



**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 DANYCH KLINICZNYCH

Kraków, lipiec 2024

1) DANE Z PRZEGLĄDÓW SYSTEMATYCZNYCH, ZIDENTYFIKOWANYCH PRZEZ AGENCJĘ

- [1] *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;*
- [2] *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;*
- [3] *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;*
- [4] *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."*

Tabela 1. Metody przeprowadzenia i wyniki opracowań wtórnych (przeглядów systematycznych), uwzględniających dane dotyczące zastosowania budezonidu o zmodyfikowanym uwalnianiu w populacji pacjentów z nefropatią IgA (IgAN).

Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
Przeгляды systematyczne z meta-analizą			
<p>Moreira i wsp. 2024 [2]</p> <p>(ocena w skali AMSTAR 2: opracowania opublikowane jedynie w postaci abstraktu konferencyjne go - brak możliwości oceny z uwagi na szczątkowe dane dotyczące metodyki)</p>	<p><u>Cel przeglądu:</u> Przeгляд literatury i ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania budezonidu w leczeniu IgAN.</p>	<p><u>Przeszukane bazy danych:</u> - PubMed, EMBASE, Cochrane, Web of Science, clinicaltrials.gov.</p> <p><u>Kryteria włączenia badań od przeglądu:</u> - randomizowane badania kliniczne dotyczące porównania budezonidu z konserwatywną terapią u pacjentów z IgAN; - punkty końcowe: wzrost eGFR, mikrohematuria, zdarzenia niepożądane, niestrawność.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia badań:</u> - nie podano</p> <p><u>Oceniane interwencje:</u> Budezonid.</p>	<p>Do przeglądu i meta-analizy włączono trzy RCT obejmujące 566 pacjentów, w tym 257 (45,4%) zostało losowo przydzielonych do grupy otrzymującej budezonid; 252 (44,5%) pacjentów stanowili mężczyźni, a średni wiek wynosił 37,9 (zakres od 21 do 53). Dwa z włączonych badań były kontrolowane placebo. Wszyscy pacjenci otrzymywali inhibitory układu renina-angiotensyna.</p> <p>U pacjentów leczonych budezonidem w porównaniu z grupą kontrolną odnotowano: - istotnie statystycznie niższe ryzyko mikrohematurii (RR=0,67; 95% CI 0,57; 0,80; p<0,01); - istotnie statystycznie wyższy eGFR (RR=8,54; CI 4,65; 12,43; p<0,01), - istotnie statystycznie wyższe ryzyko wystąpienia nadciśnienia (RR=3,72; 95% CI 1,66; 8,35; p<0,01); - brak statystycznie istotnej różnicy w zakresie ryzyka zdarzeń niepożądanych (RR=1,07; 95% CI 0,97; 1,18; p=0,15).</p> <p>W opracowaniu nie przedstawiono referencji jak również akronimów włączonych badań RCT, w związku z czym nie było możliwości potwierdzenia czy i które z włączonych badań uwzględniły zastosowanie budezonidu o zmodyfikowanym uwalnianiu (prawdopodobnie z 3 badań, dwa stanowiły badania NEFIGARD i NEFIGAN). W związku z powyższymi wynikami opracowania należy traktować z ostrożnością.</p>
<p>Tan i wsp. 2023 [3]</p> <p>(ocena w skali AMSTAR 2: niska)</p>	<p><u>Cel przeglądu:</u> Porównanie skuteczności i profilu bezpieczeństwa różnych metod leczenia u pacjentów z IgAN z wysokim ryzykiem progresji choroby pomimo stosowania zoptymalizowanej blokady RAS.</p>	<p><u>Przeszukane bazy danych:</u> - PubMed, ScienceDirect oraz Web of Science z zastosowaniem słów kluczowych odnoszących się do populacji oraz typu badania, w celu poszukiwania pełnotekstowych publikacji opublikowanych od 1990 roku do 18 marca 2023 roku; - dodatkowo przeszukano bibliografię publikacji powiązanych z tematem.</p> <p><u>Kryteria włączenia badań od przeglądu:</u> - randomizowane badanie kliniczne, przeprowadzone w populacji dorosłych pacjentów (od 18 lat) z potwierdzoną biopsją diagnoza IgAN, z przetrwałym białkomoczem pomimo stosowania blokady RAS, przez co najmniej 6 miesięcy;</p>	<p>Włączono 15 badań spełniających kryteria włączenia, w tym 4 badania, w których w jednym z ramion stosowano glikokortykosteroidy: 2 badania dla budezonidu o zmodyfikowanym uwalnianiu (NEFIGARD i NEFIGAN) oraz badania dla innych sterydów – Lv i wsp. 2022 (metyloprednizolonu), Ni i wsp. 2021 (prednizon).</p> <p>Należy zaznaczyć, że wyniki zmetaanalizowano najprawdopodobniej łącznie dla wszystkich glikokortykosteroidów, bez wyodrębnienia wyników dla budezonidu o zmodyfikowanym uwalnianiu oraz innych glikokortykosteroidów, dlatego wyniki z opracowania należy interpretować z ostrożnością z uwagi na ww. ograniczenia.</p> <p>Poniżej przedstawiono wyniki odnoszące się do porównania GKS z placebo lub immunosupresantami, dla punktów końcowych, dla których możliwe było przeprowadzenie takiego porównania.</p> <p>Wyniki meta-analizy sieciowej wskazują, że stosowanie glikokortykosteroidów w porównaniu z placebo wiąże się z: - istotnie statystycznie niższym ryzykiem ESRD (RR=0,71; 95% CI: 0,52; 0,99); - istotnie statystycznie wyższym ryzykiem zdarzeń niepożądanych (RR=1,13; 95% CI: 1,03; 1,25); - istotnie statystycznie wyższym ryzykiem ciężkich zdarzeń niepożądanych (RR=2,91; 95% CI: 1,39; 6,07).</p> <p>Nie wykazano istotnych różnic pomiędzy zastosowaniem glikokortykosteroidów (+RAS) a</p>

Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
		<p>- badania oceniające następujące punkty końcowe: schyłkową niewydolność nerek, 240godzinne nasilenie białkomoczu, UPCR, kliniczną remisją, zdarzenia niepożądane lub ciężkie zdarzenia niepożądane;</p> <p>- publikacje w dowolnym języku.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia badań:</u> - nie podano</p> <p><u>Oceniane interwencje:</u> Różne terapie, w tym budezonid o zmodyfikowanym uwalnianiu.</p> <p>Przeprowadzono metaanalizę sieciową (podejście frequentist) oraz obliczono wartość SUCRA.</p>	<p>immunosupresantami (+RAS) w zakresie ryzyka wystąpienia schyłkowej niewydolności nerek (RR=0,32; 95% CI: 0,047; 1,48), ryzyka zdarzeń niepożądanych (RR=0,72; 95% CI: 0,24; 2,18), ciężkich zdarzeń niepożądanych (RR=3,08; 95% CI: 0,18; 52,77)</p> <p>Na podstawie rankingu SUCRA stwierdzono, że najskuteczniejszym środkiem terapeutycznym w zmniejszaniu ryzyka schyłkowej niewydolności nerek u pacjentów z IgAN z grupy wysokiego ryzyka progresji choroby była dapagliflozyna (97,7), następnie glikokortykosteroidy (72,5), placebo (44,3), lek immunosupresyjny (26,1) i RAS (9,4).</p> <p>Na podstawie rankingu SUCRA stwierdzono, że połączenie leków immunosupresyjnych z glikokortykosteroidami jest najbezpieczniejsze w zakresie ryzyka zdarzeń niepożądanych (77,0), a następnie kalcytriol (73,8), atacicept (64,0), RAS (55,2), placebo (49,9), MCALP (43,6), sulodeksyd (38,7), glikokortykosteroidy (29,9) i leki immunosupresyjne (17,9)</p> <p>Na podstawie rankingu SUCRA stwierdzono, że dapagliflozyna jest najbezpieczniejsza w zakresie ciężkich zdarzeń niepożądanych (70,0), a następnie inhibitory RAS (64,3), sulodeksyd (63,3), rytuksymab (58,1), lek immunosupresyjny w skojarzeniu z glikokortykosteroidami (54,4), placebo (51,2), leki immunosupresyjne (50,1), atacicept (44,4), kalcytriol (39,7), MCALP (34,1) i glikokortykosteroidy (20,2).</p>
<p>Sridharan i wsp. 2020 [4]</p> <p>(ocena w skali AMSTAR 2: niska: brak możliwości wiarygodnej oceny w skali AMSTAR, z uwagi na brak dostępu do suplementu publikacji, zawierającego najprawdopodobniej część danych wymaganych do przeprowadzenia takiej oceny)</p>	<p><u>Cel przeglądu:</u> Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa różnych metod leczenia u pacjentów z IgAN.</p>	<p><u>Przeszukane bazy danych:</u> - PubMed, Cochrane CENTRAL, Google Scholar, clinicaltrials.gov z zastosowaniem słów kluczowych odnoszących się do populacji, w celu poszukiwania pełnotekstowych (do listopada 2019 roku); - dodatkowo przeszukano bibliografię publikacji powiązanych z tematem.</p> <p><u>Kryteria włączenia badań od przeglądu:</u> - randomizowane badania kliniczne, przeprowadzone w populacji pacjentów z IgAN potwierdzonym biopsją, dotyczące terapii stosowanych w leczeniu tej choroby; - publikacje w dowolnym języku; - badania uwzględniające następujące punkty końcowe: remisję białkomoczu, liczbę pacjentów z $\geq 50\%$ wzrostem kreatyniny w surowicy, liczbę pacjentów z $\geq 50\%$ obniżeniem poziomu kreatyniny w surowicy,</p>	<p>Włączono 57 badań spełniających kryteria włączenia (spośród których 51 uwzględniono w meta-analizie). W niniejszym przeglądzie oceniano następujące interwencje: Kortykosteroidy (prednizon, prednizolon, budezonid, metyloprednizolon); Leki immunosupresyjne (cyklofosfamid, azatiopryna, mykofenolan mofetylu, syrolimus, takrolimus, rytuksymab, cyklosporyna, leflunomid); leki działające na reninę lub angiotensynę (aliskiren; benazepril; fozynopryl; temokapryl; cilazapryl; enalapril; ramipril; losartan; walsartan, telmisartan i irbesartan); prednizon/cylazapryl; prednizon/ramipril; kwasy tłuszczowe omega-3; kwas eikozapentaenowy; witamina E; urokinaza/benazepril; walsartan/benazepril; walsartan/klopidogrel; walsartan/leflunomid; klopidogrel/leflunomid; atorwastatyna; kwas eikozahexaenowy; kwas dokozaheksaenowy; wielonienasycone kwasy tłuszczowe; defibrotyd; mizorybina; warfaryna; dipirydamol; nifedypina; witamina D; prednizolon/dipirydamol; metyloprednizolon/prednizolon/mizorybina; metyloprednizolon/prednizolon; leflunomid/prednizon; metyloprednizolon/prednizon/azatiopryna; kromoglikan sodu; cyklofosfamid/warfaryna/dipirydamol; telmisartan/klopidogrel; telmisartan/leflunomid; telmisartan/klopidogrel/leflunomid; mizorybina; losartan/mizorybina; probukol/walsartan; prednizon/azatiopryna/heparynawarfaryna/dipirydamol; i heparyna/warfaryna/dipirydamol.</p> <p>Ze względu brak pełnych danych dostępnych dla każdej z powyższych interwencji analizę przeprowadzono w podziale na klasy leków, a nie na poszczególne leki, w następujący sposób: Kortykosteroidy (prednizon, prednizolon, budezonid, etyloprednizolon); leki immunosupresyjne (cyklofosfamid, zatiopryna, mykofenolan mofetylu, syrolimus, takrolimus, rytuksymab, cyklosporyna, leflunomid); inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę (ACEI) (benazepril; fozynopryl; temokapryl; cilazapryl; enalapril i ramipril); blokery receptora angiotensyny (ARB) (losartan, walsartan, telmisartan i irbesartan); inhibitor reniny (aliskiren); leki przeciwplatekcyjne (dipirydamol, klopidogrel); leki przeciwwązrzepowe (heparyna i warfaryna), blokery kanału wapniowego (nifedypina), lek hipolipidemiczny (atorwastatyna i probukol) oraz stabilizator komórek tłuszczowych (kromoglikan sodu). W jednym z włączonych</p>

Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
		<p>poziom kreatyniny w surowicy, progresja do schyłkowej niewydolności nerek, śmiertelność, zmiany klirensu kreatyniny, białkomoczu i krwimoczu; zdarzenia niepożądane; szacunkowy współczynnik filtracji kłębuszkowej (eGFR); bezwzględna zmiana stężenia kreatyniny w surowicy na rok; remisja krwimoczu i częstotści infekcji.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia badań:</u> - nie podano</p> <p><u>Oceniane interwencje:</u> Różne terapie, w tym budezonid o zmodyfikowanym uwalnianiu.</p> <p>Przegląd systematyczny przeprowadzono zgodnie z wytycznymi PRISMA.</p> <p>Przeprowadzono metaanalizę sieciową (z zastosowaniem modelu efektów losowych) oraz obliczono wartość SUCRA.</p>	<p>badania, oprócz leku, oceniano także wycięcie migdałków</p> <p>W opracowaniu uwzględniono badanie NEFIGAN dla budezonidu o zmodyfikowanym uwalnianiu.</p> <p>Wyniki zmetaanalizowano łącznie dla wszystkich glikokortykosteroidów, bez wyodrębnienia wyników dla budezonidu o zmodyfikowanym uwalnianiu oraz innych glikokortykosteroidów, dlatego wyniki z opracowania należy interpretować z ostrożnością z uwagi na ww. ograniczenia.</p> <p>Poniżej przedstawiono wyniki odnoszące się do porównania GKS z SoC lub immunosupresantami, dla punktów końcowych, dla których możliwe było przeprowadzenie takiego porównania.</p> <p>Wyniki meta-analizy sieciowej wskazują, że stosowanie glikokortykosteroidów+ACEI:</p> <ul style="list-style-type: none"> - w porównaniu z immunosupresantami wiąże się z brakiem istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) w zakresie szansy na uzyskanie remisji białkomoczu (OR=1 [95% CI]: 0,2; 4,2); - w porównaniu z ACEI wiąże się z brakiem istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) w zakresie szansy na uzyskanie remisji białkomoczu (OR=0,7; 95% CI: 0,3; 1,7); - w porównaniu ze standardową terapią (SoC) wiąże się z istotnie statystycznie ($p < 0,05$) wyższą szansą na uzyskanie remisji białkomoczu (OR=10,3, 95% CI: 2; 53]. <p>Wyniki meta-analizy sieciowej wskazują, że stosowanie glikokortykosteroidów+ARB:</p> <ul style="list-style-type: none"> - w porównaniu z immunosupresantami wiąże się z brakiem istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) w zakresie szansy na uzyskanie remisji białkomoczu (OR=1,1 [95% CI]: 0,2; 1,8); - w porównaniu z ARB wiąże się z istotnie statystycznie wyższą szansą ($p < 0,05$) na uzyskanie remisji białkomoczu (OR=7,2; 95% CI: 1,3; 40,7]; - w porównaniu ze standardową terapią (SoC) wiąże się z istotnie statystycznie ($p < 0,05$) wyższą szansą na uzyskanie remisji białkomoczu (OR=62,5, 95% CI: 4,9; 796]. <p>Na podstawie rankingu SUCRA stwierdzono, że najskuteczniejszym środkiem terapeutycznym w zmniejszaniu ryzyka białkomoczu u pacjentów z IgAN są stabilizatory komórek tucznych, a następnie glikokortykosteroidy+ARB; glikokortykosteroidy+ACEI uplasowały się na 7 miejscu, a ARB i ACEI na odpowiednio na 9 i 10 miejscu.</p> <p>Wyniki meta-analizy sieciowej wskazują, że stosowanie glikokortykosteroidów+ACEI w porównaniu do standardowej terapii (SoC) wiąże się z:</p> <ul style="list-style-type: none"> - istotnie statystycznie niższą szansą na wzrost o $\geq 50\%$ poziomu kreatyniny w surowicy; - barkiem istotnych różnic w zakresie 24-godzinnego białkomoczu. <p>Wyniki meta-analizy sieciowej wskazują, że stosowanie glikokortykosteroidów+ARB w porównaniu do standardowej terapii (SoC) wiąże się z:</p> <ul style="list-style-type: none"> - barkiem istotnych różnic w zakresie zmiany poziomu kreatyniny w surowicy; - barkiem istotnych różnic w zakresie zmiany 24-godzinnego białkomoczu; - barkiem istotnych różnic w zakresie zmiany eGFR. <p>Widoczny był jednakże trend na korzyść terapii glikokortykosteroidami+ARB.</p>

Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
Przeglądy systematyczne bez meta-analizy			
<p>Di Leo i wsp. 2024 [1]</p> <p>(ocena w skali AMSTAR 2: krytycznie niska)</p>	<p><u>Cel przeglądu:</u> Zbadanie możliwych strategii terapeutycznych, w tym inhibitorów SGLT2, blokerów receptora endoteliny, budezonidu o ukierunkowanym uwalnianiu, inhibitorów proliferacji i różnicowania komórek B, przeszczepienia mikroflory kałowej, a także blokady składników dopełniacza w leczeniu pacjentów z IgAN</p>	<p><u>Przeszukane bazy danych:</u> - PubMed oraz clinicaltrials.gov, z zastosowaniem słów kluczowych odnoszących się do populacji, w grudniu 2023 roku.</p> <p><u>Kryteria włączenia badań od przeglądu:</u> - badania w języku angielskim, przeprowadzone na ludziach, dotyczące różnych strategii leczenia pacjentów z opornym IgAN.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia badań:</u> - nie podano</p> <p><u>Oceniane interwencje:</u> Różne terapie, w tym budezonid o zmodyfikowanym uwalnianiu.</p>	<p>Brak przedstawienia diagramu PRISMA.</p> <p>Z uwagi na cel analizy klinicznej, poniżej przedstawiono kluczowe wyniki/wnioski z badań dla budezonidu o zmodyfikowanym uwalnianiu i komparatorów oraz elementów SoC.</p> <p style="text-align: center;"><u>Terapie wspomagające</u></p> <p>Liczne pojawiające się strategie wspomagające poszerzają wachlarz opcji poza terapię pojedynczą blokadą RAS; w kontekście opieki wspomagającej dostępne są nowe leki doustne zwane gliflozynami lub inhibitorami kotransportera 2-sodowo-glukozowego (SGLT2I); początkowo stosowane wyłącznie jako leki przeciwcukrzycowe, a następnie uznane za użyteczne w nefroprotekcji u pacjentów z cukrzycą i bez cukrzycy. Dapagliflozyna, kanagliflozyna, empagliflozyna i ertugliflozyna są obecnie zatwierdzone w Europie. Obecnie we Włoszech w leczeniu przewlekłej choroby nerek (CKD) przepisuje się wyłącznie dapagliflozynę. Gliflozyny są inhibitorami kotransportera sodowo-glukozowego-2 (SGLT2), które zmniejszają wchłanianie zwrotne glukozy w kanaliku proksymalnym krętych nerki, powodując cukromocz i natriurezę.</p> <p style="text-align: center;"><u>Terapie modulujące odporność w błonie śluzowej jelit</u></p> <p>W opracowaniu przedstawiono wyniki badań NEFIGAN i NEFGARD dla wnioskowanej interwencji, w populacji ogólnej pacjentów z IgAN.</p> <p>Biorąc pod uwagę kluczową rolę tkanki limfatycznej związanej z błoną śluzową (MALT), zwłaszcza kępek Peyera, w syntezie cząsteczek Gd-IgA1, podstawowe podejście do leczenia osób z nefropatią IgA (IgAN) koncentruje się na zmniejszeniu wytwarzania tych zmienionych immunoglobulin. W odpowiedzi na tę sytuację nowy doustny glikokortykosteroid o ukierunkowanym uwalnianiu o nazwie TRF-budezonid (NEFECON®) jest obecnie pierwszą w pełni zatwierdzoną przez FDA metodą leczenia pacjentów z IgAN o wysokim ryzyku progresji do niewydolności nerek. Ten syntetyczny kortykosteroid drugiej generacji ma za zadanie stopniowe uwalnianie budezonidu w ukierunkowanej postaci w końcowym odcinku jelita krętego, gdzie na błonie śluzowej skupione są kępki Peyera, powodując zmniejszenie lokalnej produkcji Gd-IgA1. W niedawnym badaniu NEFIGAN i późniejszym badaniu NEFIGARD, dziewięćmiesięczny schemat podawania doustnego budezonidu o zmodyfikowanym uwalnianiu (16 mg) raz na dobę wykazał statystycznie istotne zmniejszenie białkomoczu, spowolnienie pogarszania się czynności nerek i obniżenie poziomu Gd-IgA1 w surowicy.</p>

Tabela 2. Ocena metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2*.

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi	Di Leo i wsp. 2024 [1]	Tan i wsp. 2023 [3]
<p>1. Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierają elementy PICO?</p>	<p><u>TAK, jeśli jest zawarta:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - populacja; - interwencja; - komparator; - punkty końcowe. 	<p>TAK NIE</p>	<p>NIE</p>	<p>TAK</p>

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi	Di Leo i wsp. 2024 [1]	Tan i wsp. 2023 [3]
	<p><u>Opcjonalnie (rekomendowane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - ramy czasowe okresu obserwacji. 			
<p>2. Czy przegląd systematyczny zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody zastosowane w przeglądzie zostały ustalone przed jego przeprowadzeniem i czy uzasadniono wszystkie istotne odstępstwa od protokołu? [Kluczowa domena]</p>	<p><u>Częściowo TAK, jeśli:</u></p> <p>Autorzy przeglądu oświadczyli, że posiadają spisany protokół lub wytyczne, zawierające <u>wszystkie</u> poniższe elementy:</p> <ul style="list-style-type: none"> - pytanie (pytania) badawcze; - strategię wyszukiwania; - kryteria włączenia/wykluczenia; - ocenę ryzyka wystąpienia błędu systematycznego. <p><u>TAK, jeśli:</u></p> <p>Spełnione są wszystkie kryteria dla „częściowego TAK”, a dodatkowo protokół przeglądu został zarejestrowany i zawarto w nim:</p> <ul style="list-style-type: none"> - plan meta-analizy/syntezy danych, jeśli będzie wykonana ORAZ - plan badania przyczyn heterogeniczności; - uzasadnienie jakichkolwiek odstępstw od protokołu. 	<p>TAK Częściowo TAK NIE</p>	NIE	TAK
<p>3. Czy uzasadniono wybór rodzaju badań włączonych do przeglądu?</p>	<p><u>TAK, jeśli uwzględniono jedno z poniższych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - uzasadnienie włączenia jedynie badań randomizowanych (RCT); - LUB uzasadnienie włączenia jedynie badań nierandomizowanych (nie-RCT); - LUB uzasadnienie włączenia zarówno badań RCT jak i nie-RCT. 	<p>TAK NIE</p>	NIE	NIE
<p>4. Czy przeprowadzono kompleksową strategię wyszukiwania literatury? [Kluczowa domena]</p>	<p><u>Częściowo TAK, jeśli (wszystkie z poniższych):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - przeszukano co najmniej 2 bazy informacji medycznej (istotne dla pytania badawczego); - przedstawiono słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania; - w przypadku zastosowania ograniczeń (np. dla języka publikacji) uzasadniono takie postępowanie. <p><u>TAK, jeśli dodatkowo (wszystkie z poniższych):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - przeszukano referencje/bibliografie odnalezionych badań; - przeszukano rejestry badań klinicznych; - uwzględniono opinie ekspertów z danej dziedziny; - przeszukano w uzasadnionych przypadkach „szarą literaturę”; - przeszukiwanie przeprowadzono w ciągu 24 miesięcy przed zakończeniem tworzenia przeglądu. 	<p>TAK Częściowo TAK NIE</p>	Częściowo TAK	Częściowo TAK
<p>5. Czy selekcja badań do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?</p>	<p><u>TAK, jeśli jedno z poniższych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - co najmniej dwóch analityków niezależnie kwalifikowało badania do przeglądu i uzyskali konsensus co do tego, które badania zostaną włączone; - LUB dwóch analityków kwalifikowało zidentyfikowane badania do przeglądu i uzyskało dobrą zgodność ($\geq 80\%$); a pozostała część badań została zakwalifikowana przez jednego analityka 	<p>TAK NIE</p>	NIE	NIE
<p>6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?</p>	<p><u>TAK, jeśli jedno z poniższych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - co najmniej dwóch analityków osiągnęło konsensus, co do tego, które dane należy wyekstrahować z włączonych badań; - LUB dwóch analityków ekstrahowało dane z części włączonych badań i osiągnęli oni dobrą zgodność ($\geq 80\%$); pozostała część danych została wyekstrahowana przez jednego z analityków 	<p>TAK NIE</p>	NIE	TAK

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi	Di Leo i wsp. 2024 [1]	Tan i wsp. 2023 [3]
7. Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z przyczynami wykluczenia? [Kluczowa domena]	<p><u>Częściowo TAK, jeśli:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - przedstawiono listę wszystkich potencjalnie kwalifikujących się do przeglądu badań, które na podstawie analizy pełnych tekstów zostały wykluczone z przeglądu. <p><u>TAK, jeśli dodatkowo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - podano uzasadnienie wykluczenia każdego badania potencjalnie kwalifikującego się do przeglądu. 	TAK Częściowo TAK NIE	NIE	TAK
8. Czy przedstawiono wystarczająco dokładną charakterystykę badań włączonych do przeglądu?	<p><u>Częściowo TAK, jeśli (wszystkie poniższe):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - opisano populację; - opisano interwencje; - opisano komparatory; - opisano punkty końcowe; - opisano projekt badania. <p><u>TAK, jeśli dodatkowo (wszystkie poniższe):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - szczegółowo opisano populację; - szczegółowo opisano interwencję (uwzględniając w uzasadnionych przypadkach dawki); - szczegółowo opisano komparator (uwzględniając w uzasadnionych przypadkach dawki); - opisano założenia/warunki w jakich przeprowadzano badania (ang. <i>study's setting</i>); - określono ramy czasowe okresu obserwacji. 	TAK Częściowo TAK NIE	NIE	Częściowo TAK
9. Czy zastosowano odpowiednie narzędzia do oceny ryzyka błędu systematycznego (RoB; ang. <i>risk of bias</i>) dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu? [Kluczowa domena]	<p><u>Dla badań RCT:</u></p> <p><u>Dla „częściowego TAK” RoB powinno być ocenione na podstawie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - braku ukrycia kodu alokacji (ang. <i>unconcealed allocation</i>) ORAZ - braku zaślepienia pacjentów oraz osób oceniających wyniki (niewymagane w przypadku obiektywnych punktów końcowych, takich jak zgon z jakiegokolwiek przyczyny). <p><u>TAK, jeśli dodatkowo oceniono RoB na podstawie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - nieprawidłowej techniki randomizacji (nie w pełni losowej) ORAZ - selektywnego raportowania wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla określonego punktu końcowego. 	TAK Częściowo TAK NIE Uwzględniono jedynie badania nie-RCT	NIE	TAK
	<p><u>Dla badań nie-RCT:</u></p> <p><u>Dla „częściowego TAK” RoB powinno być ocenione na podstawie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - czynników zakłócających ORAZ - błędów systematycznego doboru próby (ang. <i>selection bias</i>). <p><u>TAK, jeśli dodatkowo oceniono RoB na podstawie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - metod zastosowanych w celu ustalenia pewności ekspozycji oraz punktów końcowych ORAZ - selekcji raportowanych wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla danego punktu końcowego. 	TAK Częściowo TAK NIE Uwzględniono jedynie badania RCT	NIE	Uwzględniono jedynie badania RCT
10. Czy przedstawiono informację na temat źródła finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu?	<p><u>TAK, jeśli:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - zamieszczono źródła finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu. <p><i>Komentarz: Jeżeli w przeglądzie podano informację, że poszukiwano informacji odnośnie źródeł finansowania, ale nie były one raportowane we włączonych badaniach, należy zaznaczyć odpowiedź „TAK”.</i></p>	TAK NIE	NIE	NIE
11. Czy w przypadku przeprowadzenia meta-analizy	<p><u>Dla badań RCT:</u></p> <p><u>Tak, jeśli:</u></p>	TAK NIE	Nie przeprowadzono meta-analizy	TAK

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi	Di Leo i wsp. 2024 [1]	Tan i wsp. 2023 [3]
zastosowano odpowiednią metodę syntezy wyników? [Kluczowa domena]	- uzasadniono syntezę danych w meta-analizie - ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu syntezy wyników badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka wystąpiła; - ORAZ zbadano przyczyny jakiegokolwiek heterogeniczności.	Nie przeprowadzono meta-analzy		
	Dla badań nie-RCT: Tak, jeśli: - uzasadniono syntezę danych w meta-analizie - ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu syntezy wyników badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka wystąpiła; - ORAZ wyniki łączne uzyskano na podstawie danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających zamiast na podstawie danych surowych; w przypadku braku danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających uzasadniono kumulację wyników na podstawie danych surowych; - ORAZ przedstawiono odrębne wyniki dla badań RCT i nie-RCT, w przypadku, gdy do przeglądu włączono oba typy badań.	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analzy	Nie przeprowadzono meta-analzy	Nie przeprowadzono meta-analzy
12. Jeżeli przeprowadzono meta-analizę, to czy oceniono potencjalny wpływ RoB w poszczególnych badaniach na wyniki meta-analzy lub innej syntezy wyników?	Tak, jeśli: - uwzględniono jedynie badania RCT o niskim RoB; - LUB w przypadku kumulacji wyników przeprowadzonej z uwzględnieniem badań RCT i/lub nie-RCT o zróżnicowanym RoB, przeprowadzono odpowiednie analizy oceniające potencjalny wpływ RoB na uzyskane wyniki.	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analzy	Nie przeprowadzono meta-analzy	NIE
13. Czy wzięto pod uwagę RoB dla poszczególnych badań w przypadku interpretacji/omówienia wyników przeglądu? [Kluczowa domena]	Tak, jeśli: - w przeglądzie uwzględniono wyłącznie badania RCT o niskim ryzyku wystąpienia błędu systematycznego; - LUB jeśli uwzględniono badania RCT o umiarkowanym lub wysokim RoB lub badania nie-RCT; przedyskutowano wpływ RoB na wyniki przeglądu.	TAK NIE	NIE	NIE
14. Czy wyjaśniono w wystarczający sposób i przedyskutowano zaobserwowaną w przeglądzie heterogeniczność wyników?	Tak, jeśli: - w przeglądzie nie obserwowano heterogeniczności wyników; - LUB w przypadku heterogeniczności wyników przeprowadzono analizę potencjalnych źródeł heterogeniczności i omówiono ich wpływ na wyniki przeglądu.	TAK NIE	TAK	TAK
15. Jeżeli przeprowadzono ilościową syntezę wyników, to czy zamieszczono odpowiednią ocenę prawdopodobieństwa błędu publikacji (ang. <i>publication bias</i>) i przedyskutowano jej prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu? [Kluczowa domena]	Tak, jeśli: - wyniki oceny błędu publikacji przedstawiono graficznie lub wykonano testy statystyczne i przedyskutowano jego wpływ na wyniki przeglądu.	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analzy	Nie przeprowadzono meta-analzy	TAK
16. Czy przedstawiono informacje o źródłach potencjalnego konfliktu interesów, w tym finansowania jakie autorzy otrzymywali w trakcie przeprowadzania przeglądu?	Tak, jeśli: - autorzy przeglądu zaznaczyli brak konfliktu interesów; - LUB opisano źródła finansowania wraz z wyjaśnieniem sposobu postępowania w przypadku wystąpienia konfliktu interesów.	TAK NIE	TAK	TAK
Końcowa ocena jakości metodologicznej (wiarygodności) przeglądu systematycznego	WYSOKA - brak negatywnych odpowiedzi lub jedna negatywna odpowiedź w dziedzinie uznanej za niekluczową; przegląd systematyczny zapewnia dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań	WYSOKA UMIARKOWANA	KRYTYCZNIE NISKA	NISKA

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi	Di Leo i wsp. 2024 [1]	Tan i wsp. 2023 [3]
	<p>UMIARKOWANA - więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanej za niekluczową*; przegląd systematyczny może zapewniać dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań</p> <p>NISKA - jedna negatywna odpowiedź w kluczowej domenie bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach niekluczowych; przegląd systematyczny może nie zapewniać dostatecznie dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań</p> <p>KRYTYCZNIE NISKA - więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej z lub bez negatywnych odpowiedzi w domenach niekluczowych; nie należy traktować przeglądu systematycznego jako dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań</p> <p>** liczne negatywne odpowiedzi w domenach niekluczowych mogą obniżyć jakość przeglądu – w takim przypadku należy rozważyć obniżenie oceny jego jakości do niskiej:</p>	<p>NISKA</p> <p>KRYTYCZNIE NISKA</p>		

*Kluczowe domeny dla oceny jakości przeglądu systematycznego oznaczono dodatkowo popielatym tłem.

2) DANE Z DODATKOWYCH REFERENCJI DO BADANIA NEFIGARD, ZIDENTYFIKOWANYCH PRZEZ AGENCJĘ

- [5] *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;*
- [6] *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;*
- [7] *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."*

Barrat i wsp. 2024 [5]

W referencji Barrat i wsp. 2024 [5] przedstawiono wyniki oceny jakości życia związanej ze zdrowiem na podstawie krótkiego, 36-elementowego kwestionariusza (SF-36) z 2-letniego okresu obserwacji z badania NefIgArd. Kwestionariusz SF-36 zawiera 36 pytań, z pogrupowanych w osiem podskal: funkcjonowanie fizyczne, ograniczenia w pełnieniu ról ze względu na zdrowie fizyczne, ból cielesny, ogólne postrzeganie zdrowia, vitalność, funkcjonowanie społeczne, ograniczenia w pełnieniu ról ze względu na problemy emocjonalne, i zdrowie psychiczne. Końcowe wyniki dla każdej podskali mieszczą się w zakresie od 0 do 100, przy czym wyższy wynik wskazuje na lepszy stan zdrowia i jakość życia. Podsumowano średnie, ponownie zakodowane wyniki dla każdej z ośmiu podskal oraz ogólne wyniki w zakresie zdrowia fizycznego i psychicznego dla grupy badanej (budezonid o zmodyfikowanym uwalnianiu) oraz kontrolnej (placebo) na początku badania, po 9 miesiącach i po 24 miesiącach. Analizą objęto łącznie 364 pacjentów.

Tabela 3. Zmiana jakości życia związanej ze zdrowiem, oceniana w kwestionariuszu SF-36, w populacji ogólnej pacjentów z IgAN leczonych budezonidem o zmodyfikowanym uwalnianiu względem placebo, po 9 i 24 miesiącach od rozpoczęcia leczenia [5].*

Podskala SF-36	Wyściowy wynik w kwestionariuszu SF-36, mediana (IQR)		Wynik w kwestionariuszu SF-36 po 9 miesiącach, mediana (IQR)		Wynik w kwestionariuszu SF-36 po 24 miesiącach, mediana (IQR)	
	Grupa badana – budezonid 16 mg, N=177	Grupa kontrolna –placebo, N=176 [^]	Grupa badana – budezonid 16 mg, N=170 ^{^^}	Grupa kontrolna – placebo, N=170	Grupa badana – budezonid 16 mg, N=159	Grupa kontrolna –placebo, N=164
Ból cielesny	55,6 (50,7; 62,0)	62,0 (51,1; 62,0)	55,6 (50,7; 62,0)	62,0 (50,7; 62,0)	55,6 (46,7; 62,0)	55,6 (46,7; 62,0)
Zdrowie ogólne (ogólne postrzeganie zdrowia)	46,1 (40,4; 53,2)	48,4 (41,3; 55,6)	46,1 (41,3; 53,2)	48,4 (40,4; 55,6)	48,4 (38,9; 54,6)	48,4 (38,9; 53,2)

Podskala SF-36	Wyjściowy wynik w kwestionariuszu SF-36, mediana (IQR)		Wynik w kwestionariuszu SF-36 po 9 miesiącach, mediana (IQR)		Wynik w kwestionariuszu SF-36 po 24 miesiącach, mediana (IQR)	
	Grupa badana – budezonid 16 mg, N=177	Grupa kontrolna –placebo, N=176 [^]	Grupa badana – budezonid 16 mg, N=170 ^{^^}	Grupa kontrolna – placebo, N=170	Grupa badana – budezonid 16 mg, N=159	Grupa kontrolna –placebo, N=164
Podsumowanie komponenty dotyczące zdrowia psychicznego	53,4 (47,6; 57,3)	53,1 (48,1; 57,8)	51,1 (45,2; 56,6)	50,8 (44,9; 56,2)	52,7 (47,0; 57,6)	52,5 (44,4; 56,9)
Zdrowie psychiczne	53,5 (45,6; 56,1)	50,9 (45,6; 56,7)	50,9 (43,0; 56,1)	50,9 (45,6; 56,1)	53,5 (45,6; 58,7)	53,5 (45,7; 58,7)
Podsumowanie komponenty dotyczące zdrowia fizycznego	53,8 (48,3; 57,2)	55,1 (49,9; 58,3)	54,3 (48,9; 57,5)	55,6 (50,6; 58,3)	53,7 (47,4; 57,0)	53,5 (47,5; 57,6)
Funkcjonowanie fizyczne	55,6 (51,8; 57,5)	55,6 (53,7; 57,5)	55,6 (51,8; 57,5)	55,6 (53,7; 57,5)	55,6 (51,8; 57,5)	55,6 (50,8; 57,5)
Pełnienie ról w aspekcie emocjonalnym	56,2 (49,2; 56,2)	56,2 (49,2; 56,2)	52,7 (45,7; 56,2)	56,2 (45,7; 56,2)	56,2 (45,7; 56,2)	56,2 (45,7; 56,2)
Pełnienie ról w aspekcie fizycznym	57,2 (48,2; 57,2)	57,2 (50,4; 57,2)	54,9 (45,9; 57,2)	57,2 (50,4; 57,2)	57,2 (50,4; 57,2)	56,0 (45,9; 57,2)
Funkcjonowanie społeczne	57,3 (52,3; 57,3)	57,3 (47,3; 57,3)	57,3 (47,3; 57,3)	57,3 (47,3; 57,3)	57,3 (47,3; 57,3)	57,3 (47,3; 57,3)
Witalność	52,6 (49,6; 58,5)	55,6 (49,6; 61,5)	52,6 (46,7; 58,5)	55,6 (46,7; 58,5)	55,6 (46,7; 61,5)	52,6 (46,7; 58,5)

IQR – rozstęp międzykwartyłowy; jako wartość wyjściową definiowano wartość z ostatniej oceny przed przyjęciem pierwszej dawki leku; *z uwagi na sposób raportowania danych (mediana i IQR) nie było możliwe obliczenie średniej ważonej różnicy dla porównania pomiędzy grupami, [^]N=177 dla wartości wyjściowych w grupie placebo pod względem funkcjonowania fizycznego, pełnienie ról ze względu na problemy emocjonalne oraz pełnienia ról ze względu na problemy fizyczne; ^{^^} N=169 dla grupy badanej po 9 miesiącach dla zdrowia psychicznego, fizycznego, oraz witalności.

Wyniki w kwestionariuszu SF-36 były podobne pomiędzy grupami na początku badania we wszystkich domenach. Po 9 miesiącach leczenia nie zaobserwowano znaczących różnic w żadnej domenie związanej z jakości życia pomiędzy grupą badaną, leczoną przez 9 miesięcy budezonidem o zmodyfikowanym uwalnianiu a grupą kontrolną stosującą placebo. Wyniki w kwestionariuszu SF-36 pozostały niezmiennie po 15 miesiącach obserwacji po zakończeniu terapii (czyli po 24 miesiącach od rozpoczęcia leczenia).

Barrat i wsp. 2024 [6]

W referencji Barrat i wsp. 2024 [6] przedstawiono wyniki badania NefIgArd w zależności od rasy – azjatyckiej lub białej. Ogółem spośród wszystkich pacjentów uczestniczących w badaniu, 83 uczestników był Azjatami, 275 osób było rasy białej a 6 pacjentów innej rasy.

Tabela 4. Zmiana stosunku białka do kreatyniny w moczu (UPCR) w populacji ogólnej pacjentów z IgAN leczonych budezonidem o zmodyfikowanym uwalnianiu względem placebo, po 9 i 24 miesiącach od rozpoczęcia leczenia, analiza MMRM ze stratyfikacją [6].

Punkt końcowy	Rasa azjatycka (N=83)		Rasa biała (N=275)	
	Grupa badana – budezonid 16 mg, N=43	Grupa kontrolna – placebo, N=40	Grupa badana – budezonid 16 mg, N=138	Grupa kontrolna – placebo, N=137
Wyjściowy UPCR, średnia (SD) [g/g]	1,46 (0,77)	1,39 (0,77)	1,50 (0,88)	1,52 (1,26)
UPCR po 9 miesiącach*				
Zmiana UPCR po 9 miesiącach względem wartości wyjściowych, średnia geometryczna liczona metodą najmniejszych kwadratów [95% CI]*	0,76 [0,63; 0,92]	1,00 [0,83; 1,20]	0,64 [0,57; 0,71]	0,94 [0,83; 1,05]
Stosunek średnich geometrycznych, dla porównania budezonid vs placebo [95% CI]*	0,77 [0,59; 1,00] p=0,0472 (wartość jednokierunkowa)		0,68 [0,58; 0,80] p<0,0001 (wartość jednokierunkowa)	
UPCR po 24 miesiącach*				
Zmiana UPCR po 9 miesiącach względem wartości wyjściowych, średnia geometryczna liczona metodą najmniejszych kwadratów [95% CI]*	0,76 [0,58; 0,98]	1,03 [0,79; 1,35]	0,66 [0,57; 0,77]	0,98 [0,84; 1,13]
Stosunek średnich geometrycznych, dla porównania budezonid vs placebo [95% CI]*	0,73 [0,50; 1,06] p=0,1014		0,68 [0,55; 0,84] p=0,0003	

MMRM - model mieszanego efektu dla powtarzanych pomiarów. *wartości podane w referencji

Wykazano większe szacunkowe zmniejszenie UPCR w grupie otrzymującej budezonid o zmodyfikowanym uwalnianiu w porównaniu z grupą stosującą placebo po 9 i 24 miesiącach, niezależnie od rasy i pochodzenia etnicznego (pacjenci azjatyccy: odpowiednio o 23,4% i 26,7%; pacjenci rasy białej: odpowiednio o 32,0% i 32,1%). Warto zauważyć, że czas do potwierdzonego 30% zmniejszenia eGFR lub zdarzenia niewydolności nerek był znacząco opóźniony w przypadku grupy leczonej budezonidem w porównaniu z placebo, niezależnie od rasy lub pochodzenia etnicznego [pacjenci azjatyccy: współczynnik ryzyka [HR] 0,32, 95% CI: 0,09, 0,91 [p=0,0239 {jednostronny}]; pacjenci rasy białej: HR=0,48, 95% CI: 0,28, 0,83 [p=0,0046 {jednostronne}]]. Ponadto budezonid znacząco zmniejszał częstość występowania mikrohematurii, niezależnie od rasy i pochodzenia etnicznego (OR dla porównania z placebo u: pacjentów azjatyckich, 3,5 [p=0,0303]; pacjentów rasy białej, 2,3 [p=0,0030]).

Tabela 5. Zmiana stosunku AUC (pola powierzchni pod krzywą) w ciągu 2 lat dla średniego eGFR (szacunkowego wskaźnika filtracji kłębuszkowej; CDK-EPI; ml/min/1,73 m²) ważonego czasem w porównaniu do wartości wyjściowej, w populacji ogólnej pacjentów z IgAN leczonych budezonidem o zmodyfikowanym uwalnianiu względem placebo [6].

Punkt końcowy	Rasa azjatycka (N=83)		Rasa biała (N=275)	
	Grupa badana – budezonid 16 mg, N=43	Grupa kontrolna – placebo, N=40	Grupa badana – budezonid 16 mg, N=138	Grupa kontrolna – placebo, N=137
Wyjściowy eGFR, średnia (SD) [ml/min/1,73 m ²]	59,4 (17,6)	56,0 (14,6)	57,8 (15,4)	57,8 (15,4)
Wyjściowy eGFR, średnia geometryczna [ml/min/1,73 m ²]	56,8	54,2	55,8	55,8
Średnia ważona dla porównania względem wartości wyjściowych*				
Zmiana eGFR względem wartości wyjściowych, średnia geometryczna liczona metodą najmniejszych kwadratów [95% CI]*	0,95 [0,89; 1,01]	0,85 [0,80; 0,90]	0,96 [0,93; 0,99]	0,87 [0,84; 0,90]
Stosunek średnich geometrycznych, dla porównania budezonid vs placebo [95% CI]*	1,12 [1,03; 1,21] p=0,0083 (wartość jednokierunkowa)		1,10 [1,05; 0,15] p<0,0001 (wartość jednokierunkowa)	
eGFR, szacunkowa bezwzględna zmiana w czasie 2 lat, względem wartości wyjściowych [ml/min/1,73 m ²]	-2,90	-8,37	-2,37	-7,17
eGFR, szacunkowa bezwzględna zmiana w porównaniu z placebo	5,47		4,80	

*wartości podane w referencji.

Przez cały okres badania wykazano istotną statystycznie różnicę pomiędzy grupą badaną, otrzymującą budezonid o zmodyfikowanym uwalnianiu a placebo, pod względem stosunku średnich geometrycznych liczonych metodą najmniejszych kwadratów dla średniej ważonej eGFR z okresu 2 lat dla pacjentów rasy azjatyckiej (p=0,0082) i rasy białej (p<0,0001), z szacunkową bezwzględną zmianą eGFR na korzyść budezonidu w porównaniu z placebo wynoszącą 5,5 ml/min/1,73 m² u pacjentów rasy azjatyckiej i 4,8 ml/min/1,73 m² u pacjentów rasy białej.

Budezonid był również dobrze tolerowany, a jego profil bezpieczeństwa był zgodny z oczekiwaniami dla miejscowo działającego doustnego produktu budezonidu.

Lafayette i wsp. 2024 [7]

W referencji Lafayette i wsp. 2024 [7] przedstawiono wyniki badania NefIgArd z zakresu spadku eGFR (mierzonego jako złożony punkt końcowy obejmujący potwierdzone 30% zmniejszenie eGFR w porównaniu z wartością wyjściową lub wystąpienia niewydolności nerek) wśród populacji ogólnej pacjentów otrzymujących budezonid o zmodyfikowanym uwalnianiu w dawce 16 mg/dobę lub placebo.

Tabela 6. Skuteczność kliniczna budezonidu o zmodyfikowanym uwalnianiu względem placebo, w populacji ogólnej pacjentów z IgAN [7].

Punkt końcowy	Grupa badana – budezonid 16 mg	Grupa kontrolna –placebo
Pogorszenie czynności nerek po 24 miesiącach	O 50% mniejsze ryzyko dla porównania budezonidu vs placebo	
UPCR po 9 miesiącach	30% zmniejszenie dla porównania budezonidu vs placebo	
Czas do potwierdzonego 30% zmniejszenia eGFR lub zdarzenia niewydolności nerek	Budezonid vs placebo: HR=0,45 [95% CI: 0,26; 0,75], p=0,0014 W subpopulacji z UPCR <1,5 g/g: HR=0,51 W subpopulacji z UPCR ≥1,5 g/g: HR=0,42	

W analizie danych uwzględniono 364 pacjentów. Leczenie budezonidem o zmodyfikowanym uwalnianiu przez 9 miesięcy spowodowało po 24 miesiącach o około 50% mniejsze pogorszenie czynności nerek w porównaniu z placebo. Ponadto podczas 9-miesięcznego okresu leczenia wnioskowaną interwencją wykazano zmniejszenie UPCR o 30% w porównaniu z placebo, które utrzymywało się przez okres do 2 lat. Odsetek pacjentów z potwierdzoną 30% redukcją eGFR lub niewydolnością nerek był niższy w grupie otrzymującej budezonid niż w grupie placebo. Czas do potwierdzonego 30% zmniejszenia eGFR lub zdarzenia niewydolności nerek był znacząco opóźniony w przypadku zastosowania wnioskowanej interwencji w porównaniu z placebo (HR=0,45; 95% CI: 0,26; 0,75]; p=0,0014 [jednostronny]). Zdefiniowana wcześniej analiza uzupełniająca obejmująca użycie leku doraźnego jako zdarzenia, dała podobne wyniki (HR=0,51). Warto zauważyć, że wpływ leczenia budezonidem na ryzyko 30% zmniejszenia eGFR lub niewydolności nerek był stały niezależnie od wyjściowego UPCR (UPCR <1,5 i 1,5 g/g, HR=0,51 i 0,42, odpowiednio). Podczas 9-miesięcznego okresu leczenia, budezonid w dawce 16 mg/dobę był dobrze tolerowany, a profil bezpieczeństwa był zgodny z oczekiwaniami dla miejscowo działającego doustnego produktu budezonidu.