



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Kinpeygo (budezonid)
we wskazaniu**

w ramach nowego programu lekowego:

**„Leczenie pacjentów z pierwotną
nefropatią IgA (ICD-10: N02.8)”**

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.423.1.39.2024

Data ukończenia: 16 sierpnia 2024 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane określone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (STADA Arzneimittel AG).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (STADA Arzneimittel AG) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233), art. 35 ust. 4a-4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2024 r. poz. 930 z późn. zm.) i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2024 r. poz. 930 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (STADA Arzneimittel AG).

Dane określone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233), art. 35 ust. 4a-4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2024 r. poz. 930 z późn. zm.) i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2024 r. poz. 930 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (nie dotyczy).

Dane określone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902 z późn. zm.) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Wykaz wybranych skrótów

| | |
|-------------------------|--|
| ACEi | inhibitor konwertazy angiotensyny |
| ADRs | działania niepożądane (adverse drug reactions) |
| AE | analiza ekonomiczna |
| AEs | zdarzenia niepożądane (adverse events) |
| Agencja / AOTMiT | Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji |
| AKL | analiza kliniczna |
| ARB | antagonista receptora angiotensyny |
| AWA | analiza weryfikacyjna Agencji |
| AWB | analiza wpływu na budżet |
| AWMSG | All Wales Medicines Strategy Group |
| BSC | najlepsza opieka wspomagająca (best supportive care) |
| CD | cena detaliczna |
| CEA | analiza kosztów efektywności (cost effectiveness analysis) |
| CHB | cena hurtowa brutto |
| ChPL | Charakterystyka Produktu Leczniczego |
| CI | przedział ufności (confidence interval) |
| CUA | analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis) |
| CUR | współczynnik kosztów użyteczności (cost utility ratio) |
| CZN | cena zbytu netto |
| DDD | określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (defined daily dose) |
| eGFR | szacunkowy wskaźnik filtracji kłębuszkowej (estimated glomerular filtration ratio) |
| EMA | Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency) |
| FDA | Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration) |
| GKS | glikokortykosteroidy |
| GUS | Główny Urząd Statystyczny |
| HR | iloraz hazardów (hazard ratio) |
| HTA | ocena technologii medycznych (health technology assessment) |
| ICUR | inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio) |
| IgAN | Nefropatia IgA |
| Komparator | interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej |
| Lek | produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2024 poz. 686 z późn. zm.) |
| LY | lata życia (life years) |
| MD | różnica średnich (mean difference) |
| MZ | Ministerstwo Zdrowia |
| nd | nie dotyczy |
| NFZ | Narodowy Fundusz Zdrowia |
| NNH | liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (number needed to harm) |

| | |
|--|--|
| NNT | liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (number needed to treat) |
| OR | iloraz szans (odds ratio) |
| PChN | Przewlekła choroba nerek |
| PKB | produkt krajowy brutto |
| PLC | placebo |
| PO | poziom odpłatności |
| PSUR | okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report) |
| QALY | lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years) |
| RAS | blokada układu renina-angiotensyna |
| RCT | badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial) |
| RDI | względna intensywność dawki (relative dose intensity) |
| Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej | Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz.U. 2023 poz. 545) |
| Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych | Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. 2023 poz. 2345) |
| RR | ryzyko względne (relative risk, risk ratio) |
| RSS | instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme) |
| Technologia | technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji |
| UACR | wskaźnik albumina/kreatynina w moczu |
| UCZ | urzędowa cena zbytu |
| UPCR | stosunek stężenia białka do kreatyniny w moczu |
| URPL | Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych |
| Ustawa o refundacji | ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 930, z późn. zm.) |
| Ustawa o świadczeniach | ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2024, poz. 146 z późn. zm.) |
| WDŚ | wysokość dopłaty świadczeniobiorcy |
| WHO | Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization) |
| WLF | wysokość limitu finansowania |
| Wnioskodawca | wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji |
| Wytyczne AOTMiT | Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej. |

Spis treści

| | |
|---|-----------|
| Wykaz wybranych skrótów | 3 |
| Spis treści | 5 |
| 1. Informacje o wniosku | 7 |
| 2. Przedmiot i historia zlecenia | 8 |
| 2.1. Korespondencja w sprawie | 8 |
| 2.2. Kompletność dokumentacji | 8 |
| 3. Problem decyzyjny | 9 |
| 3.1. Technologia wnioskowana | 9 |
| 3.1.1. Informacje podstawowe | 9 |
| 3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii i wnioskowane wskazanie | 9 |
| 3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii | 9 |
| 3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii | 10 |
| 3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją | 10 |
| 3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania | 10 |
| 3.1.2.2. Ocena analityków Agencji | 10 |
| 3.2. Problem zdrowotny | 11 |
| 3.3. Liczebność populacji wnioskowanej | 12 |
| 3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne | 13 |
| 3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne | 13 |
| 3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych | 16 |
| 3.5. Refundowane technologie medyczne | 18 |
| 3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę | 19 |
| 4. Ocena analizy klinicznej | 20 |
| 4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy | 20 |
| 4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia | 20 |
| 4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania | 20 |
| 4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy | 21 |
| 4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy | 22 |
| 4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy | 29 |
| 4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy | 31 |
| 4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa | 31 |
| 4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy | 31 |
| 4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności | 31 |
| 4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa | 42 |
| 4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł | 44 |
| 4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa | 44 |
| 4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne | 45 |

| | | |
|------------|---|-----------|
| 4.3. | Komentarz Agencji | 49 |
| 5. | Ocena analizy ekonomicznej..... | 50 |
| 5.1. | Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy | 50 |
| 5.1.1. | Opis i struktura modelu wnioskodawcy..... | 50 |
| 5.1.2. | Dane wejściowe do modelu | 51 |
| 5.2. | Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy | 52 |
| 5.2.1. | Wyniki analizy podstawowej | 52 |
| 5.2.2. | Wyniki analizy progowej | 53 |
| 5.2.3. | Wyniki analiz wrażliwości..... | 53 |
| 5.3. | Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy..... | 56 |
| 5.3.1. | Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy | 56 |
| 5.3.2. | Ocena danych wejściowych do modelu | 57 |
| 5.3.3. | Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej | 57 |
| 5.3.4. | Obliczenia własne Agencji | 58 |
| 5.4. | Komentarz Agencji | 58 |
| 6. | Ocena analizy wpływu na budżet..... | 59 |
| 6.1. | Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy | 59 |
| 6.1.1. | Opis modelu wnioskodawcy | 59 |
| 6.1.2. | Dane wejściowe do modelu | 60 |
| 6.2. | Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy | 61 |
| 6.3. | Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy | 62 |
| 6.3.1. | Ocena modelu wnioskodawcy | 63 |
| 6.3.2. | Wyniki analiz wrażliwości..... | 63 |
| 6.3.3. | Obliczenia własne Agencji | 63 |
| 7. | Uwagi do zapisów programu lekowego | 64 |
| 8. | Przegląd rekomendacji refundacyjnych..... | 65 |
| 9. | Warunki objęcia refundacją w innych państwach | 66 |
| 10. | Kluczowe informacje i wnioski | 67 |
| 11. | Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych | 71 |
| 12. | Źródła..... | 72 |
| 13. | Załączniki..... | 73 |

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 05.06.2024 r.
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.991.2024.11.ELA

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
Kinpeygo, Budesonidum, kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde, 4 mg, 120 szt.,
GTIN: 04011548044179
- Wnioskowane wskazanie:
Program lekowy „Leczenie pacjentów z pierwotną nefropatią IgA (ICD 10: N02.8)”

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- Lek stosowany w ramach programu lekowego

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatnie

Proponowana cena zbytu netto:

–

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK NIE

Analizy załączone do wniosku:

- Analiza problemu decyzyjnego
- analiza kliniczna
- analiza ekonomiczna
- analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

Podmiot odpowiedzialny

STADA Arzneimittel AG

Stadastrasse 2-18

61118 Bad Vilbel

Niemcy

Wnioskodawca

STADA Arzneimittel AG

Niemcy, 61118, Bad Vilbel,

Stadastrasse, 2-18

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 05.06.2024 r., znak PLR.4500.991.2024.11.ELA, Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2024 r. poz. 930 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Kinpeygo, Budesonidum, kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde, 4 mg, 120 szt., GTIN: 04011548044179

we wskazaniu: „Leczenie pacjentów z pierwotną nefropatią IgA (ICD-10: N02.8)”

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 05.07.2024, znak OT.423.1.39.2024.3.KP. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 29.07.2024 pismem znak OT.423.1.39.2024.10 z dnia 29.07.2024.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego dla leku Kinpeygo stosowanego leczeniu pierwotnej nefropatii IgA u osób dorosłych, u których istnieje ryzyko szybkiej progresji choroby rozumianej jako utrzymujący się białkomocz (stosunek stężenia białka do kreatyniny w moczu wynosi $\geq 1,5$ g/g) pomimo zoptymalizowanego leczenia nefroprotekcijnego, ██████████, Kraków 2024;
- Analiza efektywności klinicznej dla leku Kinpeygo stosowanego leczeniu pierwotnej nefropatii IgA u osób dorosłych, u których istnieje ryzyko szybkiej progresji choroby rozumianej jako utrzymujący się białkomocz (stosunek stężenia białka do kreatyniny w moczu wynosi $\geq 1,5$ g/g) pomimo zoptymalizowanego leczenia nefroprotekcijnego, ██████████, Kraków 2024;
- Analiza ekonomiczna dla leku Kinpeygo stosowanego leczeniu pierwotnej nefropatii IgA u osób dorosłych, u których istnieje ryzyko szybkiej progresji choroby rozumianej jako utrzymujący się białkomocz (stosunek stężenia białka do kreatyniny w moczu wynosi $\geq 1,5$ g/g) pomimo zoptymalizowanego leczenia nefroprotekcijnego, ██████████, Kraków 2024;
- Analiza wpływu na system ochrony dla leku Kinpeygo stosowanego leczeniu pierwotnej nefropatii IgA u osób dorosłych, u których istnieje ryzyko szybkiej progresji choroby rozumianej jako utrzymujący się białkomocz (stosunek stężenia białka do kreatyniny w moczu wynosi $\geq 1,5$ g/g) pomimo zoptymalizowanego leczenia nefroprotekcijnego, ██████████, Kraków 2024;
- Uzupełnienie do raportu HTA dla Kinpeygo zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w piśmie Ministra Zdrowia OT.423.1.39.2024.3.KP;
- Uzupełnienie danych klinicznych do raportu HTA dla Kinpeygo zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w piśmie Ministra Zdrowia OT.423.1.39.2024.3.KP;

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii i wnioskowane wskazanie

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

| | |
|--|--|
| Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN | Kinpeygo, Budesonidum, kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde, 4 mg, 120 szt., GTIN: 04011548044179 |
| Kod ATC | Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwbiegunkowe, dojelitowe leki przeciwzapalne i przeciwinfekcyjne, kortykosteroidy działające miejscowo, kod ATC: A07EA06 |
| Substancja czynna | budezonid |
| Droga podania | doustnie |
| Mechanizm działania na podstawie ChPL | 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. |
| Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym | „Leczenie pacjentów z pierwotną nefropatią IgA (ICD-10: N02.8)” |
| Kryteria kwalifikacji do programu lekowego | <ol style="list-style-type: none"> 1. Pacjenci z potwierdzoną biopsją pierwotną nefropatią IgA (IgAN) potwierdzoną biopsją nerki; 2. Wiek ≥ 18 lat 3. Ryzyko szybkiej progresji choroby rozumianej jako utrzymujący się białkomocz (stosunek białka do kreatyniny w moczu [UPCR] wynoszący $\geq 1,5$ g/gram) pomimo zoptymalizowanego leczenia nefroprotektynowego tj. maksymalnej tolerowanej lub maksymalnej dozwolonej dawki inhibitora konwertazy angiotensyny (ACEi) lub antagonisty receptora angiotensyny (ARB) przez ≥ 3 miesiące; 4. eGFR ≥ 35 ml/min/1,73 m²; 5. Adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi zgodnie z zapisami aktualnej Charakterystyki Produktu Leczniczego (zwanej dalej ChPL); 6. Nieobecność istotnych schorzeń współistniejących stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualną ChPL; <p>Wszystkie powyższe kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p> <p>Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli leczeni dotychczas w ramach innego sposobu finansowania terapii, za wyjątkiem trwających badań klinicznych pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego.</p> |
| Dawkowanie | 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. |

Źródło: ChPL Kinpeygo

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

| | |
|---|--|
| Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu | Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 15 lipca 2022 Urząd wydający pozwolenie – EMA |
|---|--|

| | |
|---|---|
| Zarejestrowane wskazania do stosowania | <p>Produkt leczniczy Kinpeygo jest wskazany do stosowania w leczeniu osób dorosłych z pierwotną nefropatią IgA (IgAN) z poziomem białka w moczu $\geq 1,0$ g/dobę (lub stosunkiem stężenia białka do kreatyniny w moczu $\geq 0,8$ g/gram).</p> <p>[Komentarz analityka Agencji: w trakcie prac nad niniejszym wnioskiem refundacyjnym nastąpiło poszerzenie wskazania zarejestrowanego ocenianej technologii medycznej (30.07.2024 r.). Powyższe wskazanie jest zgodne z populacją uwzględnioną w badaniu rejestracyjnym NeflgArd.</p> <p>W momencie rozpoczęcia prac nad AWA, wskazanie zarejestrowane obejmowało węższą populację: 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. Jest to populacja zgodna z wnioskowaną.]</p> |
| Status leku sierocego | <p>TAK, we wnioskowanym wskazaniu</p> <p>Decyzja wykonawcza KE z dnia 18.11.2016 r. na mocy rozporządzenia (WE) nr 141/2000 Parlamentu Europejskiego i Rady.</p> |
| Warunki dopuszczenia do obrotu | <p>Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.</p> <p>Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.</p> |

Źródło: ChPL Kinpeygo

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Kinpeygo we wskazaniu zgodnym z wnioskowanym był dotychczas przedmiotem oceny Agencji w ramach TLI w 2023 r. Nie został uwzględniony w wykazie technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności z dnia 15 marca 2023 r.

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

| | |
|--|----------------------------|
| Proponowana cena zbytu netto | |
| Kategoria dostępności refundacyjnej | W ramach programu lekowego |
| Poziom odpłatności | bezpłatnie |
| Grupa limitowa | Nowa grupa limitowa |
| Proponowany instrument dzielenia ryzyka | |

3.1.2.2. Ocena analityków Agencji

Wnioskowane wskazanie

Zgodnie z ChPL 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. Wskazanie wnioskowane zostało zawężone względem wskazania rejestracyjnego do leczenia pacjentów z adekwatną wydolnością narządową, nieobecnością innych schorzeń współistniejących oraz $EGFR \geq 35$ ml/min/1,73 m², u których istnieje ryzyko szybkiej progresji pomimo zoptymalizowanego leczenia nefroprotektoryjnego tj. maksymalnej tolerowanej lub maksymalnej dozwolonej dawki inhibitora konwertazy angiotensyny (ACEi) lub antagonisty receptora angiotensyny (ARB) przez ≥ 3 miesiące.

Tabela 4. Koszty ocenianej interwencji - produktu leczniczego Kinpeygo

| Nazwa, postać, dawka, zawartość opakowania | GTIN | CZN [zł] | UCZ [zł] | CHB [zł] | PO | Koszt NFZ [zł] | | WDŚ |
|--|----------------|----------|----------|----------|------------|----------------|-------|------|
| | | | | | | bez RSS | z RSS | |
| Kinpeygo, Budesonidum, kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde, 4 mg, 120 szt. | 04011548044179 | | | | bezpłatnie | | | 0 zł |

CZN – cena zbytu netto; CHB – cena hurtowa brutto, PO – poziom odpłatności, RSS – instrument podziału ryzyka, UCZ – urzędowa cena zbytu, WDŚ – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy

Kategoria refundacyjna i poziom odpłatności

Wnioskodawca proponuje finansowanie produktu leczniczego Kinpeygo w ramach nowego programu lekowego „Leczenie pacjentów z pierwotną nefropatią IgA (ICD-10: N02.8)”. Lek będzie dostępny dla pacjentów bezpłatnie. Poziom odpłatności wnioskowanego leku jest zgodny z zapisami art. 14 ust. 1 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.

Grupa limitowa

Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Kinpeygo zakładają finansowanie go w ramach nowej grupy limitowej. Zaproponowane warunki są zgodne z zapisami art. 15 ustawy o refundacji.

Instrument dzielenia ryzyka

3.2. Problem zdrowotny

Definicja

ICD-10: N02.8 - Nawracający i uporczywy krwiomocz (inne)

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

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

Postawienie diagnozy wymaga przeprowadzenia badania histopatologicznego nerki.

Etiologia i patogenez

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

Kompleksy GD-IgA1 w mezangium mogą się wiązać z fibronektyną, CD71, kolagenem typu IV i integrzynami. Powoduje to intensyfikację działania komórek i sprawia, że rozpoczynają one wydzielanie macierzy zewnątrzkomórkowej. Dodatkowo aktywowany zostaje szlak transdukcji sygnałów NF-κB (ang. nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells) i zwiększa się ekspresja syntazy tlenu azotu (NOS). Angiotensyna II, czynniki profibrynolityczne oraz cytokiny [interleukina 6 (IL-6), transformujący czynnik wzrostu b (TGF-β, ang. transforming growth factor β), czynnik martwicy guza α (TNF-α, ang. tumor necrosis factor α) oraz białko chemotaktyczne monocytów 1 (MCP-1, ang. monocyte chemoattractant protein-1)], są uwalniane przez aktywowane komórki mezangium, co prowadzi do uszkodzenia nerek. Zwłóknienie kłębuszkowe jest ściśle skorelowane z progresją i rokowaniem IgAN. Jak wskazują badacze, wynika to ze spadku stężenia gelsoliny osoczowej i jej osadzania w kłębuszkach nerkowych. Dodatkowym czynnikiem przyczynowym jest wysokie stężenie cytokiny TGF-β1 w kłębuszkach, silnie związanej ze zwłóknieniem kłębuszkowym. Jak wykazali Zhang i wsp., gelsolina osoczowa wywołuje to zwłóknienie poprzez szlak transdukcji TGF-β1–białko SMAD. Nefropatia IgA jest chorobą o podłożu wieloczynnikowym, jednak na podstawie licznych dowodów naukowych stwierdzono, że jej rozwojowi istotnie sprzyjają predyspozycje genetyczne. Od wielu lat badacze poszukują korelacji pomiędzy

określonymi antygenami układu HLA (ang. human leukocyte antigens) a występowaniem IgAN. Związek taki stwierdzono między innymi dla: HLA-Bw-35, HLA-B12, HLA-DR4, HLA-DQB1, HLA-DRB1.

Rokowanie

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

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

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

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

Źródło: Raport TLI 10/2023

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Dane epidemiologiczne

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

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

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

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

Istnieją różnice geograficzne w częstości występowania choroby, wyższe rozpowszechnienie występuje u osób pochodzenia wschodnioazjatyckiego w porównaniu z osobami rasy kaukaskiej, a niższe rozpowszechnienie - u osób pochodzenia afrykańskiego. Istnieją również zauważalne różnice w rozkładzie płci, z wyraźną przewagą mężczyzn w populacji kaukaskiej w porównaniu z podobną częstością występowania wśród mężczyzn i kobiet w Azji (Feehally i Cameron 2011, Schena i Nistor 2018, Wyatt i Julian 2013).

Dane NFZ

Według danych NFZ w latach 2014-2023 liczba dorosłych pacjentów (unikalne numery PESEL), u których sprawozdano wskazanie kod ICD-10: N02.8 „nawracający i uporczywy krwiomocz (inne)”¹ (jako główne lub współistniejące) wyniosła od ~1100 do ~1600.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

¹ 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 krwiomocz (inne);

Tabela 5. Dane NFZ dotyczące populacji pacjentów ze wskazaniem ICD-10: N02.8 „nawracający i uporczywy krwimocz (inne)”

| Populacja | 2014 | 2015 | 2016 | 2017 | 2018 | 2019 | 2020 | 2021 | 2022 | 2023 |
|---|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| Liczba dorosłych pacjentów w wieku ≥ 18 lat ze wskazaniem ICD-10: N02.8 jako głównym lub współwystępującym | 1126 | 1179 | 1126 | 1199 | 1146 | 123 | 1009 | 1118 | 1332 | 1663 |

Stanowiska eksperckie

Szacunki ekspertów dotyczące liczebności populacji docelowej przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Liczebność populacji docelowej wg eksperta klinicznego

| Populacja | prof. Oktawia Mazanowska Konsultant Wojewódzka w dz. nefrologii | Prof. Ryszard Gellert Konsultant Kliniczny w dz. nefrologii |
|---|---|---|
| Obecna liczba chorych w Polsce | Ok. 1 500- 2 000 | 1,3% społeczeństwa – 500 000 osób z pierwotną IgAN; UPCR > 1,5 g/g 25% - 130 000 osób; [Clin J Am Soc Nephrol. 2023 Jun 1;18(6):727-738. doi: 10.2215/CJN.000000000000135] |
| Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce | Nie wskazano | 25/mln => 950; [Clin J Am Soc Nephrol. 2017 Apr 3;12(4):677-686. doi: 10.2215/CJN.07420716] |
| Odsetek osób, u których nowa technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją | 50% | 20% wskazanych [JAMA Intern Med. 2019 Jul 1;179(7):942-952] 6,2/mln *0,2 = 1,34 mln/rok = 51 osób/rok; W chwili obecnej w PL znanych około 9600 pacjentów z czego 2400 spełnia kryteria a 20% ma progresję; 500 osób leczonych; |
| Źródło danych | Szacunki własne | [wskazano powyżej] |

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne**3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne**

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- The Kidney Disease: Improving Global Outcomes – (KDIGO, <https://kdigo.org/>)
- National Institute for Health and Clinical Excellence – (NICE, <https://www.nice.org.uk/>)
- Polskie Towarzystwo Nefrologiczne – (PTN, <https://ptnefro.pl/>)
- Polskie Towarzystwo Urologiczne – (PTU, <https://www.pturol.org.pl/>)
- European Association of Urology - <https://uroweb.org/>
- Trip - <https://www.tripdatabase.com/>
- European Rare Kidney Disease Reference Network (ERKNET), <https://www.erknet.org/index.php?id=home>
- International Society for Peritoneal Dialysis, (ISPD, <https://ispd.org/>)
- National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative, NKF KDOQI (<https://www.kidney.org/professionals/guidelines/guidelinescommentaries>, <https://www.ajkd.org/content/kdoqiguideelines>)
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN, <https://www.nccn.org/>);
- National Cancer Institute (NCI, <https://www.cancer.gov/>);

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 31.07.2024 r.

Do analizy włączono wytyczne opublikowane w latach 2020-2024.

Odnaleziono 2 dokumenty: polskie wytyczne (PTN 2020) i międzynarodowe (KDIGO 2021). Odnalezione wytyczne zostały opublikowane przed datą rejestracji ocenianego leku tj. przed 15.07.2022 r.

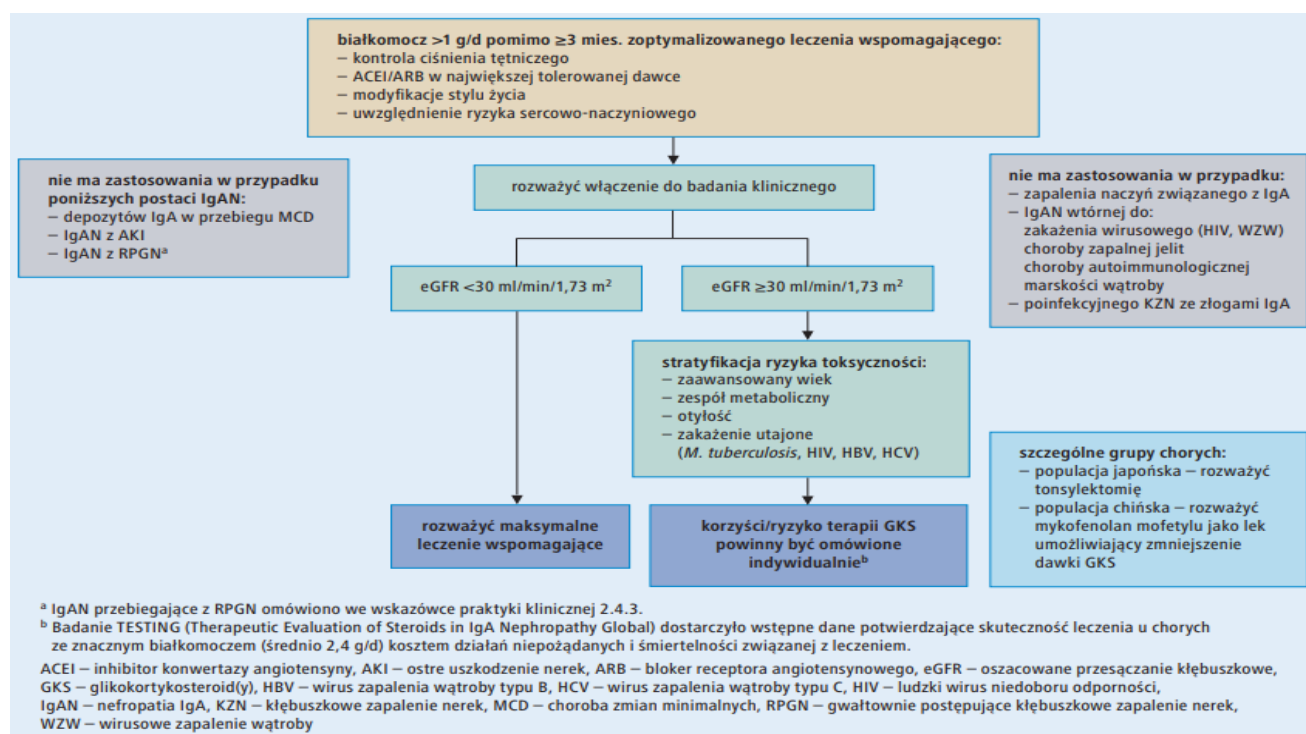
W odnalezionych wytycznych nie przedstawiono rekomendacji do zastosowania produktu Kinpeygo we wnioskowanym wskazaniu, natomiast zwrócono uwagę na badania kliniczne oceniające wnioskowaną postać budezonidu. W wytycznej PTOK 2020 opisano również mechanizm działania budezonidu. W wytycznej KDIGO 2021, budezonid przedstawiono jako jedną z obecnie badanych nowych metod leczenia chorych z grupy zwiększonego ryzyka.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

| Organizacja, rok (kraj/region) | Zalecenia |
|-----------------------------------|--|
| PTN 2020 (Polska) | <p>Wytyczna dotyczy leczenia pacjentów z nefropatią IgA</p> <p>Leczenie wszystkich pacjentów obejmuje optymalizację leczenia zachowawczego:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ocena ryzyka sercowo-naczyniowego, interwencja jeśli są wskazania; • Styl życia, ograniczenie sodu w diecie, zaprzestanie palenia, kontrola masy ciała, wysiłek fizyczny; • Poza redukcją Na w diecie, żadne zalecenia dietetyczne nie mają wpływu na przebieg IgAN; • Warianty: IgA z MCD; IgAN z AKI i IgAN z gwałtownie postępującym kzn mogą wymagać specyficznego leczenia; • Wszyscy pacjenci powinni mieć leczone nadciśnienie tętnicze; • 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/d 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. <p>Decyzja o leczeniu immunosupresyjnym opiera się na następujących zasadach:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wysokie ryzyko progresji IgAN - białkomocz >1g/24h pomimo co najmniej 90 dni optymalnego leczenia zachowawczego; • Leki immunosupresyjne powinny być rozważane tylko u pacjentów z ryzykiem progresji PChN (przewlekła choroba nerek) mimo maksymalnej terapii podtrzymującej; • Pacjenci z ryzykiem progresji PChN powinni mieć możliwość udziału w badaniach klinicznych; • Jeśli rozważane jest leczenie immunosupresyjne, należy omówić zagrożenia i korzyści każdego leku, częściej działania niepożądane występują przy eGFR poniżej 50 ml/min/1,73 m²; • Nie ma dostatecznych danych aby na podstawie klasyfikacji Oxfordzkiej MEST-C IgAN podejmować decyzję o terapii immunosupresyjnej; • International IgAN Prediction Tool nie może służyć do oceny skuteczności leczenia IS; • Należy oceniać dynamikę zmian czynników ryzyka w czasie, mogą ulec zmianie; • U pacjentów wysokiego ryzyka progresji należy rozważyć 6-miesięczne leczenie glikokortykosteroidami (GKS); • Zalecane są GKS przy eGFR> 30 ml/ min, po dokonaniu bilansu zagrożeń i korzyści; • Przy eGFR<30 ml/min GKS nie są zalecane; • Redukcja białkomoczu poniżej 1 g/d markerem poprawy przebiegu IgAN. <p>Inne leki w nefropatii IgA:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Przeciwpłytkowe – nie zalecane; • Przeciwkrzepliwe – nie zalecane; • Azatiopryna – nie zalecana; • Cyklofosfamid – nie zalecany poza RPGN; • Inhibitory kalcyneuryny – nie zalecane; • Omega-3 kwasy – nie zalecane; • MMF – skuteczny w populacji chińskiej; • MMF - rasa kaukaska – nie zalecany, brak skuteczności. <p>Przyszłość w celowanych terapiach: blokada receptora angiotensyny i endoteliny-1, budezonid, hamowanie dopełniacza, inhibitory kinazy tyrozynowej.</p> <p>Budezonid o przedłużonym uwalnianiu jest doustnym glikokortykosteroidem, który uwalnia się w końcowym odcinku jelita krętego, a jego mała biodostępność, wynikająca z efektu prawie 90-procentowego pierwszego</p> |

| Organizacja, rok (kraj/region) | Zalecenia |
|---|--|
| | <p>przejścia przez wątrobę z wytworzeniem nieaktywnych lub mało aktywnych metabolitów, minimalizuje ogólnoustrojowe działania niepożądane typowe dla GKS. Oddziałuje docelowo na MALT (ang. mucosal associated lymphoid tissue). Ponieważ uważa się, że istnieje związek pomiędzy układem immunologicznym błon śluzowych i IgAN lokalna immunosupresja, celowana na jelitowy MALT reprezentuje nową strategię leczenia IgAN. Zakończyło się badanie kliniczne fazy IIb o akronimie NEFIGAN, wykazano redukcję białkomoczu w 12 miesięcznej obserwacji, potwierdzające rolę osi jelito- nerki w rozwoju nefropatii IgA. Obecnie w toku jest badanie III fazy NeflgArd (NCT03643965).</p> <p><i>Brak informacji na temat poziomu dowodów naukowych i stopnia rekomendacji.</i></p> |
| <p>KDIGO 2021 (międzynarodowe)</p> | <p>Wytyczna dotyczy leczenia poszczególnych typów glomerulopatii</p> <p><u>Leczenie pacjentów z nefropatią IgA:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Każdemu pacjentowi należy kontrolować ciśnienie krwi. Jeżeli u pacjenta występuje białkomocz $>0,5$ g/d, zaleca się zastosowanie początkowej terapii inhibitorem konwertazy angiotensyny (ACEi) lub blokerem receptora angiotensyny II (ARB) (1B). • Pacjentom z białkomoczem $>0,5$ g/d, niezależnie od występowania nadciśnienia tętniczego, zalecane jest leczenie ACEi lub ARB (1B). • U pacjentów z wysokim ryzykiem progresji przewlekłej choroby nerek (ang. chronic kidney disease, CKD) pomimo stosowania maksymalnego leczenia wspomagającego, należy rozważyć 6-miesięczny cykl leczenia glikokortykosteroidami. Istotne ryzyko wystąpienia toksyczności związanej z leczeniem należy omówić z pacjentami, szczególnie tymi, u których eGFR wynosi <50 ml/min na $1,73$ m² (2B). <p>Ponieważ korzyści ze stosowania GKS w IgAN nie zostały udokumentowane, powinno się po nie sięgać ze szczególną ostrożnością i nie stosować ich w ogóle u chorych z:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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. <p>Nie zaleca się stosowania w IgAN innych leków immunosupresyjnych niż GKS, w tym azatiopryny, cyklofosfamid (z wyjątkiem chorych z szybko postępującą utratą czynności nerek w IgAN), inhibitorów kalcyneuryny (CNI) i rytuksymabu. Mykofenolanu mofetylu (MMF) nie zaleca się u chorych nienależących do populacji chińskiej, można go jednak stosować jako lek umożliwiający zmniejszenie dawki GKS w populacji chińskiej. Analogicznie nie ma danych przemawiających za rutynowym wykonywaniem tonsylektomii u chorych na IgAN o dużym ryzyku progresji choroby nerek, jeśli nie są Japończykami.</p> <p>Jeśli u chorego rozważa się zastosowanie leczenia immunosupresyjnego, trzeba dokładnie omówić z nim korzyści i ryzyko związane z każdym lekiem, pamiętając, że wystąpienie skutków niepożądanych jest bardziej prawdopodobne u chorych z eGFR <50 ml/min na $1,73$ m².</p> <p>Obecnie bada się kilka nowych metod leczenia chorych z grupy zwiększonego ryzyka, wśród nich leki, które w przyszłości mogą zoptymalizować leczenie wspomagające (inhibitory kotransportera sodowo-glukozowego typu 2 [SGLT2], sparsentan, atrasentan, hydroksychlorochinę) oraz leki bardziej swoiste (np. dojelitowy preparat budezonidu, inhibitory układu dopełniacza, terapie celowane na limfocyty B).</p> <p><i>Poziom i jakość dowodów naukowych: 1 – „zalecamy”; większość pacjentów powinno otrzymać rekomendowane działanie; 2 – „sugerujemy”; działanie można realizować w zależności od potrzeb i preferencji pacjenta.</i></p> <p><i>A – wysokiej jakości dowody naukowe, B – umiarkowanej jakości, C – niskiej jakości, D – bardzo niskiej jakości.</i></p> |



Rysunek 1. Postępowanie u chorych na IgAN o dużym ryzyku progresji choroby pomimo maksymalnego leczenia wspomagającego wg KDIGO.

Należy zwrócić uwagę, że powyższy schemat dotyczy pacjentów z białkomoczem >1g/d, a populacja docelowa przedmiotowego wniosku refundacyjnego obejmuje pacjentów z białkomoczem ≥1,5 g/d.

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 5 ekspertów klinicznych. Otrzymano 2 odpowiedzi dotyczące ocenianej interwencji, które przedstawiono w tabeli poniżej. Opinie zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Tabela 8. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

| Pytanie | prof. Oktawia Mazanowska Konsultant Wojewódzka w dz. nefrologii | Prof. Ryszard Gellert Konsultant Kliniczny w dz. nefrologii |
|--|--|---|
| Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia? | <i>Powikłania kortykosteroidoterapii, nietolerancja leczenia ACEi/ARB</i> | <i>Nie są zbyt skuteczne w zakresie zmniejszania białkomoczu i spowalniania postępu choroby</i> |
| Jakie rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu? Proszę wskazać jakie potencjalne problemy dostrzegają Państwo w związku ze stosowaniem ocenianej technologii. | <i>Terapia powinna być dobrze tolerowana, z niewielką ilością działań niepożądanych.</i> | <i>Nie widzę problemów innych niż koszty leczenia</i> |
| Jakie widzą Państwo możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii? | <i>W MOJEJ OPINII NIE MA RYZYKA NADUŻYĆ LUB NIEWŁAŚCIWEGO ZASTOSOWANIA LEKU</i> | <i>Stosowanie u osób z niewielką progresją choroby lub bez białkomoczu a z krwimoczem.</i> |
| Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii? | <i>Chorzy z potwierdzoną biopsyjnie nefropatią IgA (IgAN), z białkomoczem ≥ 0,75 g/d oraz eGFR > 50 ml/min/1,73m², pomimo stosowania optymalnego leczenia inhibitorami ACE (ACEi) lub ARB przez ponad 3 miesiące oraz glikokortykosteroidów (GKS) z istotnym</i> | <i>Opisano w proponowanym programie leczenia</i> |

| Pytanie | prof. Oktawia Mazanowska Konsultant Wojewódzka w dz. nefrologii | Prof. Ryszard Gellert Konsultant Kliniczny w dz. nefrologii |
|--|--|--|
| | <p>ryzykiem szybkiej progresji choroby do przewlekłej choroby nerek (PChN) bez istotnych zmian wstecznych (tj. bez zaawansowanego stwardnienia kłębuszków nerkowych, włóknienia podścieliska i zaniku cewek – IF/TA). Ponieważ IgAN jest najczęstszą postacią pierwotnego kłębuszkowego zapalenia nerek (KZN) z ryzykiem rozwoju schyłkowej niewydolności nerek (PChN st. G5) ok. 50% chorych w ciągu 20 lat (a nawet w ciągu 10 lat przy białkomoczu 1g/d) istotnym jest wprowadzanie nowych, obiecujących leków do zastosowanej ogólnie przyjętej terapii. W patogenezie choroby podkreśla się hipotezę udziału osi jelitowo-nerkowej (gut-kidney axis), w której limfocyty B z kępek Payer'a produkują cząsteczki IgA z niedoborem galaktozy (galactose-deficient IgA; cząsteczka Gd-IgA1) w odpowiedzi na antygeny mikrobiologiczne lub dietetyczne. Średni wiek rozwinięcia PNN wynosi ok. 49 lat – czyli dotyczy młodej, aktywnej zawodowo populacji. (Obišca B. i wsp.: An open-label study evaluating the safety and efficacy of budesonide in patients with IgAN at high risk of progression. www.nature.com/scientificreports; 2023; 13:20119; https://doi.org.10.1038/s41598-023-47393-1)</p> | |
| <p>Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które nie skorzystają ze stosowania ocenianej technologii?</p> | <p>Chorzy z zaawansowaną PChN i przeważającymi zmianami przewlekłymi w biopsji nerki (istotny odsetek półksiężyców, stwardnienie kłębuszków, zanik cewek i włóknienie podścieliska – IF/TA)</p> | |
| <p>Czy znane są Państwu dowody naukowe (badania lub rejestry kliniczne, opracowania wtórne jak przeglądy systematyczne, raporty oceny technologii medycznych, wytyczne praktyki klinicznej itp.) inne niż ww., które powinny zostać uwzględnione w niniejszym procesie?</p> | <p>Chorzy z potwierdzoną biopsyjnie nefropatią IgA (IgAN), z białkomoczem $\geq 0,75$ g/d oraz eGFR > 50 ml/min/1,73m², pomimo stosowania optymalnego leczenia inhibitorami ACE (ACEi) lub ARB przez ponad 3 miesiące oraz glikokortykosteroidów (GKS) przez 6 mies. (metyloprednizolon (MP) 0,5 – 1,0 g i.v. przez 3 dni i powtórzenie wlewów w 3 i 5 mies., pomiędzy wlewami MP prednizon p.o. 0,5 mg/kg m.c./d co 2 dzień przez 6 mies. lub leczonych prednizonem p.o. 0,8 -1,0 mg/kg m.c./d przez 2 miesiące, z redukcją dawki o 0,2 mg/kg m.c./d co miesiąc przez kolejne 4 miesiące (Klinger M., Dziemianko I.: Nefrop[ati]a IgA (pierwotna) mp.pl (mały Podręcznik Interna – Medycyna Praktyczna – dostęp internetowy z 12.07.2024) .</p> <p>Kortykosteroidy (GKS) powinny być stosowane z rozwagą, głównie u chorych z dużym ryzykiem progresji PChN: utrzymujący się białkomocz $> 0,75$-1,0 g/d mimo prawidłowego 3-miesięcznego leczenia zachowawczego. Natomiast inne leki, takie jak: rytuksymab, azatiopryna, inhibitory kalcyneuryny, cyklofosfamid, immunomodulator hydroksychlorochina i leki przeciwplatekcyjne nie są rekomendowane w terapii IgAN, a na skuteczność MMF w monoterapii nie ma dostatecznych dowodów (być może dobry efekt może dawać MMF + małe dawki GKS) (Keskinis Ch. I wsp.: Diagnosing and treating IgAN: steroids, budesonide, or maybe both? <i>Diagnostics</i>, 2024; 14: 512; https://doi.org/10.3390/diagnostics14050512; Klinger M., Dziemianko I.: Nefrop[ati]a IgA (pierwotna) mp.pl (mały Podręcznik Interna – Medycyna Praktyczna – dostęp internetowy z</p> | <p>Nie</p> |

| Pytanie | prof. Oktawia Mazanowska Konsultant Wojewódzka w dz. nefrologii | Prof. Ryszard Gellert Konsultant Kliniczny w dz. nefrologii |
|-------------|--|---|
| | <p>12.07.2024). Keskinis i wsp. proponują krótkotrwałe systemowe leczenie GKS w celu wywołania odpowiedzi immunologicznej i zmniejszenie uszkodzenia kłębuszków nerkowych z przejściem na leczenie budezonidem, hamującym wytwarzanie Gd-IgA1 IgG (Keskinis Ch. I wsp.: <i>Diagnosing and treating IgAN: steroids, budezonide, or maybe both? Diagnostics, 2024; 14: 512; https://doi.org/10.3390/diagnostics14050512</i>).</p> <p>Do rozważenia jest dołączenie do standardowej terapii (GKS, ACEi/ARB) z bardzo dobrą kontrolą ciśnienia tętniczego krwi (RR \leq 125/75 mmHg), także fozyny (Wheeler D.C. i wsp.: <i>Effects of dapagliflozin on major adverse kidney and cardiovascular events... Lancet Diabetes Endocrinol 2021; 9: 22-31; Barratt J., Floege J.: SGLT-2 inhibition in IgA nephropathy...Kidney Int 2021; 100: 24-26</i>). Wskazane także ograniczenie spożycia soli kuchennej (< 2 g sodu/d), „rzucenie” palenia papierosów, unikanie substancji nefrotoksycznych, w tym NLPZ, zmniejszenie masy ciała. Stosowanie oleju rybiego (fish oil) jak również tonsillektomia (bez wskazań medycznych) mają niepotwierdzoną skuteczność.</p> | |
| Inne uwagi. | BRAK | <p>Proponuję dawkowanie. Zalecana dawka budezonidu to 16 mg/d przez 39 tygodni. Odstawienie leków z powodów wskazanych w kryteriach wyłączenia nie wymaga standardowej procedury kończenia terapii, która obejmuje 2 tygodnie stosowania dawki 8mg/d. W wyjątkowych sytuacjach klinicznych Zespół może wyrazić zgodę na dodatkowe 2 tygodnie leczenia dawką 4 mg/d.</p> |

3.5. Refundowane technologie medyczne

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, zapobieganie lub opóźnianie dializy i /lub poprawa ryzyka sercowo-naczyniowego. W związku z powyższym podstawowym sposobem leczenia są: inhibitory konwertazy angiotensyny (ACEI) lub inhibitory receptora dla angiotensyny II (ARB), fozyny, GKS oraz leki stosowane w ramach profilaktyki wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych.

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 17.06.2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. z 2024 r. poz. 75, obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce są:

W ramach katalogu A (leki refundowane dostępne w aptece na receptę):

Fozyny:

- Dapagliflozyna;

Inhibitory konwertazy angiotensyny (ACEI):

- Ramipryl;
- Lizynopryl;

Antagonisty receptora angiotensyny II (ARB):

- Losartan;
- Telmisartan;

- Walsartan;

Glikokortykosteroidy:

- Hydrokortyzon;
- Prednizon;

Dodatkowo uwzględniono leki stosowane w ramach profilaktyki sercowo-naczyniowej: inhibitory reduktazy HMG-CoA, pochodne dihydropirydyny, preparaty hamujące wytwarzanie kwasu moczowego, witamina D i analogi, beta-blokery, inhibitory pompy protonowej, inne leki przeciwhistaminowe do stosowania ogólnoustrojowego, antagoniści receptorów alfa-adrenergicznych, agoniści receptora imidazolinowego, inne leki modyfikujące gospodarkę lipidową, tiazydy i tiazydopodobne.

Szczegółowe informacje znajdują się w tab. 1 AE wnioskodawcy.

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 9. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

| Komparator | Uzasadnienie wnioskodawcy | Ocena wyboru wg analityków Agencji |
|---|--|---|
| SoC, obejmująca stosowanie inhibitorów RAS i kontrolę ciśnienia tętniczego, zmianę stylu życia, przyjmowanie dapagliflozyny, a u niektórych, wybranych pacjentów dodatkowo stosowanie glikokortykosteroidów ogólnoustrojowych | <p>"Poza wnioskowana technologią aktualnie nie ma zarejestrowanych metod leczenia IgAN. Tym samym w ramach analizy uwzględniono jako komparatory:</p> <ul style="list-style-type: none"> • standardową opiekę (SoC) uwzględniającą najlepsze dostępne leczenie wspomagające (BSC) oparte przede wszystkim na stosowaniu leków mających działanie objawowe – w analizie uwzględniono leczenie stosowane u większości pacjentów z analizowanej populacji w ramach badania NeflgArd Nef-301 z dawkowaniem określonym na poziomie maksymalnej dawki nieskutecznego leczenia (inhibitory konwertazy angiotensyny, antagoniści receptora angiotensyny II) oraz zdefiniowanej dawce dobowej wg WHO. Mając na uwadze niedawne objęcie refundacją wśród części pacjentów z analizowanej populacji (od 1 stycznia 2024 roku), dapagliflozyna została również uwzględniona w ramach SoC wśród pacjentów z szacunkowym wskaźnikiem filtracji kłębuszkowej (eGFR) poniżej 60 ml/min./1,73 m²." <p>„(...)Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej polskimi i międzynarodowymi, wszyscy pacjenci z IgAN i białkomoczem powinni 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) (...)."</p> | Uwzględnione komparatory są zgodne z sytuacją refundacyjną i treścią wytycznych klinicznych |

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą kliniczną wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Tabela 10. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

| Parametr | Kryteria włączenia * | Uwagi oceniającego |
|----------------|---|--------------------|
| Populacja | Osoby dorosłe z pierwotną IgAN, u których istnieje ryzyko szybkiej progresji choroby, a stosunek stężenia białka do kreatyniny w moczu (UPCR) wynosi $\geq 1,5$ g/gram (zgodnie z kryteriami włączenia i wykluczenia zawartymi w proponowanym programie lekowym); dopuszczono włączenie kluczowych badań rejestracyjnych, przeprowadzonych w szerszej populacji dorosłych pacjentów z IgAN (tj. niezależnie od wyjściowej wartości UPCR) | Brak uwag |
| Interwencja | Podanie budezonidu w postaci kapsułek twardych o zmodyfikowanym uwalnianiu (produkt leczniczy Kinpeygo) zgodnie ze schematem dawkowania przedstawionym w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL) [łącznie ze stosowaniem najlepszej opieki wspomagającej, BSC, obejmującej stosowanie blokady układu renina-angiotensyna (RAS), takich jak inhibitory konwertazy angiotensyny (ACEi) czy sartany (ARB), zmianę stylu życia itp., ale bez stosowania GKS.] | Brak uwag |
| Komparatory | Najlepsza opieka wspomagająca (bez zastosowania budezonidu; u niektórych, wybranych pacjentów BSC może obejmować stosowanie ogólnoustrojowych GKS lub dapagliflozyny, przy czym dapagliflozyna może być stosowana wraz z wnioskowaną interwencją). | Brak uwag. |
| Punkty końcowe | Wyniki z zakresu skuteczności klinicznej i praktycznej, jakości życia oraz profilu bezpieczeństwa | Brak uwag |
| Typ badań | <ul style="list-style-type: none"> o Badania dla oceny efektywności klinicznej (badania eksperymentalne: randomizowane, z grupą kontrolną bez randomizacji, badania jednoramienne) oraz badania dla oceny efektywności praktycznej (badania obserwacyjne: badania kohortowe, kliniczno-kontrolne, opisy/ serie przypadków); o badania w postaci pełnotekstowych publikacji lub dostępne tylko w formie abstraktów, danych z rejestrów badań klinicznych; o badania opublikowane w języku angielskim oraz polskim; o badania przeprowadzone na ludziach. | Brak uwag |
| Inne kryteria | Brak | Brak uwag |

* Kryteria wykluczenia przedstawiono w rozdz. 2.4 AKL wnioskodawcy

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania m.in. w Medline (PubMed), Embase, Cochrane Library. Jako datę wyszukiwania podano 17-18.12.2023 r.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł oraz sposobu ich łączenia.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach Medline (PubMed), Embase, Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących ocenianej interwencji oraz przedmiotowej jednostki chorobowej. Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 18.06.2024 r.

W wyniku wyszukiwania własnego, poza badaniami zidentyfikowanymi przez wnioskodawcę, analitycy Agencji odnaleźli 4 badania wtórne: Di Leo 2024, Moreira 2024, Tan 2023, Sridharan 2020. Badania zostały opisane w ramach uzupełnienia ws. minimalnych w dokumencie KINPEY 4 (uzupełnienie danych klinicznych, punkt 1).

W okresie po uzupełnieniu wymagań minimalnych, analitycy agencji odnaleźli badanie Wang 2024, które zostało opublikowane w trakcie prac nad niniejszą AWA. Zostało ono opisane w rozdz. 4.2.2.1 AWA.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 2 pierwotne badania z randomizacją, w tym badanie III fazy o akronimie NeflgArd porównujące budezonid o zmodyfikowanym uwalnianiu z placebo, w populacji dorosłych pacjentów z IgAN i wysokim ryzykiem progresji choroby, w tym w subpopulacji z UPCr wynoszącym $\geq 1,5$ g/gram, oraz badanie II fazy o akronimie NEFIGAN porównujące budezonid o zmodyfikowanym uwalnianiu z placebo w populacji dorosłych pacjentów z IgAN i wysokim ryzykiem progresji choroby.

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono także 1 randomizowane badanie kliniczne uwzględniające zastosowanie glikokortykosteroidów (GKS) w schemacie stosowanym w Polsce - Manno 2009.

Ponadto w AKL wnioskodawcy uwzględniono również nieopublikowany przegląd systematyczny z porównaniem pośrednim budezonidu względem glikokortykosteroidów i dapagliflozyny oraz 6 badań umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego z GKS, opisanych w publikacjach: Lv 2017, Lv 2022, Rauen 2015, Wheeler 2021, Han 2022, Li 2022, Roy-Chaudhary 2022.

W analizie wnioskodawcy przedstawiono także wnioski z 4 przeglądów systematycznych: Liao 2022, Zhang 2018, Natale 2020, Doumas 2023.

Dodatkowo w ramach uzupełnienia minimalnych wnioskodawca przedstawił wyniki z 4 badań wtórnych: Di Leo 2024, Moreira 2024, Tan 2023, Sridharan 2020

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 11. Skrótowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

| Badanie | Metodyka | Populacja | Punkty końcowe |
|--|---|--|---|
| <p>NeflgArd (Barratt 2023, Lafayette 2023) <u>Źródło finansowania:</u> Calliditas Therapeutics AB</p> | <p>Badanie kliniczne III fazy: randomizowane, dwuramienne, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe (112 ośrodków w 20 krajach, w tym Polsce)</p> <p>Typ hipotezy: <i>Superiority</i></p> <p>Okres leczenia/obserwacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> Część A: 15-35 dniowa faza przesiewowa + 9 msc. leczenia po randomizacji + 3 msc. obserwacji po zakończeniu leczenia; Część B: 12 miesięcy dodatkowej obserwacji. <p><u>Część A badania</u></p> <p><i>Grupa interwencji:</i> Budezonid (Nefecon), w postaci kapsulek twardych o zmodyfikowanym uwalnianiu w dawce 16 mg/dobę przez 9 miesięcy, następnie dawka była stopniowo obniżana w ciągu 2 tygodni, aż do zaprzestania leczenia (+zoptymalizowana opieka wspomagająca)</p> <p><i>Grupa kontrolna:</i> Placebo (+zoptymalizowana opieka wspomagająca)</p> <p><u>Część B badania</u></p> <p>Brak aktywnej terapii, obserwacja wyników leczenia z części A.</p> <p>Jednocześnie przez cały czas trwania badania wszyscy pacjenci mogli stosować zoptymalizowaną terapię wspomagającą, obejmującą maksymalne lub dostępne dawki inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACEi) lub blokerów receptora dla</p> | <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <p>Aby zakwalifikować się do udziału w badaniu, pacjenci musieli podczas badania przesiewowego spełnić wszystkie poniższe kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> osoby płci żeńskiej lub męskiej w wieku ≥ 18 lat; zdiagnozowana nefropatia IgA po weryfikacji biopsyjnej w ciągu ostatnich 10 lat; leczenie stałą dawką inhibitorów układu renina-angiotensyna (RAS) (ACEi lub ARB) w maksymalnej dozwolonej dawce lub maksymalnej tolerowanej dawce zgodnie z Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) z 2012 roku, na 3 miesiące przed randomizacją. W tym przypadku stabilną dawkę zdefiniowano jako dawki mieszczące się w granicach 25% dawki przy randomizacji. <p>Pacjenci przyjmujący stałą dawkę inhibitora RAS (ACE i/lub ARB) poniżej maksymalnej dozwolonej dawki lub maksymalnej tolerowanej dawki zgodnie z wytycznymi KDIGO z 2012 r. byli dopuszczeni do badania, jeśli próba osiągnięcia maksymalnej dozwolonej dawki lub maksymalnej tolerowanej dawki nie powiodła się, gdy została przeprowadzona lub jeżeli Badacz uznał taką próbę za niebezpieczną dla pacjenta;</p> <p>Uwaga: zgodnie z wytycznymi KDIGO z 2012 r. zalecono, aby pacjenci osiągnęli docelowe skurczowe ciśnienie krwi < 125 mmHg i docelowe rozkurczowe ciśnienie krwi < 75 mmHg;</p> <ul style="list-style-type: none"> chęć i możliwość wyrażenia pisemnej świadomej zgody na udział w badaniu. <p>Ponadto przed randomizacją do badania pacjenci musieli spełnić następujące kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> białkomocz na podstawie 2 kolejnych pomiarów (24-godzinna próbka moczu) po świadomej zgodzie, w odstępie co najmniej 2 tygodni i obliczonych przez laboratorium centralne. Obie próbki tego samego parametru musiały wykazywać jedną z poniższych cech: <ul style="list-style-type: none"> -- białkomocz ≥ 1 g/dobę (≥ 1000 mg/dobę) w 2 kolejnych pomiarach, lub stosunek białka do kreatyniny w moczu (UPCR) $\geq 0,8$ g/g (≥ 90 mg/mmol) w 2 kolejnych pomiarach; i -- szacunkowy współczynnik filtracji kłębuszkowej (eGFR) ≥ 35 ml/min/1,73 m² i ≥ 90 ml/min/1,73 m² przy użyciu wzoru Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI), potwierdzony przez laboratorium centralne podczas wizyty 1. lub 3. wizyty. - pisemna, świadoma zgoda na udział w badaniu. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> choroby ogólnoustrojowe, które mogą powodować mezangialne odkładanie IgA, w tym między innymi plamica Schönleina Henocha, toczeń rumieniowaty układowy, opryszczkowe zapalenie skóry i zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa; | <p><u>Część A badania</u></p> <p><u>Pierwszorzędowy punkt końcowy</u></p> <ul style="list-style-type: none"> zmiana UPCR po 9 miesiącach; <p><u>Drugorzędowe punkty końcowe</u></p> <ul style="list-style-type: none"> zmiana szacunkowego wskaźnika filtracji kłębuszkowej (eGFR) po 9 i 12 miesiącach; zmiana UPCR po 12 miesiącach; roczne obniżenie eGFR; zmiana UACR; profil bezpieczeństwa. <p><u>Część B badania</u></p> <ul style="list-style-type: none"> średni ważony czasowo eGFR w ciągu 2 lat, z eGFR obliczonym przez laboratorium centralne w każdym punkcie czasowym. <p>Ponadto:</p> <ul style="list-style-type: none"> roczne obniżenie eGFR; złożony punkt końcowy obejmujący czas od randomizacji do 30% redukcji eGFR lub potwierdzonej niewydolności nerek; zmiana UPCR; zmiana UACR; odsetek pacjentów z mikrohematurią; zmiana eGFR pomiędzy 12 a 24 miesiącem od randomizacji; |

| Badanie | Metodyka | Populacja | Punkty końcowe |
|---------|---|--|---|
| | angiotensyny II (ARB), z wyjątkiem steroidów. | <ul style="list-style-type: none"> • pacjenci, którzy przeszli przeszczep nerki; • pacjenci z innymi glomerulopatiami (np. glomerulopatią C3 i/lub nefropatią cukrzycową) oraz zespołem nerczycowym (tj. białkomoczem >3,5 g/d i albuminą w surowicy <3,0 g/dl, z obrzękiem lub bez); • pacjenci z ostrą, przewlekłą lub utajoną chorobą zakaźną, w tym zapaleniem wątroby, gruźlicą, ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV) i przewlekłymi zakażeniami dróg moczowych; • pacjenci z marskością wątroby, zgodnie z oceną Badacza; • pacjenci ze słabo kontrolowaną cukrzycą typu 1 lub typu 2 (definiowaną jako hemoglobina glikowana [HbA1c] > 8% [64 mmol/mol]); • pacjenci z niestabilną dławicą piersiową w wywiadzie, zastoinową niewydolnością serca klasy III lub IV i/lub klinicznie istotną arytmia, według oceny badacza; • pacjenci z niedopuszczalną kontrolą ciśnienia krwi, definiowaną jako ciśnienie krwi stale przekraczające krajowe wytyczne dotyczące choroby nerek z białkomoczem, zgodnie z oceną Badacza. Do badania nie kwalifikowali się pacjenci ze skurczowym ciśnieniem krwi ≥ 140 mmHg lub rozkurczowym ciśnieniem krwi ≥ 90 mmHg. Co najmniej 1 pomiar ciśnienia krwi podczas 1. wizyty badawczej lub 3. wizyty badawczej miał mieścić się w tych granicach (na podstawie maksymalnie 3 pomiarów, mierzonych w odstępie 1 minuty, po odpoczynku w pozycji leżącej przez co najmniej 5 minut); • pacjenci, u których w ciągu ostatnich 5 lat zdiagnozowano nowotwór złośliwy, z wyjątkiem leczonego raka podstawnokomórkowego skóry, raka płaskonabłonkowego skóry po wycięciu, polipów jelita grubego lub raka szyjki macicy in situ; • pacjenci ze stwierdzoną osteoporozą w kategorii średniego lub wysokiego ryzyka zgodnie z zaleceniami American College of Rheumatology z 2010 roku. W przypadku pacjentów w Chinach kategorię średniego lub wysokiego ryzyka definiuje się zgodnie z indeksem Osteoporosis Self Assessment Tool for Asians (OSTA); • pacjenci ze stwierdzoną jaskrą, rozpoznaną zaćmą i/lub operacją zaćmy w przeszłości, chyba że operacja została przeprowadzona na obu oczach; • zaburzenia żołądkowo-jelitowe (np. choroba wrzodowa żołądka, choroba zapalna jelit i przewlekła biegunka), które mogły zakłócać działanie lub uwalnianie badanego leku; • pacjenci z nadwrażliwością na budezonid lub którykolwiek składnik preparatu badanego leku; • pacjenci, u których w przeszłości wystąpiły ciężkie działania niepożądane po sterydach, w tym objawy psychiatryczne; • pacjenci, którzy byli leczeni ogólnoustrojowymi lekami immunosupresyjnymi innymi niż glikokortykosteroidy (GKS) w ciągu 12 miesięcy przed randomizacją; • pacjenci, którzy byli leczeni jakimkolwiek ogólnoustrojowymi GKS w ciągu 3 miesięcy przed randomizacją; • pacjenci, którzy byli leczeni jakimkolwiek ogólnoustrojowym GKS w ciągu 12 miesięcy przed randomizacją, z wyjątkiem maksymalnie 3 okresów po 2 tygodnie, dawką | <ul style="list-style-type: none"> • odsetek pacjentów, którzy otrzymali leczenie ratunkowe; • czas do zastosowania leczenia ratunkowego; • ocena jakości życia związanej ze zdrowiem; • profil bezpieczeństwa. |

| Badanie | Metodyka | Populacja | Punkty końcowe |
|---|--|--|--|
| | | <p>prednizolonu równoważną 0,5 mg/kg/dzień lub mniejszą w przypadku wskazań innych niż IgAN;</p> <ul style="list-style-type: none"> pacjenci przyjmujący silne inhibitory cytochromu P450 3A4 (CYP3A4); aktualnie lub w przeszłości (w ciągu ostatnich 2 lat) nadużywanie alkoholu lub narkotyków; przyjmowanie badanego leku w ciągu 30 dni i co najmniej 5 okresów półtrwania przed randomizacją; pacjenci, którzy nie chcą lub nie są w stanie spełnić wymagań protokołu; inne medyczne lub społeczne powody wykluczenia, według uznania Badacza; oczekiwana długość życia <5 lat; kobiety w ciąży, karmiące piersią lub nie chcące stosować wysoce skutecznej antykoncepcji w okresie leczenia i 3-miesięcznym okresie obserwacji w Części A badania (antykoncepcja wymagana wyłącznie u kobiet w wieku rozrodczym); wysoce skuteczne metody antykoncepcji zdefiniowano jako takie, które przy konsekwentnym i prawidłowym stosowaniu charakteryzują się niskim wskaźnikiem niepowodzeń (<1% rocznie). Metody takie obejmowały stosowanie złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych (estrogenów i progesteronu) (doustnych, dopochwowych lub przezskórnych), hormonalnych środków antykoncepcyjnych zawierających wyłącznie progesteron (doustnych, w postaci zastrzyków lub wszczepialnych), wkładki wewnątrzmacicznej, wewnątrzmacicznego układu uwalniającego hormony, obustronnego niedrożności jajowodów, partnera po wazektomii lub abstynencja seksualna; kobiety w wieku rozrodczym zdefiniowano jako kobiety, które nie zostały poddane sterylizacji chirurgicznej ani chemicznej, w tym histerektomii ani obustronnej wycięcia jajowodów (nie dopuszczalne jest podwiązanie jajowodów), i które były w okresie od pierwszej miesiączki do 1 roku po menopauzie; okres pomenopauzalny definiowano jako brak miesiączki utrzymujący się przez co najmniej 1 rok ORAZ w przypadku kobiet w wieku poniżej 60 lat, u których poziom hormonu folikulotropowego (FSH) w surowicy wynosił co najmniej 30 jmi/l. U kobiet stosujących hormonalną terapię zastępczą (HTZ) nie trzeba było oznaczać poziomu FSH, ale brak miesiączki (przed rozpoczęciem HTZ) musiał wystąpić naturalnie (spontanicznie) i towarzyszył mu odpowiedni profil kliniczny (np. odpowiedni do wieku, wywiad objawów naczynioruchowych); personel zaangażowany w prowadzenie badania. <p><u>Liczba pacjentów</u> Grupa interwencji: 97 Grupa kontrolna: 102</p> | |
| <p>NEFIGAN (Fellström 2017) <u>Źródło</u> <u>finansowania:</u> Pharmalink AB</p> | <p>Badanie kliniczne II fazy: randomizowane, trójramienne, podwójnie zaślepione, wieloośrodkowe (62 ośrodki w 10 krajach),</p> | <p><i>Kryteria dla fazy przesiewowej:</i> <i>Kryteria włączenia:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> kobiety lub mężczyźni w wieku ≥ 18 lat; IgAN potwierdzony biopsją; | <p><u>Pierwszorzędowy punkt końcowy</u></p> <ul style="list-style-type: none"> zmiana UPCR po 9 miesiącach; <p><u>Drugorzędowe punkty końcowe</u></p> |

| Badanie | Metodyka | Populacja | Punkty końcowe |
|---------|---|--|---|
| | <p>Typ hipotezy: <i>Superiority</i></p> <p>Okres leczenia/obserwacji: 18 msc. (6 msc. fazy wstępnej, podczas której pacjenci otrzymywali zoptymalizowaną blokadę układu renina-angiotensyna, z zastosowaniem dopasowanego dawkowania ACEi lub ARB (w maksymalnych lub maksymalnie tolerowanych dawkach), 9 msc. fazy leczenia, po randomizacji; 3 msc. fazy obserwacji po zaprzestaniu leczenia.</p> <p><u>Grupa interwencji I:</u> Budezonid (Nefecon), w postaci kapsulek twardej o zmodyfikowanym uwalnianiu w dawce 16 mg/dobę przez 9 miesięcy, następnie dawka była stopniowo obniżana o połowę w ciągu 2 tygodni, aż do zaprzestania leczenia.</p> <p><u>Grupa interwencji II:</u> Budezonid (Nefecon), w postaci kapsulek twardej o zmodyfikowanym uwalnianiu w dawce 8 mg/dobę przez 9 miesięcy, następnie dawka była stopniowo obniżana o połowę w ciągu 2 tygodni, aż do zaprzestania leczenia.</p> <p><u>Grupa kontrolna:</u> Placebo.</p> <p><u>Jednocześnie przez cały czas trwania badania wszyscy pacjenci mogli stosować zoptymalizowaną terapię wspomagającą, obejmującą maksymalne lub dostępne dawki inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACEi) lub blokerów receptora dla angiotensyny II (ARB).</u></p> | <ul style="list-style-type: none"> • UPCR $\geq 0,5$ g/g (56,5 mg/mmol) lub białko w moczu $\geq 0,75$ g/24 godziny; • eGFR (obliczony przy użyciu wzoru CKD-EPI) lub zmierzony GFR ≥ 50 ml/min na $1,73$ m² LUB ≥ 45 ml/min na $1,73$ m² u pacjentów przyjmujących maksymalną zalecaną lub maksymalną tolerowaną dawkę ACEi oraz /lub ARB. Zmierzony GFR stosowano tylko wtedy, gdy pacjent nie kwalifikował się na podstawie eGFR, ale badacz miał uzasadnione powody, aby sądzić, że oznacza to niedoszacowanie prawdziwego GFR pacjenta i że pacjent kwalifikowałby się, gdyby mierzono GFR (np. u mężczyzn z dużą masą mięśniową); • chęć zmiany schematu leczenia hipotensyjnego, jeśli było to konieczne; • chęć i zdolność wyrażenia świadomej zgody na udział w badaniu. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • obecność jakichkolwiek wtórnych postaci IgAN zgodnie z definicją lekarza prowadzącego (np. pacjenci z plamicą Henocha-Schönleina i pacjenci ze współistniejącą marskością alkoholową); • obecność półksiężyców w $\geq 50\%$ kłębuszków ocenianych w biopsji nerki; • biorcy przeszczepu nerki; • obecność ciężkich zaburzeń żołądkowo-jelitowych (w tym choroby wrzodowej żołądka i jelit), które mogą osłabiać działanie leku; lub inne stany, które w ocenie badacza mogły zmodyfikować działanie badanego leku; • pacjenci przyjmujący badany lek w ciągu 30 dni przed włączeniem do badania; • obecność hiperlipidemii, definiowanej jako niedopuszczalny poziom lipidów według uznania badacza; • pacjenci, u których stwierdzono chorobliwą otyłość, definiowaną na podstawie wskaźnika masy ciała >45 kg/m²; • pacjenci leczeni ogólnoustrojowymi lekami immunosupresyjnymi lub kortykosteroidami o działaniu ogólnoustrojowym (z wyłączeniem steroidów stosowanych miejscowo lub donosowo) lub byli wcześniej leczeni przez ponad 1 tydzień w ciągu ostatnich 24 miesięcy; • pacjenci, którzy otrzymywali przewlekłe leczenie wziewnymi kortykosteroidami lub byli wcześniej leczeni przewlekłe przez ponad 1 miesiąc w ciągu ostatnich 12 miesięcy; • pacjenci leczeni lekami immunosupresyjnymi lub kortykosteroidami o działaniu ogólnoustrojowym w ciągu ostatnich 24 miesięcy z powodu IgAN; • niemożność przyjmowania leków doustnych lub nietolerancja budezonidu lub innych preparatów kortykosteroidowych; • obecność znanych alergii lub nietolerancji na ACEi i ARB lub na którykolwiek składnik badanego leku; • pacjenci z ostrymi lub przewlekłymi chorobami zakaźnymi, w tym zapaleniem wątroby, ludzkim wirusem niedoboru odporności lub przewlekłymi infekcjami dróg moczowych; • pacjenci z ciężką chorobą wątroby, według uznania badacza; • pacjenci z cukrzycą typu 1 lub 2; | <ul style="list-style-type: none"> • zmiana szacunkowego wskaźnika filtracji kłębuszkowej (eGFR) po 9 i 12 miesiącach; • zmiana UPCR po 12 miesiącach; • zmiana UACR; • ocena 24-godzinnego wydalania białka z moczem; • obecność lub brak obecności mikrohematurii w teście paskowym z moczu; • profil bezpieczeństwa. |

| Badanie | Metodyka | Populacja | Punkty końcowe |
|---------|----------|---|----------------|
| | | <ul style="list-style-type: none"> • pacjenci z niekontrolowaną chorobą sercowo-naczyniową w ocenie badacza; • pacjenci z obecnym nowotworem złośliwym lub nowotworem złośliwym w wywiadzie w ciągu ostatnich 3 lat; • choroby psychiczne lub psychiatryczne (w tym psychozy wywołanej steroidami), aktualnie lub w przeszłości, które mogły mieć wpływ na zdolność pacjenta do przestrzegania protokołu; • pacjenci z nieleczoną osteoporozą; • pacjenci z jaskrą lub zaćmą; • nadużywanie alkoholu lub narkotyków; • niechęć do spełnienia wymagań protokołu; • inne medyczne lub społeczne powody wykluczenia według uznania badacza; • oczekiwana długość życia <1 rok; • tylko dla kobiet: osoby, które były w ciąży, karmiły piersią lub nie chciały stosować odpowiedniej antykoncepcji w trakcie badania (dotyczy kobiet w wieku rozrodczym). <p><i>Dodatkowe kryteria do randomizacji:</i></p> <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ukończenie fazy wstępnej; • UPCr $\geq 0,5$ g/g (56,5 mg/mmol) lub białko w moczu $\geq 0,75$ g/24 godziny; • eGFR (oszacowany przy użyciu wzoru CKD-EPI) lub zmierzony GFR ≥ 45 ml/min/1,73 m². Zmierzony GFR stosowano tylko wtedy, gdy pacjent nie kwalifikował się na podstawie eGFR, ale badacz miał uzasadnione powody, by sądzić, że było to niedoszacowanie prawdziwego GFR pacjenta i że pacjent kwalifikowałby się, gdyby zmierzono GFR (np. u mężczyzny o dużej masie mięśniowej). <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • niedopuszczalne ciśnienie krwi definiowane jako wartość skurczowa >160 mmHg lub wartość rozkurczowa >100 mmHg; • obniżenie eGFR (metoda szacowania wg CKD-EPI) o > 30% w całym czasie trwania fazy wstępnej; • konsumpcja badanego leku po badaniu przesiewowym; • medyczne lub społeczne powody wykluczenia według uznania badacza; • tylko dla kobiet: ciąża lub karmienie piersią lub brak chęci stosowania odpowiedniej antykoncepcji w trakcie badania (tylko kobiety w wieku rozrodczym); • mężczyźni nie chcący stosować odpowiedniej antykoncepcji w fazie leczenia i obserwacji <p><u>Liczba pacjentów</u></p> <p>Grupa interwencji I: 48 Grupa interwencji II: 51 Grupa kontrolna: 50</p> | |

| Badanie | Metodyka | Populacja | Punkty końcowe |
|--|---|--|---|
| <p>Manno 2009 <u>Zródło finansowania:</u> brak danych</p> | <p>Badanie kliniczne IV fazy: randomizowane, dwuramienne, otwarte, wieloośrodkowe (14 ośrodków) Typ hipotezy: <i>Superiority</i> Okres leczenia/obserwacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> 3 msc. fazy wstępnej, w której co 2 tygodnie oceniano eGFR i 24-godzinny białkomocz. Na początku tego okresu u pacjentów leczonych już ACEi i ARB zaprzestano stosowania tych leków; 6 msc. fazy leczenia, po randomizacji; co najmniej 5-letniej obserwacji. <p><u>Grupa interwencji:</u> ramipryl (rozpoczęcie leczenia od dawki 2,5 mg/dobę, a następnie co miesiąc zwiększanie o 1,25 mg/dobę w celu osiągnięcia i utrzymania ciśnienia krwi <120/80 mmHg) + prednizon doustnie w dawce 1,0 mg/kg/dobę przez 2 miesiące a następnie zwiększanie dawki o 0,2 mg/kg/dobę co miesiąc (maksymalna stała dawka 75 mg/dobę), N=48.</p> <p><u>Grupa kontrolna:</u> ramipryl (rozpoczęcie leczenia od dawki 2,5 mg/dobę, a następnie co miesiąc zwiększanie o 1,25 mg/dobę w celu osiągnięcia i utrzymania ciśnienia krwi <120/80 mmHg), N=49.</p> <p>Po ocenie przesiewowej wszyscy pacjenci rozpoczęli 3-miesięczną fazę wstępną, w której co 2 tygodnie oceniano eGFR i 24-godzinny białkomocz. Na początku tego okresu u pacjentów leczonych już ACEi i ARB leki te zostały wycofane co najmniej 4 tygodnie przed wykonaniem badań laboratoryjnych. Do kontroli ciśnienia krwi dopuszczono inne leki przeciwnadciśnieniowe (oprócz ACEi i</p> | <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> kobiety lub mężczyźni w wieku 16-70 lat; IgAN potwierdzony biopsją nie więcej niż 1 rok przed randomizacją i stopień nasilenia zmian histologicznych wynoszący G2 (czyli umiarkowane nasilenie) zgodnie z klasyfikacją Manno 2007; wydalanie białka z moczem na poziomie $\geq 1,0$ g/24 godz. przez co najmniej 2 miesiące i eGFR obliczony z zastosowaniem skróconego równania MDRD ≥ 50 ml/min./1,73 m²; w przypadku pacjentów z makroskopowym krwimoczem biopsja nerek była przeprowadzana co najmniej 30 dni po epizodzie; wyrażenie zgody na udział w badaniu. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> pacjenci leczeni lekami immunosupresyjnymi lub kortykosteroidami w ciągu ostatnich 2 lat; poważne, niekontrolowane nadciśnienie tętnicze (rozkurczowe ciśnienie krwi ≥ 120 mmHg i/lub skurczowe ciśnienie ≥ 220 mmHg); obecność lub podejrzenie chorób naczyniowo-nerkowych, cukrzycy insulinozależnej, infekcji, ciężkich chorób wątroby, nowotworów złośliwych, czynnej choroby wrzodowej żołądka, wtórnej IgAN lub nawrotu choroby w przeszczepionej nerce, ciąży, innych przeciwwskazań do stosowania kortykosteroidów lub ACEi oraz nadużywania alkoholu; wykluczono także pacjentów z IgAN ze zmianami w postaci martwicy włóknikowatej podczas biopsji nerki. Kryteriami wycofania z badania były ciąża, śmierć, wycofanie zgody i skierowanie do innego ośrodka nefrologicznego niebiorącego udziału w badaniu. <p><u>Liczba pacjentów</u> Grupa interwencji: 48 Grupa kontrolna: 49</p> | <p><u>Pierwszorzędowy punkt końcowy</u></p> <ul style="list-style-type: none"> progresja choroby nerek, definiowana jako podwojenie kreatyniny w surowicy względem wartości wyjściowych lub progresja do schyłkowej choroby nerek (czyli konieczności dializ lub transplantacji nerek). <p><u>Drugorzędowe punkty końcowe</u></p> <ul style="list-style-type: none"> zmiana szacunkowego wskaźnika filtracji kłębuszkowej (eGFR) w ciągu roku; zmiana ciśnienia krwi; ocena 24-godzinnego wydalania białka z moczem; ocena zastosowanej dawki ramiprylu; profil bezpieczeństwa. |

| Badanie | Metodyka | Populacja | Punkty końcowe |
|---------|--|-----------|----------------|
| | ARB) w dowolnej fazie badania. Nie podawano żadnych leków przeciwpłytkowych, przeciwzapalnych ani innych leków immunosupresyjnych. | | |

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w rozdziale 15.4 AKL wnioskodawcy. Pozostałe badania włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy zostały opisane w rozdziale 15.9 i 15.11 AKL wnioskodawcy.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Wiarygodność badań klinicznych z randomizacją oceniano w AKL wnioskodawcy zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w Cochrane Handbook, zgodnie z wytycznymi AOTMiT z września 2016.

W badaniu NeflgArd wskazano na niskie ryzyko błędu systematycznego dla następujących domen:

- zastosowana metoda randomizacji (błąd systematyczny doboru próby),
- zastosowany sposób randomizacji – utajnienie randomizacji (błąd systematyczny doboru próby),
- zaślepienie uczestników i personelu medycznego (błąd systematyczny związany z odmiennym traktowaniem pacjentów),
- zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktów końcowych (błąd systematyczny z diagnozowania) (wyniki zgłaszane przez pacjentów),
- wybiórcze raportowanie wyników (błąd systematyczny związany z wybiórczym publikowaniem),
- inne.

Wskazano na niejasne ryzyko błędu systematycznego w domenie:

- niekompletne dane (błąd systematyczny z wycofania).

W badaniu NEFIGAN wskazano na niskie ryzyko błędu systematycznego dla następujących domen:

- zastosowana metoda randomizacji (błąd systematyczny doboru próby),
- zaślepienie uczestników i personelu medycznego (błąd systematyczny związany z odmiennym traktowaniem pacjentów),
- zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktów końcowych (błąd systematyczny z diagnozowania) (wyniki zgłaszane przez pacjentów),
- wybiórcze raportowanie wyników (błąd systematyczny związany z wybiórczym publikowaniem),
- inne.

Wskazano na niejasne ryzyko błędu systematycznego dla następujących domen:

- zastosowany sposób randomizacji – utajnienie randomizacji (błąd systematyczny doboru próby),
- niekompletne dane (błąd systematyczny z wycofania).

W badaniu Manno 2009 wskazano na niskie ryzyko błędu systematycznego dla następujących domen:

- zastosowana metoda randomizacji (błąd systematyczny doboru próby),
- zastosowany sposób randomizacji – utajnienie randomizacji (błąd systematyczny doboru próby),
- niekompletne dane (błąd systematyczny z wycofania),
- wybiórcze raportowanie wyników (błąd systematyczny związany z wybiórczym publikowaniem).

W badaniu wskazano na wysokie ryzyko błędu systematycznego dla następujących domen:

- zaślepienie uczestników i personelu medycznego (błąd systematyczny związany z odmiennym traktowaniem pacjentów),
- zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktów końcowych (błąd systematyczny z diagnozowania) (wyniki zgłaszane przez pacjentów).

Wskazano również na niejasne ryzyko błędu systematycznego dla domeny: inne.

Wnioskodawca dokonał również oceny przeglądów systematycznych za pomocą skali AMSTAR 2. Jakość uwzględnionych w AKL wnioskodawcy przeglądów systematycznych została oceniona jako:

- Liao 2022 – krytycznie niska;
- Zhang 2018 – krytycznie niska;
- Natale 2020 – wysoka;
- Di Leo i wsp. 2024 - krytycznie niska;
- Tan i wsp. 2023 – niska;
- opracowanie otrzymane od Zamawiającego – niska.

Oceny przeprowadzone przez wnioskodawcę zostały zweryfikowane w trakcie prac nad przedmiotowym wnioskiem refundacyjnym i są prawidłowe. Szczegółową ocenę jakości wszystkich badań przedstawiono w rozdz. 15.12 i 15.13 AKL wnioskodawcy oraz w dokumencie „UZUPEŁNIENIE DANYCH KLINICZNYCH”.

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:**Badanie NeflgArd**

- „badanie przeprowadzono w szerokiej populacji pacjentów z IgAN z UPCR $\geq 0,8$ g/g, podczas gdy populację wnioskowaną stanowią pacjenci z UPCR $\geq 1,5$ g/g (...);
- „w części analiz uwzględniono dodatkowo 29 pacjentów pochodzenia chińskiego, którzy zostali zrandomizowani dla wymogów regulacyjnych, po zakończeniu globalnej rekrutacji”;
- „główne punkty końcowe w badaniu stanowiły surogaty (...)

Badanie NEFIGAN

- „badanie II fazy, w związku z czym do badania zrekrutowano relatywnie niewielką liczbę pacjentów (po około 50 do każdej z grup)”;
- „w badaniu uczestniczyli pacjenci z UPCR $\geq 0,5$ g/g, a zatem mniej obciążeni chorobą niż populacje wnioskowane; brak wyodrębnienia danych we wnioskowanej subpopulacji (...);
- „brak oceny jakości życia związanej ze zdrowiem”;
- „relatywnie krótki okres obserwacji po zakończeniu terapii (3 miesiące), utrudniający ocenę utrzymywania się efektów terapii w perspektywie długoterminowej”;
- „główne punkty końcowe w badaniu stanowiły surogaty (...);
- „w badaniu STOP-IgAN część pacjentów stosowała jednocześnie terapię immunosupresyjną”.

Ograniczenia badania Manno i wsp. 2009 dotyczącego zastosowania schematu leczenia z prednizonem (GKS)

- „brak możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego z budezonidem o zmodyfikowanym uwalnianiu, ze względu na inny moment rozpoczęcia jednoczesnego stosowania terapii blokerem układu renina-angiotensyna (ACEi); badanie może jedynie częściowo odpowiadać praktyce klinicznej, ponieważ w Polsce pacjenci stosują różne inhibitory RAS, nie tylko ramipryl”;
- „badanie otwarte”;
- „jedynie lakoniczna ocena opisowa profilu bezpieczeństwa terapii”;
- „w badaniu zrandomizowano mniejszą liczbę pacjentów niż pierwotnie zakładano (relatywnie niska liczba zrandomizowanych pacjentów: < 50 w każdej z grup)”;
- „głównym punktem końcowym był złożony punkt końcowy”.

Przeglądy systematycznych włączonych do analizy klinicznej

- „Liao i wsp. 2022, Zhang i wsp. 2018 – przeglądy o krytycznie niskiej ocenie w skali AMSTAR 2, uwzględniające jedynie omówienie wyników badania NEFIGAN, jedynego ówczesnie opublikowanego badania dla budezonidu o zmodyfikowanym uwalnianiu”

- „Doumas i wsp. 2023 - brak możliwości oceny jakości metodologicznej przeglądu systematycznego, z uwagi na brak dostępu do suplementu w momencie opracowywania analizy klinicznej (...)”
- „Natale i wsp. 2020 - głównym celem opracowania było porównanie pośrednie skuteczności różnych leków immunosupresyjnych w leczeniu IgAN, uwzględniono jedynie omówienie wyników badania NEFIGAN, jedyne opublikowane badania dla budezonidu o zmodyfikowanym uwalnianiu, niemniej jednak nie przedstawiono wyników porównania budezonidu z komparatorami zdefiniowanymi na potrzeby analizy klinicznej.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

Brak uwag.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy**Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:**

- „brak badań dotyczących efektywności praktycznej rozpatrywanej interwencji (...)”;
- „brak badań oceniających ponowne zastosowanie wnioskowanej interwencji”;
- „brak badań porównujących wnioskowaną interwencję ze stosowaniem glikokortykosteroidów ogólnoustrojowych”.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- W ramach przeprowadzonego porównania pośredniego nie przedstawiono wyników analizy bezpieczeństwa.
- Brak danych na temat utrzymywania się efektów terapeutycznych ocenianej technologii lekowej w dłuższych okresach czasu (> 24 miesiące).
- W związku z brakiem długoterminowych wyników leczenia przedmiotową technologią medyczną i przy uwzględnieniu długotrwałego rozwoju ocenianego problemu zdrowotnego, wnioskowanie o wpływie Kinpeygo na występowanie twardej choroby końcowej (m.in. OS i PFS) jest ograniczone.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa**4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy****4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności****Porównanie Kinpeygo + SoC vs. SoC**

Poniżej przedstawiono wyniki z części A badania NeflgArd obejmującej 15-35 dniową fazę przesiewową, 9 miesięczny okres leczenia po randomizacji i 3-miesięczny okres obserwacji po zakończeniu leczenia.

UPCR

Wyniki uzyskane w ramach wstępnej analizy z badania (po włączeniu 201 pacjentów – publikacja Barrat 2023) są zgodne z wynikami uzyskanymi w całej populacji. Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 12. Zmiana stosunku białka do kreatyniny w moczu (UPCR) w subpopulacji pacjentów z IgAN i wyjściowym UPCR $\geq 1,5$ g/g.

| Punkt końcowy | Data odcięcia zbierania danych | N _i | Kinpeygo | N _k | PLC | Stosunek średnich geometrycznych [95% CI] | p* |
|--|--------------------------------|----------------|------------|----------------|------------|---|------------|
| Częściowa analiza wyników badania NeflgArd przeprowadzona po włączeniu 201 pacjentów (Barrat 2023) | | | | | | | |
| Zmiana UPCR [g/g] po 9 miesiącach, redukcja względem wartości wyjściowej | Październik 2020 | 35 | 0,64 | 38 | 0,98 | 0,65 [0,49; 0,88] | <0,05 |
| Analiza wyników badania NeflgArd przeprowadzona na pełnej populacji | | | | | | | |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |

*Wartość p oszacowana przez wnioskodawcę
MMRM - model mieszanego efektu dla powtarzanych pomiarów.

eGFR

Wykazano IS obniżenie tempa pogorszenia wartości eGFR w populacji pacjentów z IgAN z wyjściowym UPCR $\geq 1,5$ g/g stosujących budezonid, w porównaniu do pacjentów przyjmujących placebo, zarówno po 9 [redacted], jak i po 12 miesiącach od randomizacji [redacted].

Wyniki uzyskane w ramach wstępnej analizy z badania (po włączeniu 201 pacjentów – publikacja Barrat 2023) są zgodne z wynikami uzyskanymi w całej populacji. Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 13. Zmiana szacunkowego wskaźnika filtracji kłębuszkowej (eGFR, ml/min na $1,73$ m²) obliczanego z równania CKD-EPI) po 9 miesiącach w populacji pacjentów z IgAN i wyjściowym UPCR $\geq 1,5$ g/g.

| Punkt końcowy | Data odcięcia zbierania danych | N _i | Kinpeygo | N _k | PLC | Stosunek średnich geometrycznych [95% CI] | p* |
|---|--------------------------------|----------------|------------|----------------|------------|---|------------|
| Częściowa analiza wyników badania NeflgArd przeprowadzona po włączeniu 201 pacjentów (Barrat 2023) | | | | | | | |
| Zmiana eGFR po 9 miesiącach, względem wartości wyjściowej | Październik 2020 | 35 | 0,99 | 38 | 0,84 | 1,17 [1,08; 1,27] | <0,05 |
| Analiza wyników badania NeflgArd przeprowadzona na pełnej populacji | | | | | | | |
| [redacted] | | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |

*Wartości oszacowane przez wnioskodawcę

Jakość życia

[Redacted text]

Tabela 14. Jakość życia związana ze zdrowiem oceniana w kwestionariuszu SF-36, po 9 i 12 miesiącach w populacji pacjentów z IgAN i wyjściowym UPCR $\geq 1,5$ g/g.

| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| [Redacted] | | | | | | | |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |

*Wartości WMD i p oszacowane przez wnioskodawcę

UACR

[Redacted text]

Tabela 15. Zmiana stosunku albuminy do kreatyniny w moczu (UACR) w populacji pacjentów z IgAN i wyjściowym UPCR $\geq 1,5$ g/g.

| | | Wartość wyjściowa | | Wartość końcowa | | Zmiana | |
|-----------------|--------|-------------------|----------|-----------------|----------|---------|----------|
| | | Wartość | Przebieg | Wartość | Przebieg | Wartość | Przebieg |
| Wszystkie grupy | | | | | | | |
| Wzrost | Wzrost | | | | | | |
| | Wzrost | | | | | | |
| | Wzrost | | | | | | |
| | Wzrost | | | | | | |

*Wartości oszacowane przez wnioskodawcę

Poniżej przedstawiono wyniki z części B badania NeflgArd obejmującej 24 miesiące obserwacji (Cześć A + 12 miesięcy dodatkowej obserwacji).

eGFR

| | | Wartość wyjściowa | | Wartość końcowa | | Zmiana | |
|-----------------|--------|-------------------|----------|-----------------|----------|---------|----------|
| | | Wartość | Przebieg | Wartość | Przebieg | Wartość | Przebieg |
| Wszystkie grupy | | | | | | | |
| Wzrost | Wzrost | | | | | | |
| | Wzrost | | | | | | |
| | Wzrost | | | | | | |
| | Wzrost | | | | | | |

| | | | | | | | |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

Złożony punkt końcowy (Czas od randomizacji do potwierdzonej, 30% redukcji eGFR lub wystąpienia niewydolności nerek)

Wykazano IS wydłużenie czasu do wystąpienia złożonego punktu końcowego (w ciągu 2 lat u pacjentów stosujących budezonid, w porównaniu do pacjentów przyjmujących placebo [HR=0,42 (95%CI: 0,21; 0,83); p=0,05].

W grupie interwencji u 12/65 (18%), a w grupie kontrolnej u 23/64 (36%) pacjentów odnotowano wystąpienie złożonego punktu końcowego [RR=0,51 (95%CI: 0,28; 0,93) NNT:6 (95%CI: 4; 48); p<0,05]. Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 17. Czas do 30% redukcji szacunkowego wskaźnika filtracji kłębuszkowej (eGFR) lub niewydolności nerek w subpopulacji pacjentów z IgAN i UPCR ≥1,5 g/g

| Punkt końcowy | Data odcięcia zbierania danych | Kinpeygo | PLC | HR/RR* [95% CI] | p |
|---|--------------------------------|-------------|-------------|----------------------|-----------------------------------|
| Czas od randomizacji do potwierdzonej, 30% redukcji eGFR lub wystąpienia niewydolności nerek w subpopulacji z UPCR ≥1,5 g/g, mediana [miesiące] | Luty 2023 | - | - | HR=0,42 [0,21; 0,83] | <0,05* |
| Pacjenci z 30% redukcją eGFR lub wystąpieniem niewydolności nerek w subpopulacji z UPCR ≥1,5 g/g, n/N (%) | | 12/65 (18%) | 23/64 (36%) | RR=0,51 [0,28; 0,93] | <0,05* NNT [95% CI]: 6 [4; 48] |
| Pacjenci spełniający kryteria dla poszczególnych składowych złożonego punktu końcowego | | | | | |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

*Wartości oszacowane przez wnioskodawcę

UPCR

| | | | | | |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

[Redacted]

[Redacted]

| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |

[Redacted]

Leczenie ratunkowe

[Redacted]

[Redacted]

Tabela 19. Konieczność zastosowania leczenia ratunkowego w subpopulacji pacjentów z IgAN i UPCR $\geq 1,5$ g/g

| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |

Jakość życia

[Redacted]

[Redacted]

| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Tabela 21. Zmiana stosunku albuminy do kreatyny w moczu (UACR) w populacji pacjentów z IgAN i wyjściowym UPCR $\geq 1,5$ g/g.

| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |

*Wartości oszacowane przez wnioskodawcę

Porównanie Kinpeygo + SoC vs. GKS + SoC

[Redacted text block]

| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
|------------|------------|------------|
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |

[Redacted text block]

[Redacted text block]

| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
|------------|------------|------------|------------|
| [Redacted] | | | |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | | | |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |

[Redacted text block]

| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
|------------|------------|------------|
| [Redacted] | | |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |

[Redacted text block]

[Redacted text]

| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
|------------|------------|------------|------------|
| [Redacted] | | | |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | | [Redacted] | | [Redacted] |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| | | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | | [Redacted] | | [Redacted] |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| | | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |

[Redacted text block]

[Redacted text block]

| | | [Redacted] | | [Redacted] | | [Redacted] |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| | | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Poniżej przedstawione zostały wyniki analizy bezpieczeństwa z części B badania NeflgArd.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | | | | | | | |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |

| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| [REDACTED] | | | | | | | |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | | | | | | | |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

[REDACTED]

[REDACTED]

| | | | | | | | |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

| | | | | | | | |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

W ramach wyszukiwania własnego Agencji, przeprowadzonego po uzupełnieniu wymagań ws. minimalnych odnaleziono publikację Wang 2024. Została ona opublikowana w trakcie prac nad niniejszą AWA. Opis metodologii i wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 31. Opis badania Wang 2024

| Badanie | Metodologia | Wyniki i wnioski |
|--|--|---|
| <p>Wang 2024</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> Granty: National Natural Science Foundation of China (82170711, 82070733, 82000680), Beijing Nova Program (20220484147), Beijing Natural Science Foundation (7242144,7224346), Fundamental Research Funds for the Central Universities (Peking University Clinical Scientist Training Program, BMU2024-PYJH021), the National High Level Hospital Clinical Research Funding (Interdisciplinary Research Project of Peking University First Hospital), CAMS Innovation Fund for Medical Sciences (2019-I2M-5-046).</p> | <p><u>Cel badania</u> Wskazanie nowych działań niepożądanych budezonidu o zmodyfikowanym uwalnianiu, na podstawie dostępnych danych RWD</p> <p><u>Typ badania</u> Retrospektywny przegląd bazy danych US FDA Adverse Event Reporting System (FAERS)</p> <p><u>Okres obserwacji</u> Uwzględniono dane z okresu 1.10.2021 – 31.12.2023</p> <p><u>Populacja</u> Rekordy pacjentów z IgAN stosujących budezonid o zmodyfikowanym uwalnianiu (uwzględniono następujące hasła wyszukiwania: "Nefecon", "Tarpeyo", "Kinpeygo", "targeted-release formulation-budesonide", "TRF-budesonide.")</p> <p><u>Interwencja</u> budezonid o zmodyfikowanym uwalnianiu</p> <p><u>Punkty końcowe</u> Identyfikacja „system organ class” (SOC) i “preferred terms” (PTs) w których najczęściej są raportowane</p> | <p><u>Wyniki</u></p> <p>W ramach badania przeanalizowano dane dla 1515 pacjentów z IgAN leczonych budezonidem o zmodyfikowanym uwalnianiu. Mężczyźni – 57,56%, Kobiety – 42,18%; 80,92% pacjentów było w wieku 18-64 lata; 99,92% pacjentów z USA; Wśród analizowanej populacji wystąpiło: 9 śmierci, 2 zdarzenia zagrażające życiu, 86 hospitalizacji, 94 przypadki innych poważnych następstw.</p> <p>Zdarzenia niepożądane budezonidu o zmodyfikowanym uwalnianiu są najczęściej kwalifikowane w 5 SOC:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zaburzenia endokrynologiczne; • zaburzenia psychiczne; • zaburzenia układu rozrodczego i piersi; • zaburzenia skóry i tkanki podskórnej; • procedury medyczne i operacyjne. <p>Zdarzenia niepożądane budezonidu o zmodyfikowanym uwalnianiu są najczęściej identyfikowane w ramach 23 PTs. Żaden z raportowanych PTs nie był przyczyną śmierci pacjenta.</p> <p>Zidentyfikowano 4 nowe PTs: osłabienie, złe samopoczucie, problem z pominięciem dawki produktu i niepokój;</p> <p>Żaden z PTs nie został zakwalifikowany jako zdarzenia o wysokim priorytecie klinicznym, natomiast 4 PTs zakwalifikowano jako zdarzenia o umiarkowanym priorytecie klinicznym: trądzik, nadciśnienie, obrzęk twarzy i zwiększenie masy ciała.</p> |

| | |
|--|---|
| <p>zdarzenia niepożądane budezonidu o zmodyfikowanym uwalnianiu; Identyfikacja wcześniej nie raportowanych zdarzeń niepożądanych budezonidu o zmodyfikowanym uwalnianiu (na etapie badań klinicznych); Określenie czasu do wystąpienia zdarzeń niepożądanych (ang. time-to-onset (TTO));</p> | <p>Dane dla TTO były dostępne dla 470 z 1515 pacjentów. Mediana TTO wynosiła 31 dni, zakres: 7-106 dni. Zdarzenia niepożądane występowały najczęściej w okresach:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 0-30 dni (n = 229; 48,72%); • 91-180 dni (n = 83; 17,66%). <p><u>Wnioski</u> Budesonid o zmodyfikowanym uwalnianiu wykazuje korzystny profil bezpieczeństwa, bez zidentyfikowanych zdarzeń klinicznych o wysokim prioryecie.</p> |
|--|---|

4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa wnioskodawca przeszukał strony EMA, FDA oraz Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb.

Najważniejsze informacje odnalezione w dokumentach zostały przedstawione w rozdz. 8. AKL wnioskodawcy.

Analitycy Agencji przeprowadzili w dniu 08.08.2024 r. przeszukiwanie stron WHO, FDA, EMA pod kątem baz danych raportowanych zdarzeń niepożądanych.

WHO

W bazach danych VigiAccess odnaleziono następujące informacje: po zastosowaniu budezonidu zareportowano 32 722 zdarzenia niepożądane. Należy zwrócić uwagę, iż baza danych VigiAccess zawiera informacje o zdarzeniach niepożądanych związanych ze stosowaniem poszczególnych substancji aktywnych. W związku z czym niżej przedstawione informacje dotyczą wszystkich dostępnych postaci budezonidu.

Tabela 32. Międzynarodowa baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych dla budezonidu (dane na dzień 08.08.2024) [vigiaccess.org].

| Klasyfikacja układów narządowych wg MedDRA | Liczba pojedynczych przypadków zidentyfikowanych w bazie VigiAccess (%) |
|---|---|
| Choroby układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia | 10 265 (15%) |
| Zaburzenia ogólne i zmiany w miejscu podania | 10 076 (15%) |
| Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach | 7 531 (11%) |
| Zaburzenia żołądkowo-jelitowe | 5 780 (8%) |
| Choroby układu nerwowego | 5 144 (8%) |
| Choroby skóry i tkanki podskórnej | 4 237 (6%) |
| Infekcje i choroby pasożytnicze | 3 695 (5%) |
| Odchylenia w parametrach badań | 3 261 (5%) |
| Choroby psychiczne | 2 833 (4%) |
| Kwestie związane z produktem | 2 601 (4%) |
| Choroby mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej | 2 256 (3%) |
| Choroby serca | 1 836 (3%) |
| Choroby oka | 1 497 (2%) |
| Choroby naczyniowe | 1 403 (2%) |
| Choroby układu odpornościowego | 1 146 (2%) |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania | 1 105 (2%) |
| Choroby nerek i układu moczowego | 633 (1%) |
| Choroby endokrynologiczne | 600 (1%) |
| Procedury chirurgiczne i medyczne | 392 (1%) |

| Klasyfikacja układów narządowych wg MedDRA | Liczba pojedynczych przypadków zidentyfikowanych w bazie VigiAccess (%) |
|--|---|
| Choroby krwi i układu limfatycznego | 375 (1%) |
| Choroby ucha i błędnika | 363 (1%) |
| Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy) | 345 (1%) |
| Choroby układu rozrodczego i piersi | 327 (0%) |
| Zaburzenia społeczne | 248 (0%) |
| Choroby wątroby i dróg żółciowych | 188 (0%) |
| Zaburzenia ciąży, porodu i okresu okołoporodowego | 112 (0%) |
| Choroby dziedziczne, rodzinne i genetyczne | 102 (0%) |

FDA

Na stronie FDA odnaleziono następujące informacje zidentyfikowane przez FAERS (FDA Adverse Event Reporting System): po zastosowaniu budezonidu zareportowano 30 834 wystąpień zdarzeń niepożądanych. Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli. Należy zwrócić uwagę, iż niżej przedstawione informacje dotyczą wszystkich dostępnych postaci budezonidu.

Tabela 33. FDA Adverse Event Reporting System – dane dla budezonidu (dane na dzień 08.08.2024) [fis.fda.gov].

| Klasyfikacja układów narządowych wg MedDRA | Liczba pojedynczych przypadków zidentyfikowanych przez FAERS (%) |
|--|--|
| Zaburzenia ogólne i zmiany w miejscu podania | 13 683 (15%) |
| Choroby układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia | 11 851 (13%) |
| Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach | 9 556 (10%) |
| Zaburzenia żołądkowo-jelitowe | 6 791 (7%) |
| Odchylenia w parametrach badań | 6 418 (7%) |
| Infekcje i choroby pasożytnicze | 6 316 (7%) |
| Choroby układu nerwowego | 5 205 (6%) |
| Choroby psychiczne | 4 237 (5%) |
| Choroby skóry i tkanki podskórnej | 3 636 (4%) |
| Choroby mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej | 3 413 (4%) |
| Choroby naczyniowe | 2 607 (3%) |
| Choroby układu odpornościowego | 2 402 (3%) |
| Kwestie związane z produktem | 2 146 (2%) |
| Choroby oka | 2 100 (2%) |
| Choroby serca | 2 031 (2%) |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania | 1 863 (2%) |
| Zaburzenia społeczne | 1 693 (2%) |
| Choroby krwi i układu limfatycznego | 1 593 (2%) |
| Choroby nerek i układu moczowego | 1 290 (1%) |
| Choroby endokrynologiczne | 1 148 (1%) |
| Procedury chirurgiczne i medyczne | 858 (1%) |
| Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy) | 795 (1%) |
| Choroby ucha i błędnika | 678 (1%) |

| Klasyfikacja układów narządowych wg MedDRA | Liczba pojedynczych przypadków zidentyfikowanych przez FAERS (%) |
|--|--|
| Choroby układu rozrodczego i piersi | 642 (1%) |
| Choroby wątroby i dróg żółciowych | 494 (1%) |
| Choroby dziedziczne, rodzinne i genetyczne | 340 (0%) |
| Ciąża, połóg i okres okołoporodowy | 293 (0%) |

EMA

W poniższej tabeli przedstawiono dane pochodzące z europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków. Po zastosowaniu produktu leczniczego Kinpeygo zareportowano 9 wystąpień zdarzeń niepożądanych. Mała liczba zareportowanych zdarzeń niepożądanych może wynikać z niedawnego wprowadzenia leku na rynek w Europie.

Szczegółowe zestawienie działań niepożądanych, które odnotowano w czasie stosowania produktu Kinpeygo przedstawiono w podziale na kategorie zgodnie z klasyfikacją układów narządów wg MedDRA. W tabeli zostało zareportowanych 14 pojedynczych przypadków.

Tabela 34. Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych dla leku Kinpeygo (dane na dzień 08.08.2024) [adrreports.eu].

| Klasyfikacja układów narządowych wg MedDRA | Liczba pojedynczych przypadków zidentyfikowanych w bazie EudraVigilance |
|--|---|
| Odchylenia w parametrach badań | 4 (29%) |
| Choroby mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej | 2 (14%) |
| Choroby endokrynologiczne | 2 (14%) |
| Choroby układu odpornościowego | 1 (8%) |
| Choroby układu nerwowego | 1 (8%) |
| Zaburzenia żołądkowo-jelitowe | 1 (8%) |
| Choroby wątroby i dróg żółciowych | 1 (8%) |
| Choroby skóry i tkanki podskórnej | 1 (8%) |
| Choroby oka | 1 (8%) |
| Zaburzenia ogólne i zmiany w miejscu podania | - |
| Choroby krwi i układu limfatycznego | - |
| Infekcje i choroby pasożytnicze | - |
| Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy) | - |
| Choroby psychiczne | - |
| Choroby naczyniowe | - |
| Choroby serca | - |
| Choroby układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia | - |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania | - |
| Choroby nerek i układu moczowego | - |
| Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach | - |
| Procedury chirurgiczne i medyczne | - |
| Kwestie związane z produktem | - |
| Choroby dziedziczne, rodzinne i genetyczne | - |
| Choroby ucha i błędnika | - |

| Klasyfikacja układów narządowych wg MedDRA | Liczba pojedynczych przypadków zidentyfikowanych w bazie EudraVigilance |
|---|---|
| Zaburzenia społeczne | - |
| Choroby układu rozrodczego i piersi | - |
| Zaburzenia ciąży, porodu i okresu okołoporodowego | - |

ChPL

Działania niepożądane występujące często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$): cechy cushingoidalne, cukrzyca, nadciśnienie tętnicze, niestrawność, reakcje skórne (trądzik, zapalenie skóry), skurcze mięśni, obrzęki obwodowe, przyrost masy ciała.

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.

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.

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.

Zakażenia

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). Jeśli rozwinię 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.

Zachowanie ostrożności w przypadku szczególnych chorób

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.

Zaburzenia wzroku

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.

Jednoczesne leczenie silnymi inhibitorami CYP3A4

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 5 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 dużych 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).

Test stymulacji ACTH

Ze względu na możliwość zahamowania czynności nadnerczy wyniki testu stymulacji ACTH wykonywanego w ramach diagnostyki niedoczynności przysadki mózgowej mogą być fałszywe (niskie wartości).

Sacharoza

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.

4.3. Komentarz Agencji

W ramach AKL wnioskodawcy przedstawiono wyniki badania rejestracyjnego NeflgArd, na podstawie którego przeprowadzono porównanie Kinpeygo + SoC vs. SoC. W jego ramach wykazano IS przewagę wnioskowanej technologii medycznej dla PK obejmujących: UPCR, eGFR, UACR. Dodatkowo przeprowadzono również porównanie pośrednie względem terapii systemowymi GKS – wykazano brak IS różnic dla UPCR i eGFR.

Analiza bezpieczeństwa wykazała częstsze występowanie zdarzeń niepożądanych u pacjentów stosujących Kinpeygo + SoC względem SoC, lecz IS różnice dotyczyły zdarzeń o łagodnym i umiarkowanym nasileniu. Dobry profil bezpieczeństwa został potwierdzony w badaniu RWD Wang 2024, w którym żadne zdarzenia niepożądane budezonidu o zmodyfikowanym uwalnianiu nie zostały zakwalifikowane do jako zdarzenia o wysokim priorytecie klinicznym, natomiast 4 z 19 zakwalifikowano jako zdarzenia o umiarkowanym priorytecie klinicznym: trądzik, nadciśnienie, obrzęk twarzy i zwiększenie masy ciała.

Wnioski AKL wnioskodawcy są zgodne wnioskami przedstawionymi w opublikowanych przeglądach systematycznych: budezonid o zmodyfikowanym uwalnianiu stosowanym w dawce 16 mg/dzień może opóźnić postęp nefropatii IgA, może zmniejszać białkomocz i stabilizować czynność nerek, przy jednocześnie dobrym profilu bezpieczeństwa.

Podstawowym ograniczeniem AKL wnioskodawcy jest brak badań w których oceniano by wpływ Kinpeygo na twarde punkty końcowe (m.in.: OS, PFS). Wynika to z charakteru jednostki chorobowej, w której rozwój choroby jest długotrwały – krańcowa niewydolność nerek rozwija się po kilkunastu latach. Dodatkowo, w związku z niedawną rejestracją Kinpeygo, nie są również dostępne dane RWD dotyczące oceny skuteczności praktycznej leku. W związku z powyższym, nie jest możliwe wiarygodne wnioskowanie o długotrwałych efektach stosowania Kinpeygo, w tym w szczególności o utrzymywaniu się efektu terapeutycznego.

Należy zwrócić uwagę, iż aktualnie trwa faza przedłużona badania NeflgArd - Nefigard-OLE, w którym bora udział pacjenci po ukończeniu udziału w badaniu rejestracyjnym. W jego ramach, chorzy mogą otrzymać kolejne cykle terapii Kinpeygo. Aktualnie nie zostały opublikowane wyniki tego badania.

Należy zwrócić uwagę, iż wnioskowany program lekowy nie uniemożliwia zastosowania kolejnych linii terapii Kinpeygo, natomiast przedstawione w ramach AKL wnioskodawcy wyniki dotyczą pacjentów stosujących 1 cykl terapii wnioskowaną technologią.

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy ekonomicznej i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Celem analizy ekonomicznej jest „ocena zasadności ekonomicznej (...) finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Kinpeygo (...) w leczeniu pierwotnej nefropatii IgA u osób dorosłych, u których istnieje ryzyko szybkiej progresji choroby rozumianej jako utrzymujący się białkomocz (stosunek stężenia białka do kreatyniny w moczu wynosi $\geq 1,5$ g/g), pomimo zoptymalizowanego leczenia nefroprotekcyjnego tj. maksymalnej tolerowanej lub maksymalnej dozwolonej dawki inhibitora konwertazy angiotensyny (ACEi) lub antagonisty receptora angiotensyny (ARB) przez ≥ 3 miesiące, w ramach programu lekowego”.

Technika analityczna i porównane interwencje

W ramach AE wnioskodawcy przeprowadzono porównanie:

- analiza użyteczności kosztów (CUA): Kinpeygo + SoC vs SoC
- analiza użyteczności kosztów (CUA): Kinpeygo + SoC vs SoC + schemat Pozzi (GSK ogólnoustrojowe)

Kinpeygo w dawce zgodnej z ChPL: 16 mg/d (4 kaps./d) przez okres 9 miesięcy oraz 8 mg/d (2 kaps./d) przez dodatkowe 2 tygodnie. Dodatkowa wskazana w ChPL redukcja dawki, do 4 mg/d (1 kaps./d) przez dodatkowe 2 tygodnie, została uwzględniona w ramach analizy wrażliwości.

Skład SoC został ustalony na podstawie interwencji stosowanych w ramach badania NeflgArd Nef-301 i obejmowała: inhibitory konwertazy angiotensyny i/lub antagoniści receptora angiotensyny II oraz modyfikację stylu życia i profilaktykę wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych (m.in. statyny). Do SoC włączono również dapagliflozynę (u pacjentów z eGFR < 60 ml/min./1,73 m²).

W ramach schematu Pozzi uwzględniono stosowanie 6 miesięcznej terapii metyloprednizolem w dawce 1 g/d przez trzy dni miesiąca: 1, 3 i 5 oraz prednizolonu doustnie w dawce 0,5 mg na kg m.c. co drugi dzień.

Perspektywa i horyzont czasowy

Analiza została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej (pacjent + NFZ). Obie perspektywy są tożsame – nie wykazano istotnego wpływu dopłat pacjentów na wyniki oszacowań (parametr testowany w ramach analizy wrażliwości).

Przyjęto dożywotni horyzont czasowy (57,6 lat).

Wyniki AE przedstawiono w dwóch wariantach: z uwzględnieniem i z pominięciem proponowanego porozumienia podziału ryzyka (ang. Risk Sharing Scheme; RSS) dla wnioskowanej technologii.

Model analizy

W AE wnioskodawcy wykorzystano model brytyjski, zaadaptowany do warunków polskich poprzez przystosowanie raportowania wyników do wymogów obowiązujących w Polsce oraz uwzględnienie danych kosztowych i założeń modelowania odzwierciedlających warunki polskie (np. wysokość stóp dyskontowych, koszty jednostkowe leków).

Jest to model kohortowy, w którym modelowanie odbywa się na podstawie przejść pacjentów między poszczególnymi stadiami: przewlekłej niewydolności nerek (CKD 1-5), terapii schyłkowej niewydolności nerek (dializy, przeszczep nerki) oraz zgonu (stan absorbujący, można do niego przejść z każdego uwzględnionego w modelu stadium). Dla stadiów CKD 1-4 uwzględniono możliwość progresji i regresji. U pacjentów z CKD 5 poprawa stanu zdrowia mogła nastąpić jedynie po transplantacji nerki. Modelowanie było przeprowadzone na podstawie raportowanych zmian eGFR.

W modelu uwzględniono korektę połowy cyklu.

W ramach AE uwzględniono względną intensywność dawki (ang. Relative Dose Intensity, RDI) dla Kinpeygo z badania NeflgArd Nef-301 (95,73%).

W AE wnioskodawcy uwzględniono możliwość ponownego rozpoczęcia leczenia wnioskowaną technologią.

„Średni okres pomiędzy kursami leczenia został określony na poziomie średniego okresu obserwacji pacjentów włączonych do badań klinicznych dla wnioskowanej technologii (okres między zakończeniem leczenia w badaniu NeflgArd Nef-301 a włączeniem do badania NeflgArd-OLE) –

Poniżej przedstawiono strukturę modelu AE wnioskodawcy.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

Podstawowym źródłem danych klinicznych uwzględnionych w AE wnioskodawcy były badania NeflgArd Nef-301 (dla Kinpeygo i SoC) oraz STOP-IgAN (dla GKS ogólnoustrojowych). Jeżeli było to możliwe, w modelu uwzględniono dane dla populacji z UPCr $\geq 1,5$ g/g (badanie NeflgArd Nef-301). Brakujące dane uzupełniono na podstawie informacji z brytyjskiego rejestru *The National Registry of Rare Kidney Diseases* (RaDaR) oraz meta-analizy *Inker 2019*.

W modelu uwzględniono występowanie zdarzeń niepożądanych:

- wszystkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, występujące u co najmniej 4% pacjentów w dowolnej grupie badania NeflgArd Nef-301 (pełna populacja badania);
- związane z leczeniem ciężkie zdarzenia niepożądane, które wystąpiły u więcej niż jednego pacjenta w dowolnej grupie badania NeflgArd Nef-301 (pełna populacja badania);
- raportowane dla kortykosteroidów (STOP-IgAN).

Użyteczności stanów zdrowia

W podstawowym wariantcie AE wnioskodawcy uwzględniono wartości użyteczności poszczególnych stanów zdrowia na podstawie danych z publikacji Cooper 2020 – przeglądu systematycznego dotyczącego użyteczności stanów zdrowia: w poszczególnych stadiach przewlekłej choroby nerek, leczenia nerkozastępczego oraz powikłań terapii. W publikacji uwzględniono badania dla różnych jednostek chorobowych, które powodują zaburzenia nerek.

Wartości spadku użyteczności, związanych z wystąpieniem poszczególnych zdarzeń niepożądanych przyjęto na podstawie danych z raportu NICE dla dapagliflozyny stosowanej w terapii przewlekłej choroby nerek.

Wartości spadku użyteczności, związanych ze starzeniem się pacjentów uwzględniono na podstawie danych dla populacji polskiej – publikacja Golicki 2015.

Uwzględnione koszty

W AE wnioskodawcy uwzględniono następujące kategorie kosztów:

- koszty wnioskowanej technologii i komparatorów - szczegółowy wykaz świadczeń przedstawiono w tabeli 15 AE wnioskodawcy;
- koszty świadczeń zdrowotnych, wykorzystywanych w terapii pacjentów z populacji docelowej – szczegółowy wykaz świadczeń przedstawiono w tabeli 14 AE wnioskodawcy;
- koszt leczenia zdarzeń niepożądanych.

W ramach wyceny punktów rozliczeniowych, uwzględnionych w trakcie oszacowań kosztów poszczególnych świadczeń, przyjęto następujące wartości:

- 1,64 PLN/pkt za świadczenia w programie lekowym (na poziomie kosztu punktu w programie leczenia raka nerki);
- 1,72 PLN/pkt za świadczenia z AOS (zakres nefrologii, 02.1130.001.02);
- 1,41 PLN/pkt za świadczenia dializoterapii (11.4132.002.12);
- 1,65 PLN/pkt za świadczenia szpitalne (zgodnie z kosztem punktu świadczeń: 03.4130.030.02 lub 03.4130.080.02 lub 03.4130.130.02).

Koszty Kinpeygo przyjęto na podstawie danych wnioskodawcy.

Koszt pozostałych leków oszacowano na podstawie aktualnej listy refundacyjnej (wariant bez RSS) oraz danych rozliczeniowych NFZ (wariant z RSS).

Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych określono przy założeniu, że każde uwzględnione w opracowaniu zdarzenie niepożądane będzie wymagało hospitalizacji w ramach osobnych świadczeń, niezwiązanych z realizacją programu lekowego.

Dyskontowanie

W wariantcie podstawowym przyjęto stopy dyskontowe: 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych, natomiast w ramach analizy wrażliwości – 0% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych oraz dwukrotnie wyższych niż w analizie podstawowej.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Kinpeygo + SoC vs. SoC

Tabela 35. Wyniki analizy podstawowej Kinpeygo + SoC vs. SoC

| Parametr | Perspektywa NFZ | | | |
|------------------------------|-----------------|----------|----------------|----------|
| | Wariant bez RSS | | Wariant z RSS | |
| | Kinpeygo + SoC | SoC | Kinpeygo + SoC | SoC |
| Koszt Kinpeygo [tyś zł] | ████████ | █ | ████████ | █ |
| Koszt SoC [tyś zł] | ████████ | ████████ | ████████ | ████████ |
| Koszt całkowity [tyś zł] | ████████ | ████████ | ████████ | ████████ |
| Koszt inkrementalny [tyś zł] | 246,03 | | ████████ | |
| Efekt [QALY] | 9,006 | 8,634 | 9,006 | 8,634 |
| Efekt inkrementalny [QALY] | 0,372 | | 0,372 | |
| ICUR [tyś zł/QALY] | 661,72 | | ████████ | |

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie Kinpeygo + SoC w miejsce SoC jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla porównania Kinpeygo + SoC vs SoC wyniósł 661 tyś zł bez RSS i ██████████ z RSS. Wartości te znajdują się powyżej progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji.

Kinpeygo + SoC vs. schemat Pozzi (GSK ogólnoustrojowe) + SoC

Tabela 36. Wyniki analizy podstawowej Kinpeygo + SoC vs. GKS + SoC

| Parametr | Perspektywa NFZ | | | |
|------------------------------|-----------------|-----------|----------------|-----------|
| | Wariant bez RSS | | Wariant z RSS | |
| | Kinpeygo + SoC | GKS + SoC | Kinpeygo + SoC | GKS + SoC |
| Koszt Kinpeygo [tyś zł] | | | | |
| Koszt SoC [tyś zł] | | | | |
| Koszt GKS [tyś zł] | | | | |
| Koszt całkowity [tyś zł] | | | | |
| Koszt inkrementalny [tyś zł] | 238,65 | | | |
| Efekt [QALY] | 9,006 | 8,652 | 9,006 | 8,652 |
| Efekt inkrementalny [QALY] | 0,354 | | 0,354 | |
| ICUR [tyś zł/QALY] | 673,84 | | | |

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie Kinpeygo + SoC w miejsce GKS + SoC jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla porównania Kinpeygo + SoC vs GKS + SoC wyniósł 674 tyś zł bez RSS i z RSS. Wartości te znajdują się powyżej progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji.

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu², o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy o refundacji, wynosi:

- dla porównania Kinpeygo + SoC vs. SoC:
 - bez RSS;
 - z RSS;
- dla porównania Kinpeygo + SoC vs. GKS + SoC:
 - bez RSS;
 - z RSS.

W związku z odnalezieniem w ramach AKL badania RCT w którym wykazano IS przewagę terapii skojarzonej Kinpeygo SoC względem SoC, w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.**

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Deterministyczna analiza wrażliwości

W ramach deterministycznej analizy wrażliwości uwzględniono 78 scenariuszy, w ramach których testowano alternatywne wartości parametrów, należących do grona niepewnych. Poniżej przedstawiono diagramy tornado dla wartości inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności dla wariantów z RSS. Przerwaną, czerwoną linią oznaczono próg opłacalności na poziomie 190 380 PLN za dodatkowy rok życia skorygowany o jakość.

² 190 380 zł

Kinpeygo + SoC vs. SoC



Rysunek 3. Wykres tornado deterministycznej analizy wrażliwości z RSS: Kinpeygo + SoC vs. SoC

Kinpeygo + SoC vs. GKS + SoC



Rysunek 4. Wykres tornado deterministycznej analizy wrażliwości z RSS: Kinpeygo + SoC vs. GKS + SoC



[Redacted text block]

Probabilistyczna analiza wrażliwości

W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości przeprowadzono 1000 symulacji. W przypadku parametru, którego wartość jest obustronnie ograniczona (np. prawdopodobieństwo od 0% do 100%) uwzględniono rozkład beta; w przypadku parametrów przyjmujących wartości niemniejsze od 0 (np. koszty) uwzględniono rozkład gamma; dla pozostałych parametrów uwzględniono rozkład normalny lub log-normalny, w zależności od symetryczności dostępnych danych na temat 95% CI lub zakresu wartości danego parametru.

Poniżej przedstawiono wyniki dla wartości inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności dla wariantów z RSS.

Kinpeygo + SoC vs. SoC i vs. GKS + SoC



Rysunek 5. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości. Wariant z RSS.

[Redacted text block]

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 37. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

| Parametr | Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd) | Komentarz oceniającego |
|--|----------------------------|--|
| Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)? | Tak | - |
| Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem? | Tak | - |
| Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem? | Tak | - |
| Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem? | Tak | - |
| Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności? | Tak | - |
| Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego? | Tak | Uwzględniono perspektywę płatnika publicznego oraz wspólną. Ich wyniki są tożsame. |
| Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny? | Tak | - |
| Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy? | Tak | Horyzont dożywotni (57,6 lat) |
| Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy? | Tak | - |
| Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych? | Tak | Zgodnie z wytycznymi AOTMiT. |
| Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo? | Tak | Uwzględniono dane z przeglądu systematycznego dla użyteczności stanów zdrowia w poszczególnych stadiach CKD - <i>Cooper 2020</i> |
| Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia? | Tak | - |
| Czy przeprowadzono analizy wrażliwości? | Tak | Przeprowadzono deterministyczną (78 scenariuszy) i probabilistyczną analizę wrażliwości |

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Ograniczenia analizy ekonomicznej według wnioskodawcy (wg rozdz. 5 AE)

Do podstawowych ograniczeń analizy zaliczono:

- ograniczoną dostępność dowodów naukowych najwyższej wiarygodności, które potwierdzają skuteczność wnioskowanej technologii w kolejnych kursach leczenia;
- brak wiarygodnych danych klinicznych pozwalających ocenić skuteczność kortykosteroidów ogólnoustrojowych stosowanych u niektórych pacjentów w Polsce (m.in. brak możliwości przeprowadzenia w pełni wiarygodnego porównania pośredniego);
- ograniczoną liczbę danych dotyczących pacjentów z IgAN umożliwiającą wiarygodne modelowanie (wagi użyteczności pacjentów z IgAN, koszt analizowanych stanów klinicznych).

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- brak badań RWD dotyczących oceny skuteczności ocenianej technologii medycznej.
- brak długookresowych danych klinicznych, dotyczących utrzymywania się efektu zdrowotnego ocenianej technologii medycznej.

Założenia i struktura modelu

W ramach AE wnioskodawcy przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności i jako uzasadnienie wskazano wyniki AKL, w ramach której wykazano IS różnice na korzyść Kinpeygo + SoC względem refundowanego komparatora (SoC).

Jako komparatory uwzględniono technologie zgodne z wynikami przeglądu rekomendacji klinicznych (SoC obejmujące m.in: inhibitory konwertazy angiotensyny, antagonistów receptora angiotensyny II, flozyny i profilaktykę zdarzeń sercowo-naczyniowych), jak i postępowanie wskazane przez w ankietach przez polskich ekspertów klinicznych (GKS + SoC, schemat Pozzi).

Uwzględniono właściwy horyzont czasowy analizy oraz prawidłowy rodzaj i zakres danych wejściowych do modelu. W przypadku braku dostępu do danych empirycznych, szczegółowo omówiono sposób ich pozyskania/oszacowania i implementacji w modelu. W AE wnioskodawcy przedstawiono właściwe uzasadnienia dla uwzględnienia poszczególnych założeń.

Model zastosowany w AE wnioskodawcy został skonstruowany prawidłowo.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Ekstrakcja danych do modelu wnioskodawcy została przeprowadzona prawidłowo. Po aktualizacji analiz, w modelu korzystano z Obwieszczenia MZ aktualnego na dzień zakończenia prac nad AWA, tj. Obwieszczenia z 17 czerwca 2024 r.

Zdaniem Agencji w ramach modelu AE wnioskodawcy przyjęto prawidłowe założenia i wartości uwzględnionych parametrów. Większość niepewnych parametrów modelu była testowana w ramach przeprowadzonej analizy wrażliwości.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca w analizach wskazuje, iż w celu zapewnienia wiarygodności modelu przeprowadzono walidację wewnętrzną i ocenę konwergencji.

Walidacja wewnętrzna

Wnioskodawca opisuje przeprowadzenie walidacji wewnętrznej poprzez systematyczne testowanie modelu, wprowadzając dozwolone skrajne wartości wejściowe i uzyskując oczekiwane wyniki symulacji. Testowano również powtarzalność wyników przy użyciu równoważnych wartości wejściowych. Nie zidentyfikowano błędów i nie uzyskano nieoczekiwanych wyników – walidację wewnętrzną przeprowadzono z pozytywnym wynikiem.

Do analizy nie załączono raportu z przeprowadzonej walidacji wewnętrznej – w związku z czym opisane działania zostały powtórzone w trakcie prac Agencji nad niniejszą AWA – nie odnaleziono błędów.

W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów w formułach użytych w modelu.

Ocena konwergencji

W ramach wyszukiwania odnaleziono 4 publikacje (3 badania – NICE 2023, Ramjee 2022/2023, Yaghoubi 2023), dotyczące oceny ekonomicznej wnioskowanej technologii. W publikacji brytyjskiego NICE potwierdzono poprawność struktury modelu oryginalnego oraz większości jego założeń. W publikacjach dotyczących USA uwzględniono dane kliniczne dotyczące pełnej populacji badania NeflgArd (UPCR \geq 0,8) oraz wyniki zdrowotne obserwowane w części A badania (do 1 roku obserwacji od momentu włączenia).

W analizie NICE uwzględniono założenia zgodne z modelem załączonym do przedmiotowego wniosku. Oszacowany ICUR dla porównania z SoC wyniósł ██████ GBP/QALY, natomiast dla porównania z GKS ██████ GBP/QALY.

Walidacja zewnętrzna

„Nie zidentyfikowano dokładnych informacji (dotyczących pacjentów z populacji wskazanej we wniosku z Polski) mogących posłużyć do walidacji zewnętrznej wyników niniejszej analizy w warunkach polskich.”

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

5.4. Komentarz Agencji

W ramach AE wnioskodawcy przeprowadzono CUA dla porównania Kinpeygo +SoC vs. SoC oraz Kinpeygo +SoC vs. GKS + SoC. Zdaniem analityków Agencji przeprowadzono prawidłowy typ analizy.

W związku z odnalezieniem w ramach AKL badania RCT w którym wykazano IS przewagę terapii skojarzonej Kinpeygo SoC względem SoC, w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.**

Najważniejsze ograniczenia AE wnioskodawcy obejmują: brak opublikowanych dowodów potwierdzających skuteczność wnioskowanej technologii w kolejnych kursach leczenia, brak badań RWD dotyczących oceny skuteczności praktycznej ocenianej technologii medycznej, brak długookresowych danych klinicznych, dotyczących utrzymywania się efektu zdrowotnego ocenianej technologii medycznej. W związku z powyższym w ramach AE modelowanie długotrwałych efektów terapeutycznych Kinpeygo zostało przeprowadzone w dużej mierze na podstawie arbitralnych założeń wnioskodawcy i obarczone jest dużą niepewnością.

6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Celem AWB wnioskodawcy była jest ocena konsekwencji podjęcia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Kinpeygo (mikronizowany budezonid, 120 kapsułek 4 mg o ukierunkowanym 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/g, w ramach programu lekowego, na wydatki płatnika publicznego.

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego. Jest ona tożsama z perspektywą wspólną – brak istotnych wydatków ze strony świadczeniobiorców.

Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym.

Populacja

Populację docelową 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/g,

Pełna charakterystyka populacji docelowej została określona zapisami wnioskowanego projektu programu lekowego „LECZENIE PACJENTÓW Z PIERWOTNĄ NEFROPATIĄ IgA (ICD-10: N02.8)”.

Kluczowe założenia

W analizie porównano ze sobą scenariusz istniejący ze scenariuszem nowym.

Scenariusz istniejący zakłada brak refundacji produktu leczniczego Kinpeygo w ramach programu lekowego „LECZENIE PACJENTÓW Z PIERWOTNĄ NEFROPATIĄ IgA (ICD-10: N02.8)” w ramach nowej grupy limitowej.

Scenariusz nowy zakłada refundację produktu leczniczego Kinpeygo w ramach programu lekowego „LECZENIE PACJENTÓW Z PIERWOTNĄ NEFROPATIĄ IgA (ICD-10: N02.8)”, w ramach nowej grupy limitowej. Założono, że finansowanie produktu leczniczego Kinpeygo ze środków publicznych spowoduje stosowanie jej razem z aktualnie stosowaną terapią SoC, stanowiącą aktualną praktykę kliniczną u pacjentów z populacji docelowej.

Wariant minimalny i maksymalny analizy przyjęto na podstawie przyjęcia alternatywnych założeń dotyczących liczebności populacji docelowej, uwzględniając skrajne założenia i wartości z zakresu niepewności parametrów dotyczących liczebności analizowanej populacji, generujące odpowiednio: minimalne i maksymalne wydatki z budżetu.

W ramach AWB uwzględniono względną intensywność dawki (ang. Relative Dose Intensity, RDI) dla Kinpeygo z badania NeflgArd Nef-301 (95,73%).

W AWB wnioskodawcy uwzględniono możliwość ponownego rozpoczęcia leczenia wnioskowaną technologią. Uwzględniono dwa kursy leczenia

o

W AWB przyjęto równomierne włączanie pacjenta do programu lekowego w roku.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Oszacowanie liczebności populacji docelowej pacjentów przeprowadzono przy uwzględnieniu:

- liczebności populacji generalnej Polski na dzień 31.12.2022 (37 766 300);

[Redacted text block]

- oszacowań AOTMiT w zakresie liczby pacjentów mogących co roku rozpocząć leczenie wnioskowaną technologią (80 pacjentów rocznie, od 57 do 285);

[Redacted text block]

- zakładanego okresu trwania choroby od momentu diagnozy IgAN w Polsce (31 lat; parametr wykorzystany do oceny wskaźników chorobowości na podstawie danych zapadalności);
- wyników badania epidemiologicznego dotyczącego chorych na IgAN w Polsce – Perkowska-Ptasińska 2017, oceniającego wyniki 9 394 biopsji nerek w Polsce przeprowadzonych w latach 2009 – 2014 w zakresie:
 - wskaźnika przeprowadzenia biopsji w 2019 roku (44 na mln osób);
 - odsetka biopsji w populacji pediatrycznej (20,6%);
 - odsetka ponownych biopsji (10,1%);
 - odsetka diagnozy IgAN wśród biopsji nerek u osób dorosłych (20,0%);
 - określonego na podstawie tych danych: odsetka dorosłych pacjentów z IgAN z wynikami biopsji potwierdzającymi chorobę przeprowadzonej w ciągu ostatnich 3 lat (10,8% wszystkich zdiagnozowanych);

[Redacted text block]

W podstawowym wariantcie AWB zachorowalność [redacted] i chorobowość [redacted] ustalono na podstawie danych z badania Perkowska-Ptasińska 2017 oraz GUS. Odsetek pacjentów z ryzykiem szybkiej progresji i UPCR $\geq 1,5$ g/g ustalono na podstawie informacji [redacted]. Oszacowane wartości powyższych parametrów są zbliżone do wartości wskazanych w innych źródłach.

Na podstawie powyższych założeń oszacowano, iż w Polsce żyje [redacted] pacjentów w stanie klinicznym określonym we wniosku.

Docelowe wykorzystanie wnioskowanej technologii określano na podstawie [redacted]. Dodatkowo założono, iż pacjenci będą stopniowo wchodzić do PL.

Koszty

W BIA wnioskodawcy uwzględniono następujące koszty różniące:

- koszty wnioskowanej technologii i komparatorów - szczegółowy wykaz świadczeń przedstawiono w tabeli 15 AE wnioskodawcy;
- koszty świadczeń zdrowotnych, wykorzystywanych w terapii pacjentów z populacji docelowej - szczegółowy wykaz świadczeń przedstawiono w tabeli 14 AE wnioskodawcy;
- koszt leczenia zdarzeń niepożądanych.

Poszczególne kategorie kosztowe zostały przedstawione w rozdziale 5.1.2 niniejszego opracowania oraz w analizie AE Wnioskodawcy.

Udziały w rynku

Wnioskowana technologia medyczna będzie stosowana jako dodatkowy element aktualnie refundowanego leczenia pacjentów. Zgodnie z [redacted].

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 38. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

| Populacja | I rok (min. – maks.) | II rok (min. – maks.) |
|--|----------------------|-----------------------|
| Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku | [redacted] | [redacted] |
| Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana | [redacted] | [redacted] |
| Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym | [redacted] | [redacted] |

Tabela 39. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy

| Wariant | Perspektywa NFZ (bez RSS) | | Perspektywa NFZ (z RSS) | |
|------------------------------|---------------------------|-----------------|-------------------------|-----------------|
| | I rok [mln zł] | II rok [mln zł] | I rok [mln zł] | II rok [mln zł] |
| Scenariusz istniejący | | | | |
| minimalny | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| prawdopodobny | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| maksymalny | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| Scenariusz nowy | | | | |
| minimalny | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| prawdopodobny | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| maksymalny | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |

| Koszty Kinpeygo | | | | |
|----------------------|-------|--------|--|--|
| minimalny | | | | |
| prawdopodobny | | | | |
| maksymalny | | | | |
| Koszty inkrementalne | | | | |
| minimalny | 11,94 | 53,62 | | |
| prawdopodobny | 23,13 | 80,74 | | |
| maksymalny | 47,40 | 118,10 | | |

Wyniki AWB wnioskodawcy wskazują, iż finansowanie wnioskowanej technologii ze środków publicznych będzie związane z wzrostem całkowitych wydatków płatnika publicznego na świadczenia medyczne gwarantowane pacjentom z analizowanej populacji, wynoszącym:

- przy pominięciu RSS:
 - 23 130 771 PLN (maksymalny zakres: 11 942 712 PLN – 47 395 755 PLN) w 1. roku;
 - 80 740 932 PLN (maksymalny zakres: 53 617 304 PLN – 118 097 140 PLN) w 2. roku;
- przy uwzględnieniu RSS:

[Redacted]

- [Redacted]

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 40. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

| Parametr | Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd) | Komentarz oceniającego |
|--|----------------------------|--|
| Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione? | Tak | - |
| Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego? | Tak | - |
| Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku? | Tak | - |
| Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione? | Tak | - |
| Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej? | Tak | - |
| Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ? | nd | - |
| Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku? | Nie | We wniosku refundacyjnym wskazano zbyt małą wielkość dostaw względem zużycia wskazanego w scenariuszach AWB wnioskodawcy |

| Parametr | Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd) | Komentarz oceniającego |
|--|----------------------------|---|
| Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji? | Tak | Rozdział 3.1.2.2 |
| Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione? | Tak | Rozdział 3.1.2.2 |
| Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań? | Tak | W ramach AWB przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości dla 95 scenariuszy Rozdział 6.3.2 |

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Ograniczenia analizy wpływu na budżet według wnioskodawcy (wg rozdz. 8 AWB):

W ramach niniejszej analizy część parametrów określono na podstawie wyników modelowania opisanego w Analizie ekonomicznej. Tym samym, niektóre ograniczenia przeprowadzonego modelowania dotyczą również niniejszej analizy wpływu na budżet.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

W związku z przyjęciem 2 letniego horyzontu czasowego BIA, oraz przy uwzględnieniu założenia, iż ponowna terapia Kinpeygo

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

W AWB wnioskodawcy przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości, w ramach której przeprowadzono 95 scenariuszy. Testowano w nich alternatywne założenia modelowania oraz skrajne warianty wartości parametrów wykorzystanych do kalkulacji liczebności populacji docelowej.

Zmiana wyników względem wariantu podstawowego wynosiła od -89% do +105% - największy wpływ miały alternatywne założenia dotyczące liczebności populacji docelowej.

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

7. Uwagi do zapisów programu lekowego

Uwagi przedstawione w opiniach ekspertów klinicznych.

Tabela 41. Uwagi do wnioskowanego programu lekowego, przedstawione przez ekspertów klinicznych

| Część programu | prof. Oktawia Mazanowska Konsultant Wojewódzka w dz. nefrologii | Prof. Ryszard Gellert Konsultant Kliniczny w dz. nefrologii |
|---------------------------|--|--|
| Kryteria kwalifikacji | <i>Ze względu na to, że terapia powinna być dobrze tolerowana, z niewielką ilością działań niepożądanych, że w kwalifikacji powinien być wprowadzony niższy próg szacowanego białkomoczu dobowego UPCR >1 g/g, a nawet niższy 0,5 g/g ponieważ choroba dotyczy najczęściej młodych, aktywnych zawodowo osób z dużym ryzykiem progresji PChN</i> | - |
| Czas leczenia w programie | - | Zakończenie leczenia wydłuża okres stosowania leku ponad 9 miesięcy, co należy uwzględnić w opisie |

8. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania Kinpeygo (budezonid) we wskazaniu: leczenie pierwotnej nefropatii IgA, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

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

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 7.08.2024 przy zastosowaniu słowa kluczowego Kinpeygo. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 1 rekomendację pozytywną (NICE 2023). Wskazano w niej rekomendowane warunki objęcia refundacją. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 42. Rekomendacje refundacyjne dla Kinpeygo (budezonid)

| Organizacja, rok | Wskazanie | Treść i uzasadnienie |
|--|--------------------------|--|
| NICE 2023 (Wielka Brytania) | Pierwotna nefropatia IgA | Pozytywna rekomendacja 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: <ul style="list-style-type: none"> • 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; • lek zostanie udostępniony zgodnie z zapisami uzgodnionego RSS. |
| AWMSG 2022 (Walia) | Pierwotna nefropatia IgA | Odstąpiono od oceny ze względu na prowadzenie postępowanie przez NICE |

9. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 43. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

| Państwo | Czy jest refundowany? | Warunki i ograniczenia refundacji | Instrumenty dzielenia ryzyka |
|---------------|-----------------------|-----------------------------------|------------------------------|
| Austria | Tak | refundacja warunkowa | Nie dotyczy |
| Belgia | Nie | Nie dotyczy | Nie dotyczy |
| Bułgaria | Nie | Nie dotyczy | Nie dotyczy |
| Chorwacja | Tak | całkowita refundacja szpitalna | Nie dotyczy |
| Cypr | Nie | Nie dotyczy | Nie dotyczy |
| Czechy | Nie | Nie dotyczy | Nie dotyczy |
| Dania | Nie | Nie dotyczy | Nie dotyczy |
| Estonia | Nie | Nie dotyczy | Nie dotyczy |
| Finlandia | Nie | Nie dotyczy | Nie dotyczy |
| Francja | Nie | Nie dotyczy | Nie dotyczy |
| Grecja | Nie | Nie dotyczy | Nie dotyczy |
| Hiszpania | Nie | Nie dotyczy | Nie dotyczy |
| Holandia | Nie | Nie dotyczy | Nie dotyczy |
| Irlandia | Nie | Nie dotyczy | Nie dotyczy |
| Islandia | Nie | Nie dotyczy | Nie dotyczy |
| Liechtenstein | Nie | Nie dotyczy | Nie dotyczy |
| Litwa | Nie | Nie dotyczy | Nie dotyczy |
| Luksemburg | Nie | Nie dotyczy | Nie dotyczy |
| Łotwa | Nie | Nie dotyczy | Nie dotyczy |
| Malta | Nie | Nie dotyczy | Nie dotyczy |
| Niemcy | Tak | refundacja całkowita | Nie dotyczy |
| Norwegia | Nie | Nie dotyczy | Nie dotyczy |
| Portugalia | Nie | Nie dotyczy | Nie dotyczy |
| Rumunia | Nie | Nie dotyczy | Nie dotyczy |
| Słowacja | Nie | Nie dotyczy | Nie dotyczy |
| Słowenia | Nie | Nie dotyczy | Nie dotyczy |
| Szwajcaria | Nie | Nie dotyczy | Nie dotyczy |
| Szwecja | Nie | Nie dotyczy | Nie dotyczy |
| Węgry | Nie | Nie dotyczy | Nie dotyczy |
| Włochy | Nie | Nie dotyczy | Nie dotyczy |

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Kinpeygo jest finansowany w 3 krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych). W żadnym z krajów nie są stosowane są instrumenty podziału ryzyka. Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

10. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 05.06.2024 r., znak PLR.4500.991.2024.11.ELA, Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2024 r. poz. 930 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Kinpeygo, Budesonidum, kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde, 4 mg, 120 szt., GTIN: 04011548044179

we wskazaniu: „Leczenie pacjentów z pierwotną nefropatią IgA (ICD-10: N02.8)”

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 05.07.2024, znak OT.423.1.39.2024.3.KP. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 29.07.2024 pismem znak OT.423.1.39.2024.10 z dnia 29.07.2024

Problem zdrowotny

ICD-10: N02.8 - Nawracający i uporczywy krwimocz (inne)

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

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

Postawienie diagnozy wymaga przeprowadzenia badania histopatologicznego nerki.

Alternatywne technologie medyczne

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, zapobieganie lub opóźnianie dializy i /lub poprawa ryzyka sercowo-naczyniowego. W związku z powyższym podstawowym sposobem leczenia są: inhibitory konwertazy angiotensyny (ACEI) lub inhibitory receptora dla angiotensyny II (ARB), flozyny, GKS oraz leki stosowane w ramach profilaktyki wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych.

W warunkach polskich w leczeniu pacjentów z IgAN są stosowane:

Flozyny:

- Dapagliflozyna;

Inhibitory konwertazy angiotensyny (ACEI):

- Ramipryl;
- Lizynopryl;

Antagonisty receptora angiotensyny II (ARB):

- Losartan;
- Telmisartan;
- Walsartan;

Glikokortykosteroidy:

- Hydrokortyzon;
- Prednizon;

Dodatkowo leki stosowane w ramach profilaktyki sercowo-naczyniowej: Inhibitory reduktazy HMG CoA, Pochodne dihidropirydyny, Preparaty hamujące wytwarzanie kwasu moczowego, Witamina D i analogi, Beta-blokery, Inhibitory pompy protonowej, Inne leki przeciwhistaminowe do stosowania ogólnoustrojowego, Antagoniści receptorów alfa-adrenergicznych, Agoniści receptora imidazolinowego, Inne leki modyfikujące gospodarkę lipidową, Tiazydy i tiazydopodobne.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

W ramach AKL wnioskodawcy przedstawiono wyniki badania rejestracyjnego NeflgArd, na podstawie którego przeprowadzono porównanie Kinpeygo + SoC vs. SoC. W jego ramach wykazano IS przewagę wnioskowanej technologii medycznej dla PK obejmujących: UPCR, eGFR, UACR. Dodatkowo przeprowadzono również porównanie pośrednie względem terapii systemowymi GKS – wykazano brak IS różnic dla UPCR i eGFR.

Wykazano IS obniżenie tempa pogorszenia wartości eGFR w populacji pacjentów z IgAN z wyjściowym UPCR $\geq 1,5$ g/g stosujących budezonid, w porównaniu do pacjentów przyjmujących placebo, zarówno po 9

Wnioski AKL wnioskodawcy są zgodne wnioskami przedstawionymi w opublikowanych przeglądach systematycznych: budezonid o zmodyfikowanym uwalnianiu stosowanym w dawce 16 mg/dzień może opóźnić postęp nefropatii IgA, może zmniejszać białkomocz i stabilizować czynność nerek, przy jednocześnie dobrym profilu bezpieczeństwa.

Podstawowym ograniczeniem AKL wnioskodawcy jest brak badań w których oceniano by wpływ Kinpeygo na twarde punkty końcowe (m.in.: OS, PFS). Wynika to z charakteru jednostki chorobowej, w której rozwój choroby jest długotrwały – krańcowa niewydolność nerek rozwija się po kilkunastu latach. Dodatkowo, w związku z niedawną rejestracją Kinpeygo, nie są również dostępne dane RWD dotyczące oceny skuteczności praktycznej leku. W związku z powyższym, nie jest możliwe wiarygodne wnioskowanie o długotrwałych efektach stosowania Kinpeygo, w tym w szczególności o utrzymywaniu się efektu terapeutycznego.

Analiza bezpieczeństwa

Analiza bezpieczeństwa wykazała częstsze występowanie zdarzeń niepożądanych u pacjentów stosujących Kinpeygo + SoC względem SoC, lecz IS różnice dotyczyły zdarzeń o łagodnym i umiarkowanym nasileniu. Dobry profil bezpieczeństwa został potwierdzony w badaniu RWD Wang 2024, w którym żadne zdarzenia niepożądane budezonidu o zmodyfikowanym uwalnianiu nie zostały zakwalifikowane do jako zdarzenia o wysokim priorytecie klinicznym, natomiast 4 z 19 zakwalifikowano jako zdarzenia o umiarkowanym priorytecie klinicznym: trądzik, nadciśnienie, obrzęk twarzy i zwiększenie masy ciała.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

W ramach AE wnioskodawcy przeprowadzono porównanie:

- analiza użyteczności kosztów (CUA): Kinpeygo + SoC vs SoC
- analiza użyteczności kosztów (CUA): Kinpeygo + SoC vs SoC + schemat Pozzi (GSK ogólnoustrojowe)

Analiza została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej (pacjent + NFZ). Obie perspektywy są tożsame – nie wykazano istotnego wpływu dopłat pacjentów na wyniki oszacowań (parametr testowany w ramach analizy wrażliwości).

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie Kinpeygo + SoC w miejsce SoC jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla porównania Kinpeygo + SoC vs SoC wyniósł 661 tys zł bez RSS i [REDACTED] z RSS. Wartości te znajdują się powyżej progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie Kinpeygo + SoC w miejsce GKS + SoC jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla porównania Kinpeygo + SoC vs GKS + SoC wyniósł 674 tys zł bez RSS i [REDACTED] z RSS. Wartości te znajdują się powyżej progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji.

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości prog³, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy o refundacji, wynosi:

- dla porównania Kinpeygo + SoC vs. SoC:
 - [REDACTED] bez RSS;
 - [REDACTED] z RSS;
- dla porównania Kinpeygo + SoC vs. GKS + SoC:
 - [REDACTED] bez RSS;
 - [REDACTED] z RSS.

[REDACTED]

W związku z odnalezieniem w ramach AKL badania RCT w którym wykazano IS przewagę terapii skojarzonej Kinpeygo SoC względem SoC, w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.**

[REDACTED]

Najważniejsze ograniczenia AE wnioskodawcy obejmują: brak opublikowanych dowodów potwierdzających skuteczność wnioskowanej technologii w kolejnych kursach leczenia, brak badań RWD dotyczących oceny skuteczności praktycznej ocenianej technologii medycznej, brak długookresowych danych klinicznych, dotyczących utrzymywania się efektu zdrowotnego ocenianej technologii medycznej. W związku z powyższym w ramach AE modelowanie długotrwałych efektów terapeutycznych Kinpeygo zostało przeprowadzone w dużej mierze na podstawie arbitralnych założeń wnioskodawcy i obarczone jest dużą niepewnością.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Wyniki AWB wnioskodawcy wskazują, iż finansowanie wnioskowanej technologii ze środków publicznych będzie związane z wzrostem całkowitych wydatków płatnika publicznego na świadczenia medyczne gwarantowane pacjentom z analizowanej populacji, wynoszącym:

- przy pominięciu RSS:
 - 23 130 771 PLN (maksymalny zakres: 11 942 712 PLN – 47 395 755 PLN) w 1. roku;
 - 80 740 932 PLN (maksymalny zakres: 53 617 304 PLN – 118 097 140 PLN) w 2. roku;
- przy uwzględnieniu RSS:
 - [REDACTED]

³ 190 380 zł

W związku z przyjęciem 2 letniego horyzontu czasowego BIA, oraz przy uwzględnieniu założenia, iż ponowna terapia Kinpeygo

Uwagi do zapisów programu lekowego

Uwagi przedstawione w opiniach ekspertów klinicznych:

- prof. Oktawia Mazanowska, Konsultant Wojewódzka w dz. Nefrologii: „Ze względu na to, że terapia powinna być dobrze tolerowana, z niewielką ilością działań niepożądanych, że w kwalifikacji powinien być wprowadzony niższy próg szacowanego białkomoczu dobowego UPCR >1 g/g, a nawet niższy 0,5 g/g ponieważ choroba dotyczy najczęściej młodych, aktywnych zawodowo osób z dużym ryzykiem progresji PChN”
- Prof. Ryszard Gellert, Konsultant Kliniczny w dz. Nefrologii: „Zakończenie leczenia wydłuża okres stosowania leku ponad 9 miesięcy, co należy uwzględnić w opisie”

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 1 rekomendację pozytywną (NICE 2023). Wskazano w niej rekomendowane warunki objęcia refundacją.

11. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji spełniały wszystkie wymagania minimalne określone w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych.

12. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

| | |
|----------------|---|
| Barratt 2023 | Barratt J., Lafayette R., et al, Results from part A of the multi-center, double-blind, randomized, placebo-controlled NeflgArd trial, which evaluated targeted-release formulation of budesonide for the treatment of primary immunoglobulin A nephropathy, <i>Kidney International</i> (2023) 103, 391–402; https://doi.org/10.1016/j.kint.2022.09.017 |
| Barratt 2022 | Barratt J., Lafayette R., et al, Targeted-release formulation of budesonide (Nefecon) for the treatment of primary immunoglobulin A nephropathy: Results from part A of the multi-centre, double-blind, randomised and placebo-controlled NeflgArd trial, supplementary material, 2022 |
| Fellström 2017 | Fellström B. C., Barratt J., et al, Targeted-release budesonide versus placebo in patients with IgA nephropathy (NEFIGAN): a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2b trial, 2017, http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30550-0 |
| Lafayette 2023 | Lafayette R., Kristensen J., et al, Efficacy and safety of a targeted-release formulation of budesonide in patients with primary IgA nephropathy (NeflgArd): 2-year results from a randomised phase 3 trial. <i>Lancet</i> 2023; supplementary appendix, https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)01554-4 |
| Manno 2009 | Manno C., Torres D. D., et al, Randomized controlled clinical trial of corticosteroids plus ACE-inhibitors with long-term follow-up in proteinuric IgA nephropathy, <i>Nephrol Dial Transplant</i> (2009) 24: 3694–3701, doi: 10.1093/ndt/gfp356 |
| Wang 2024 | Wang J., Zhang Z., et al, Exploring Novel Adverse Events of Nefecon, <i>Kidney International Reports</i> (2024), https://doi.org/10.1016/j.ekir.2024.07.006 |

Rekomendacje kliniczne i finansowe

| | |
|------------|---|
| KDIGO 2021 | Kidney Disease: Improving Global Outcomes, Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases, VOL 100, ISSUE 4S, OCTOBER 2021 |
| KDIGO 2021 | Rovin B. H., Adlers S. G., et al., Executive summary of the KDIGO 2021 Guideline for the Management of Glomerular Diseases |
| PTN 2020 | Durlik M., Nefropatia IgA, <i>NEFROL DIAL POL.</i> 2020; 24: 51-56. |
| NICE 2023 | https://www.nice.org.uk/guidance/ta937 |

Pozostałe publikacje

| | |
|---------------|---|
| ChPL Kinpeygo | Charakterystyka Produktu Leczniczego Kinpeygo |
|---------------|---|

13. Załączniki

- Załącznik 1. Analiza problemu decyzyjnego dla leku Kinpeygo stosowanego w leczeniu pierwotnej nefropatii IgA u osób dorosłych, u których istnieje ryzyko szybkiej progresji choroby rozumianej jako utrzymujący się białkomocz (stosunek stężenia białka do kreatyniny w moczu wynosi $\geq 1,5$ g/g) pomimo zoptymalizowanego leczenia nefroprotekcyjnego, [REDACTED], Kraków 2024;
- Załącznik 2. Analiza efektywności klinicznej dla leku Kinpeygo stosowanego w leczeniu pierwotnej nefropatii IgA u osób dorosłych, u których istnieje ryzyko szybkiej progresji choroby rozumianej jako utrzymujący się białkomocz (stosunek stężenia białka do kreatyniny w moczu wynosi $\geq 1,5$ g/g) pomimo zoptymalizowanego leczenia nefroprotekcyjnego, [REDACTED], Kraków 2024;
- Załącznik 3. Analiza ekonomiczna dla leku Kinpeygo stosowanego w leczeniu pierwotnej nefropatii IgA u osób dorosłych, u których istnieje ryzyko szybkiej progresji choroby rozumianej jako utrzymujący się białkomocz (stosunek stężenia białka do kreatyniny w moczu wynosi $\geq 1,5$ g/g) pomimo zoptymalizowanego leczenia nefroprotekcyjnego, [REDACTED], Kraków 2024;
- Załącznik 4. Analiza wpływu na system ochrony dla leku Kinpeygo stosowanego w leczeniu pierwotnej nefropatii IgA u osób dorosłych, u których istnieje ryzyko szybkiej progresji choroby rozumianej jako utrzymujący się białkomocz (stosunek stężenia białka do kreatyniny w moczu wynosi $\geq 1,5$ g/g) pomimo zoptymalizowanego leczenia nefroprotekcyjnego, [REDACTED] Kraków 2024;
- Załącznik 5. Uzupełnienie do raportu HTA dla Kinpeygo zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w piśmie Ministra Zdrowia OT.423.1.39.2024.3.KP;
- Załącznik 6. Uzupełnienie danych klinicznych do raportu HTA dla Kinpeygo zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w piśmie Ministra Zdrowia OT.423.1.39.2024.3.KP;