



**BUDEZONID O ZMODYFIKOWANYM UWALNIANIU  
(PRODUKT LECZNICZY KINPEYGO®)  
DO STOSOWANIA W LECZENIU PIERWOTNEJ NEFROPATII IGA  
U OSÓB DOROSŁYCH, U KTÓRYCH ISTNIEJE RYZYKO SZYBKIEJ  
PROGRESJI CHOROBY**

**UZUPEŁNIENIE**

Kraków, lipiec 2024

**Odpowiedzi na uwagi do przedłożonych analiz w zakresie niespełnienia minimalnych wymagań stawianym raportom oceny technologii medycznych w Polsce, określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. (sygnatura pisma OT.423.1.39.2024.3.KP) dla wniosku o objęcie refundacją dla produktu leczniczego Kinpeygo, Budesonidum, kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde, 4 mg, 120 szt., GTIN: 04011548044179, w ramach nowego programu lekowego: „Leczenie pacjentów z pierwotną nefropatią IgA (ICD-10: N02.8)”.**

**Uwagi AOTMiT:**

**1. W RAMACH AKTUALNOŚCI PRZEDSTAWIONEJ DOKUMENTACJI:**

**a) Uwaga I:**

Treść: „Informacje zawarte w analizach nie są aktualne na dzień złożenia wniosku (§ 2 Rozporządzenia). W szczególności, w analizach wnioskodawcy nie uwzględniono danych z obowiązujących w momencie złożenia wniosku obwieszczeni NFZ: 7/2024/DGL, 23/2024/DSOZ oraz z obwieszczenia MZ ws. Leków refundowanych (z 18 marca 2024 r.)”

**Odpowiedź:**

W ramach Analizy ekonomicznej i Analizy wpływu na budżet koszty jednostkowe procedur medycznych (tj. wyceny produktów rozliczeniowych za świadczenia medyczne) określono na podstawie załączników do odpowiednich zarządzeń Prezesa NFZ (w analizach referowano bezpośrednio do odpowiednich załączników zawierających katalogi procedur medycznych z ich wycenami). Oznacza to, że nie każde opublikowane Zarządzenie odwołuje poprzednie zarządzenie lub modyfikuje bezpośrednie źródło danych wejściowych do analizy, czyli katalog procedur medycznych z ich wycenami.

Po weryfikacji uznano, że:

- Zarządzenie 7/2024/DGL nie wprowadzało zmian w wycenie świadczeń z zakresu programów lekowych;
- Zarządzenie 141/2023/DSOZ nie wprowadzało zmian wycen świadczeń z zakresu leczenia szpitalnego.

Niemniej jednak zgodnie z prośbą Agencji (por. część 5. Pisma) przeprowadzono aktualizację danych kosztowych uwzględnionych w ramach Analizy ekonomicznej i Analizy wpływu na budżet.

Poniżej przedstawiono zaktualizowaną tabelę z rozdziału 3 AKL, odnoszącą się do refundacji innych GKS możliwych do stosowania IgAN.

**Tabela 1. Sposób refundacji innych GKS stosowanych w skojarzeniu z najlepszą terapią wspomagającą w IgAN (lipiec 2024) (<https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-17-czerwca-2024-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-lipca-2024-r>).**

Substancja czynna	Produkt leczniczy (postać), zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Poziom odpłatności
Methyl-prednisoloni acetas	Depo-Medrol, zawiesina do wstrzykiwań, 40 mg/ml	82.2, Kortykosteroidy do stosowania pozajelitowego - glikokortykoidy - metylo prednisolon - postaci o przedłużonym uwalnianiu	10,48	11,10	15,23	50%
	Meprelon, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/infuzji, 1000 mg	82.1, Kortykosteroidy do stosowania pozajelitowego - glikokortykoidy - metylo prednisolon	52,49	55,64	66,55	ryczałt
	Solu-Medrol, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 500 mg	82.1, Kortykosteroidy do stosowania pozajelitowego - glikokortykoidy - metylo prednisolon	34,88	36,98	33,28	ryczałt
Prednisolonum/ Prednisonum	Encortolon, tabl., 5 mg	82.4, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednisolon	9,61	10,18	9,07	ryczałt
	Predasol, tabl., 20 mg		27,00	28,62	36,26	ryczałt
	Encorton, tabl., 1 mg	82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednison	9,29	9,85	1,50	ryczałt
	Encorton, tabl., 10 mg		20,20	21,41	15,03	ryczałt
	Encorton, tabl., 20 mg		27,00	28,62	30,06	ryczałt
	Encorton, tabl., 5 mg		28,08	29,76	37,57	ryczałt
	Encorton, tabl., 5 mg		12,20	12,94	7,51	ryczałt

## 2. ANALIZA KLINICZNA (AKL)

### a) Uwaga I:

Treść: „AKL wnioskodawcy nie zawiera porównania z refundowanymi technologiami opcjonalnymi (§ 4. ust. 3 pkt 1 Rozporządzenia) W szczególności w ramach AKL wnioskodawca przeprowadził porównanie pośrednie skuteczności klinicznej stosowania budezonidu vs. dapagliflozyna na podstawie badań Nefigard i DAPA-CKD, w których oceniano obie substancje. Obecna sytuacja refundacyjna w Polsce umożliwia leczenie skojarzone glikokortykosteroidami wraz z dapagliflozyną w ramach

*wnioskowanej populacji, dlatego ocena skuteczności klinicznej powinna obejmować porównanie stosowania budezonidu jako terapii dodanej do SoC (obejmującej jednoczesne stosowanie GKS + dapagliflozyna) względem SoC (obejmującej jednoczesne stosowanie GKS + dapagliflozyna). W związku z powyższym niespełnione są również zapisy § 5, 6 i 7 Rozporządzenia.”*

### **Odpowiedź:**

Wyniki porównania z dapagliflozyną zostały przedstawione w porównaniu pośrednim (ITC) w analizie klinicznej jedynie dlatego, że takie porównanie (oprócz porównania z GKS/immunosupresją) było uwzględnione w meta-analizie sieciowej dostarczonej przez Zamawiającego, z uwagi na wymogi agencji NICE, jednakże w ocenie brytyjskich ekspertów klinicznych jak i polskich ekspertów klinicznych, dapagliflozyna nie stanowi komparatora dla wnioskowanej interwencji. Ankietowane ekspertki na potrzeby APD wskazały, 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).**

Ponadto, **nie wszyscy pacjenci kwalifikujący się do terapii produktem Kinpeygo® zgodnie z zapisami uzgodnionego programu lekowego, kwalifikują się do leczenia dapagliflozyną**, która jest refundowana jedynie u osób z eGFR **<60 ml/min/1.73m<sup>2</sup>**, albuminurią lub białkomoczem oraz leczonych terapią opartą na ACE-i/ARB nie krócej niż 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do tych terapii.

Wskazane przez Agencję porównanie stosowania budezonidu jako terapii dodanej do SoC (obejmującej jednoczesne stosowanie GKS + dapagliflozyna) względem SoC (obejmującej jednoczesne stosowanie GKS + dapagliflozyna) jest niezasadne, **ponieważ zastosowanie produktu leczniczego Kinpeygo® zmienia/modyfikuje zastosowaną SoC, powodując brak potrzeby zastosowania GKS działających ogólnoustrojowo. Ponadto takie porównanie jest niemożliwe do przeprowadzenia z uwagi na brak odpowiednich badań dla interwencji wnioskowanej.**

Rozpatrując ewentualną kwestię porównania: budezonid o zmodyfikowanym uwalnianiu+ SoC (dapagliflozyna+ACEi/ARB) vs GKS+SoC (dapagliflozyna+ACEi/ARB) należy zaznaczyć, że **brak jest badań dotyczących stosowania budezonidu o zmodyfikowanym uwalnianiu (produktu leczniczego Kinpeygo®) wraz z dapagliflozyną, co wynika z faktu, że w momencie przeprowadzania badania III fazy dla wnioskowanej interwencji, stosowanie dapagliflozyny nie było zalecane/zarejestrowane we wnioskowanym wskazaniu.** Zatem nie ma możliwości przeprowadzenia porównania: budezonid o zmodyfikowanym uwalnianiu+SoC (dapagliflozyna+ACEi/ARB) vs GKS+SoC (dapagliflozyna+ACEi/ARB). Niemniej jednak należy zaznaczyć, **dapagliflozyna nie byłaby czynnikiem różnicującym w przypadku takiego porównania** (z uwagi na fakt stosowania w obu grupach), zatem zasadnym wydaje się założenie braku wpływu stosowania dapagliflozyny na różnice w skuteczności porównywanych opcji terapeutycznych

(Kinpeygo® vs standardowe GKS), tj. **zastosowanie dapagliflozyny w obu grupach nie wpływałoby na względną efektywność produktu leczniczego Kinpeygo®.**

**b) Uwaga II**

*Treść: „AKL wnioskodawcy nie zawiera porównania z refundowanymi technologiami opcjonalnymi (§ 4. ust. 3 pkt 1 Rozporządzenia) W szczególności, w ramach AKL wnioskodawcy przeprowadzono porównanie pośrednie, lecz do wniosku nie załączono dokumentów źródłowych (bibliografia nr: 39, 40, 41 AKL). W związku z powyższym nie jest możliwa pełna ocena przeprowadzonych obliczeń. Proszę o przekazanie materiałów źródłowych, w celu przeprowadzenia ich pełnej weryfikacji. Agencja prosi również o przekazanie wyników badania Nefigard dostarczonych przez Zamawiającego (bibliografia nr 2 AKL).”*

**Odpowiedź:** Ww. referencje zostały ponownie dołączone do wniosku.

**c) Uwaga III:**

*Treść: „AKL wnioskodawcy nie zawiera wskazania wszystkich opublikowanych przeglądów systematycznych, spełniających kryteria włączenia (§ 4. ust. 1 pkt 5 Rozporządzenia). W szczególności, w ramach AKL wnioskodawcy nie uwzględniono następujących publikacji*

- *Di Leo V., Annese F., Papadia F., Refractory IgA Nephropathy: A Challenge for Future Nephrologists, Medicina (Kaunas) 2024 Feb 5;60(2):274. doi: 10.3390/medicina60020274;*
- *Lucas de Magalhaes Leal Moreira J., Bulhoes Junior E.S., Antunes do Livramento Junior V., efficacy and safety of budesonide in IgA nephropathy: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials, Kidney International Reports (2024) - Volume 9, Issue 4, pp. S47;*
- *Tan Q., Xue H., Ni X., Comparative effectiveness and safety for the treatments despite optimized renin-angiotensin system blockade among IgA nephropathy patients at high-risk of disease progression: A network meta-analysis of randomized controlled trials, European Journal of Internal Medicine (2023) - Volume 114, Issue 0, pp. 66-73;*
- *Sridharan K., Sivaramakrishnan G., Drug therapies for patients with iga nephropathy: A network meta-analysis of randomized clinical trials, Current Clinical Pharmacology (2020) - Volume 15, Issue 2, pp. 132-144.”*

**Odpowiedź:** Powyższe referencje zostały opisane w osobnym dokumencie zatytułowanym „Uzupełnienie danych klinicznych”. **Wyniki zidentyfikowanych opracowań z meta-analizami Moreira i wsp. 2024, Tan i wsp. 2023 oraz Sridharan i wsp. 2020 należy traktować z ostrożnością z uwagi na ich ograniczenia, wynikające przede wszystkim z braku wyodrebnienia danych dla wnioskowanej interwencji:**

- w opracowaniu Moreira i wsp. 2024 nie przedstawiono referencji jak również akronimów włączonych badań RCT, w związku z czym nie było możliwości potwierdzenia czy i które z włączonych

badan uwzględniały zastosowanie budezonidu o zmodyfikowanym uwalnianiu (prawdopodobnie z 3 badań, dwa stanowiły badania NEFIGARD i NEFIGAN);

- w opracowaniu Tan i wsp. 2023 większość wyników zmetaanalizowano najprawdopodobniej łącznie dla wszystkich glikokortykosteroidów, bez wyodrębnienia wyników dla budezonidu o zmodyfikowanym uwalnianiu;
- w opracowaniu Sridharan i wsp. 2020 wyniki zmetaanalizowano łącznie dla wszystkich glikokortykosteroidów, bez wyodrębnienia wyników dla wnioskowanej interwencji (ponadto brak możliwości dostępu do suplementu do opracowania Sridharan i wsp. 2020 uniemożliwił jego ocenę jakości w skali AMSTAR 2).

**d) uwaga IV:**

Treść: „AKL wnioskodawcy nie zawiera wskazania wszystkich badań spełniających kryteria włączenia (**§ 4. ust. 3 pkt 2 Rozporządzenia**); W szczególności, w ramach AKL wnioskodawcy nie poddano analizie następującej publikacji:

- *Hwang S., Lopez A., Gautam A., Clinical Experience with Use of Budesonide Post Kidney Transplant in Patients with Iga Nephropathy, American Journal of Transplantation (2023) - Volume 23, Issue 6, pp. S844;*
- *Barratt J., Kristensen J., Stone A., NEFECON EFFECT ON QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH IgAN: SF-36 RESULTS FROM THE PHASE 3 NeFIgArd TRIAL, Kidney International Reports (2024) - Volume 9 Issue 4, pp. S174;*
- *Barratt J., Kristensen J., Stone A., Nefecon treatment response in Asian and white patient populations with immunoglobulin a nephropathy: a 2year analysis of the phase III NefIgArd trial, Kidney international reports (2024) - Volume 9, Issue 4, pp. S169-S170;*
- *Lafayette R., Kristensen J., Stone A., eGFR decline in patients with IgAN treated with Nefecon or placebo: results from the 2-year NefIgArd phase 3 trial, Kidney international reports (2024) - Volume 9, Issue 4, pp. S173-S174.”*

**Odpowiedź:** W wskazanej przez Agencję referencji Hwang i wsp. 2023 nie stosowano produktu leczniczego Kinpeygo® (budezonid o zmodyfikowanym dawkowaniu w dawce 16 mg/dobę), a inny budezonid o opóźnionym uwalnianiu w dawkowaniu 6 mg. Ponadto w badaniu tym uczestniczyli pacjenci po transplantacji nerki lub ze schyłkową niewydolnością nerek, a więc innej populacji niż wnioskowana dla produktu Kinpeygo®, zatem referencja Hwang i wsp. 2023 nie spełnia kryteriów włączenia do Analizy klinicznej i odstąpiono od jej opisywania. Pozostałe referencje (Barrat i wsp. 2024, Barrat i wsp. 2024b, Lafayette i wsp. 2024), stanowiące abstrakty konferencyjne do włączonego do AKL badania NEFIGARD, zostały opisane w osobnym dokumencie zatytułowanym „Uzupełnienie danych klinicznych”.

### **3. W RAMACH ANALIZY EKONOMICZNEJ (AE)**

#### **a) Uwaga I**

Treść: „AE wnioskodawcy nie zawiera wyszczególnienia założeń na podstawie, których dokonano oszacowań (§ 5. ust. 2 pkt 6 Rozporządzenia). W szczególności, w AE wnioskodawcy nie uwzględniono aktualnie obowiązującego kosztu punktu NFZ. ”

#### **Odpowiedź:**

Zgodnie z prośbą Agencji (por. część 5. Pisma) przeprowadzono aktualizację danych kosztowych uwzględnionych w ramach Analizy ekonomicznej i Analizy wpływu na budżet. Ponieważ w Polsce nie są publikowane szczegółowe informacje na temat kosztu punktu rozliczeniowego między świadczeniodawcami a NFZ, w opracowaniu uwzględniono koszt punktu określony na podstawie informacji dotyczących świadczeniodawców o najwyższym kontrakcie na dany zakres świadczeń w 2024 roku (dane z Informatora o umowach NFZ, <https://www.nfz.gov.pl/o-nfz/informator-o-zawartych-umowach/>).

Mając na uwadze, iż przeprowadzono szeroką analizę wrażliwości dla wszystkich danych kosztowych, testując ich wpływ na wyniki w bardzo szerokim zakresie ( $\pm 100\%$  wartości podstawowej, tj. od 0 PLN do dwukrotnie wyższej kwoty niż w analizie podstawowej), nie przeprowadzono dodatkowo analiz wrażliwości dla kosztu punktu dla poszczególnych zakresów świadczeń.

### **4. W RAMACH ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET (AWB)**

#### **a) Uwaga I:**

Treść: „AWB podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych nie zawiera oszacowania liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana (§ 6 ust. 1 pkt 1 lit a. Rozporządzenia) W szczególności, w ramach przeprowadzonych w AWB oszacowań liczebności powyższej populacji, uwzględniono ograniczenia wynikające z zapisów wnioskowanego PL, które nie znajdują się w ChPL Kinpeygo. Populacja obejmująca wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana, powinna zostać oszacowana na podstawie zapisów rejestracyjnych przedmiotowej technologii medycznej.”

#### **Odpowiedź:**

30 maja 2024 roku Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi pozytywnie zaopiniował rozszerzenie zarejestrowanych wskazań dla produktu leczniczego Kinpeygo (por. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/variation/kinpeygo>).

Zarejestrowane wskazanie (uprzednio pokrywające w całości ze wskazaniem wnioskowanym) zostało zmienione na „leczenie dorosłych chorych z pierwotną nefropatią immunoglobuliny A (IgAN) z poziomem białka w moczu  $\geq 1$  g/d lub stosunkiem białka do kreatyniny w moczu  $\geq 0,8$  g/g”.

Powyższe oznacza przede wszystkim, że zarejestrowane wskazanie, poza pacjentami z wnioskowanej populacji, zawiera również pacjentów z białkomoczem, w którym stosunek białka do kreatyniny w moczu jest mieści się w zakresie od 0,8 do 1,5 g/g (tj., 1,5 g/g > UPCR ≥ 0,8 g/g).

Tym samym komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi zdefiniował zarejestrowane wskazanie w zakresie kryteriów włączenia do rejestracyjnego badania klinicznego NefIgArd NEF-301.

Wśród uczestników etapu randomizacji, części A badania NEF-301, 36,7% uczestników miało UPCR ≥ 1,5 g/g.

Uwzględniając powyższe można oszacować liczebność populacji zgodnej z art. 6 ust. 1 pkt. 1 lit. a Rozporządzenia Ministra Zdrowia vs minimalnych wymagań na podstawie raportowanych w analizie liczebności populacji wnioskowanej (art. 6 ust. 1 pkt. 1 lit. b: [REDACTED])

## 5. DODATKOWE UWAGI

- a) Treść: „Proszę również o aktualizację analiz względem **aktualnego Obwieszczenia MZ** w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, obowiązującego w momencie składania uzupełnień oraz aktualnych komunikatów DGL, które ukazały się po dacie złożenia wniosku.”

### **Odpowiedź:**

Przeprowadzono pełną aktualizację danych kosztowych Analizy ekonomicznej i Analizy wpływu na budżet. Uwzględniono aktualne Obwieszczenie Ministra Zdrowia (referencja [37] analiz), aktualne dane sprzedażowe (ref. [71] analiz) oraz aktualne wyceny produktów rozliczeniowych (ref. [58]-[66], [68] analiz).