu zdrowotnego?</i>	Tak, rozdz. 5.
<i>Czy jeżeli ocena efektywności klinicznej jest przeprowadzona w oparciu o wyniki w zakresie zastępczych (surogatowych) punktów końcowych, wykazano wiarygodny ich związek z klinicznie istotnymi punktami końcowymi?</i>	Tak, rozdz. 5.