

VALUTAZIONE DELL'INNOVATIVITA'

CTS, 8-10 novembre 2023

Medicinale: KINPEYGO (budesonide)

Indicazione autorizzata: Kinpeygo è indicato per il trattamento della nefropatia primaria da immunoglobulina A (nefropatia primaria da IgA, IgAN) negli adulti a rischio di rapida progressione della malattia con un rapporto proteine/creatinina nelle urine (UPCR) $\geq 1,5$ g/grammo.

BISOGNO TERAPEUTICO		
MASSIMO	Assenza di opzioni terapeutiche per la specifica indicazione.	O
IMPORTANTE	Presenza di alternative terapeutiche per la specifica indicazione, ma che non producono impatto su esiti clinicamente rilevanti e validati per la patologia in oggetto.	O
MODERATO	Presenza di alternative terapeutiche per la specifica indicazione con impatto valutabile come limitato su esiti riconosciuti come clinicamente rilevanti e/o con un profilo di sicurezza incerto o non del tutto soddisfacente.	X
SCARSO	Presenza di una o più alternative terapeutiche per la specifica indicazione con impatto valutabile come elevato su esiti riconosciuti come clinicamente rilevanti e con un profilo di sicurezza favorevole.	O
ASSENTE	Presenza di alternative terapeutiche per la specifica indicazione in grado di modificare la storia naturale della malattia e con un profilo di sicurezza favorevole.	O
Commento: La nefropatia da immunoglobulina A (IgAN) è una malattia rara che colpisce circa 4 persone su 10.000 nell'UE, generalmente giovani adulti, più frequentemente uomini. Identificata da Berger nel 1968, è la forma più frequente di glomerulonefrite primitiva nel mondo. Il segno distintivo diagnostico è la presenza di depositi mesangiali di IgA alla microscopia a immunofluorescenza, ma la patologia è eterogenea in termini di presentazione clinica, progressione ed esito della malattia renale a lungo termine. Approssimativamente il 20-40% dei soggetti evolve verso l'insufficienza renale terminale (end-stage renal disease, ESRD) con necessità di terapia renale sostitutiva sotto forma di trapianto di rene o dialisi cronica. Esiste inoltre un elevato rischio di comorbidità, soprattutto malattie cardiovascolari. In generale, i pazienti con IgAN hanno una riduzione media dell'aspettativa di vita di 10 anni e un tasso di mortalità circa doppio rispetto alla popolazione generale. Sebbene non ci siano farmaci con specifica indicazione, le Linee Guida internazionali (KDIGO 2021) raccomandano una terapia di supporto che comprende l'utilizzo di inibitori del RAS (ACEi o ARB) in caso di proteinuria >1 g/die e indipendentemente dai livelli di pressione arteriosa. Inoltre, può essere considerato un ciclo di trattamento di 6 mesi ad alte dosi di CCS sistemici (dopo aver valutato il profilo R/B del paziente) e, in alcune situazioni specifiche, immunosoppressori come la ciclofosfamide (ad es. nel caso di IgAN a semilune, rapidamente progressiva). Recentemente è stato ammesso alla rimborsabilità per il trattamento della malattia renale cronica il primo inibitore del SGLT2 (dapagliflozin), con dati di efficacia su esiti clinicamente rilevanti anche nei pazienti con nefropatia da IgA e un buon profilo di sicurezza. Residua, quindi, un bisogno terapeutico moderato.		
VALORE TERAPEUTICO AGGIUNTO		
MASSIMO	Maggiore efficacia dimostrata su esiti clinicamente rilevanti rispetto alle	O

	alternative terapeutiche (qualora disponibili). Il farmaco è in grado di guarire la malattia o comunque di modificarne significativamente la storia naturale.	
IMPORTANTE	Maggiore efficacia dimostrata su esiti clinicamente rilevanti, o capacità di ridurre il rischio di complicazioni invalidanti o potenzialmente fatali, o migliore rapporto rischio/beneficio (R/B) rispetto alle alternative, o capacità di evitare il ricorso a procedure cliniche ad alto rischio. Il farmaco modifica la storia naturale della malattia in una sottopopolazione di pazienti, o rappresenta comunque un vantaggio clinicamente rilevante, ad esempio in termini di qualità della vita e di intervallo libero dalla malattia, rispetto alle alternative terapeutiche disponibili.	O
MODERATO	Maggiore efficacia di entità moderata o dimostrata in alcune sottopopolazioni di pazienti o su esiti surrogati, e con effetti limitati sulla qualità della vita. Per condizioni nelle quali sia ammissibile l'assenza di un comparatore, disponibilità di evidenze suggestive di migliore efficacia clinica e profilo R/B più favorevole rispetto alle alternative terapeutiche disponibili.	X
SCARSO	Maggiore efficacia che, tuttavia, è stata dimostrata su esiti non clinicamente rilevanti oppure risulta di scarsa entità. Vantaggi minori (ad esempio via di somministrazione più favorevole) rispetto alle alternative terapeutiche disponibili.	O
ASSENTE	Assenza di un beneficio clinico aggiuntivo rispetto alle alternative terapeutiche disponibili.	O

Commento: I dati di efficacia e sicurezza di budesonide derivano da 2 studi multicentrici, randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo, condotti su pazienti con IgAN primaria, già sottoposti a terapia massimale con inibitori del sistema renina-angiotensina (RAS). In entrambi gli studi l'endpoint primario ha valutato la riduzione della proteinuria in base al rapporto proteine/creatinina nelle urine (UPCR) a 9 mesi rispetto al basale, con analisi dell'endpoint secondario principale della funzionalità renale basata sulla velocità di filtrazione glomerulare stimata (eGFR) a 9 e 12 mesi.

Lo studio principale è il NeflgARD (o Nef-301), di fase 3, che consiste di due parti: parte A con una fase di trattamento di 9 mesi + 3 mesi di follow-up senza trattamento; parte B, di follow-up osservazionale fino a 2 anni, i cui risultati sono stati recentemente pubblicati (Lancet 2023; 402: 859-70, doi: 10.1016/S0140-6736(23)01554-4). I risultati della parte A sono disponibili per circa 200 pazienti adulti (età mediana 44 anni, range 23-73 anni) con IgAN confermata da biopsia, proteinuria persistente ≥ 1 g/die ed eGFR compreso tra 35 e 90 mL/min/1.73 m² (formula CKD-EPI). La randomizzazione è stata stratificata in base a: proteinuria al basale (<2 g/24 ore o ≥ 2 g/24 ore); eGFR al basale (<60 mL/min/1.73 m² o ≥ 60 mL/min/1.73 m²); regione geografica (Europa, Nord America, Sud America o Asia-Pacifico).

Dopo 9 mesi di trattamento, i soggetti trattati con budesonide 16 mg/die hanno mostrato una riduzione del 27% dell'UPCR statisticamente significativa rispetto al placebo (p=0.0003). L'UPCR è diminuito del 31% dal basale nei pazienti trattati con budesonide e del 5% nei pazienti trattati con placebo. Dopo 3 mesi di follow-up osservazionale senza trattamento, la riduzione a 1 anno dell'UPCR è migliorata fino al 48% rispetto al placebo (p<0.0001). In linea con la valutazione della riduzione della proteinuria, è stata osservata una riduzione del rapporto albumina/creatinina nelle urine (UACR) del 31% a 9 mesi (p=0.0005) e del 54% a 12 mesi (p<0.0001) rispetto al placebo. Come endpoint secondario, budesonide ha mantenuto sostanzialmente stabile la funzionalità renale durante i 9 mesi di trattamento (variazione eGFR dal basale: 0%, -0.17 mL/min/1.73 m²), mentre i pazienti che hanno ricevuto il placebo hanno registrato un peggioramento del 7% (-4.04 mL/min/1.73 m²) (p=0.0014). Questo effetto è continuato anche nei 3 mesi successivi senza trattamento, con un beneficio sull'eGFR a 12 mesi di budesonide vs placebo del 7% (p=0.0106), corrispondente a 3.56 mL/min/1.73 m². L'analisi di supporto della pendenza totale dell'eGFR a 1 anno ha mostrato un miglioramento di 3.37 mL/min/1.73 m² per anno con budesonide vs placebo (budesonide -1.26

mL/min/1.73 m² vs placebo -4.63 mL/min/1.73 m²; p=0.0111). Tale risultato non è considerato clinicamente rilevante.

Quando sono stati considerati i pazienti con proteinuria al basale più elevata rispetto alla popolazione complessiva, l'effetto di budesonide sulla stabilizzazione del tasso di perdita della funzionalità renale è risultato maggiore. Nei pazienti con l'UPCR al basale ≥ 1.5 g/grammo (n=71), la riduzione dell'UPCR con budesonide è stata del 35% a 9 mesi (p=0.0003) e del 46% a 12 mesi (p=0.0002). A 9 mesi, la funzione renale si è ridotta di poco nei pazienti che hanno ricevuto budesonide (eGFR rispetto al basale: -2%, -0.88 mL/min/1.73 m²), mentre nei pazienti che hanno ricevuto il placebo si è avuto un peggioramento del 16% (-8.49 mL/min/1.73 m²), con una differenza assoluta di 7.61 mL/min/1.73 m² tra i due trattamenti (p=0.0003). Il beneficio di budesonide è continuato anche nei 3 mesi di follow-up senza trattamento (differenza assoluta: 8.98 mL/min/1.73 m²). Un'analisi di supporto della pendenza totale dell'eGFR a 1 anno per questo sottogruppo di pazienti ha mostrato un miglioramento di 7.55 mL/min/1.73 m² per anno con budesonide rispetto al placebo (p=0.0072), corrispondente a -2.61 mL/min/1.73 m² all'anno nel gruppo budesonide e -10.16 mL/min/1.73 m² nel gruppo placebo. Sulla base di questi dati per i pazienti con UPCR ≥ 1.5 g/g (un sottogruppo pre-specificato, a maggior rischio di rapida progressione di malattia) con evidenza di un'efficacia maggiore in termini di rallentamento del declino di eGFR, l'indicazione autorizzata è stata limitata rispetto alla richiesta originale ai pazienti con livelli più elevati di UPCR al basale.

L'endpoint primario della Parte B è la variazione dell'eGFR calcolata come media ponderata nel tempo del valore di eGFR osservato in ciascun punto temporale nell'arco di 2 anni. È stata anche eseguita un'analisi di supporto della pendenza dell'eGFR a 2 anni.

Nel sottogruppo di pazienti con UPCR ≥ 1.5 g/g (ai quali è stata limitata da EMA l'indicazione di Kinpeygo), il beneficio dimostrato a 9 e 12 mesi sulla progressione della malattia renale si è mantenuto anche nelle valutazioni successive con una differenza nella variazione assoluta di eGFR rispetto al basale per budesonide vs placebo di 6.61 mL/min/1.73 m² e un miglioramento della pendenza di 3.83 mL/min/1.73 m² all'anno, corrispondente a una pendenza dell'eGFR di -5.05 mL/min/1.73 m² all'anno con budesonide e a -8.88 mL/min/1.73 m² all'anno con placebo.

Lo studio di supporto di fase 2b ha un disegno di studio simile al principale ed è stato condotto su un totale di 153 pazienti randomizzati che hanno ricevuto budesonide 16 mg, budesonide 8 mg o placebo una volta al giorno per 9 mesi. Complessivamente, i dati hanno dimostrato che budesonide 16 mg/die fornisce una migliore efficacia di budesonide 8 mg/die rispetto al placebo in tutti i parametri di funzionalità renale valutati sia a 9 che a 12 mesi, con un profilo di sicurezza accettabile. Pertanto, la dose giornaliera da 16 mg è stata selezionata per il successivo studio di fase 3. I dati dello studio supportivo sono stati utilizzati dal CHMP con lo studio principale in una pooled analysis per una stima più precisa dell'efficacia. L'analisi completa ha riguardato 145 pazienti trattati con budesonide 16 mg e 152 pazienti con placebo e ha confermato quanto osservato nello studio principale.

Il profilo di sicurezza di budesonide nella nefropatia da IgA è in linea con quello noto per altri medicinali a base di budesonide già approvati in altre indicazioni. Nei due studi registrativi, le reazioni avverse al farmaco più comuni sono state principalmente di gravità lieve o moderata e reversibili.

Dapagliflozin, in un'analisi pre-specificata dello studio DAPA-CKD, ha dimostrato di migliorare il rischio di progressione della malattia renale cronica nel sottogruppo di pazienti con nefropatia da IgA (n=270) con una riduzione del rischio assoluto del 10.7% per l'endpoint composito primario (declino sostenuto $\geq 50\%$ dell'eGFR, raggiungimento ESRD, morte per cause CV o renali; HR 0.29, IC95% 0.12-0.73, p=0.005).

*A motivo di una efficacia dimostrata su esiti surrogati della funzionalità renale (declino dell'eGFR), in assenza di dati su esiti clinici (ESRD, morte per cause renali o cardiovascolari), il **valore terapeutico aggiunto** di budesonide può essere considerato **moderato**.*

QUALITÀ DELLE PROVE

(Vedi tabella allegata GRADE pro: https://grade.pro.org/)		
ALTA		O
MODERATA		O
BASSA		X
MOLTO BASSA		O
Commento: Nella valutazione GRADE_Pro è stato considerato lo studio registrativo NeflgARD (o Nef-301), di fase 3, multicentrico, randomizzato, controllato verso placebo che ha valutato come esito primario il rapporto UPCR a 9 mesi rispetto al basale. Per l'applicazione di due downgrading per la validità interna dello studio (scelta di esiti non robusti; scelta del placebo come comparatore; durata del follow-up) la qualità delle prove è da considerarsi bassa .		
GIUDIZIO COMPLESSIVO SULL'INNOVATIVITA'		
Al farmaco viene riconosciuta l'innovatività condizionata a fronte di un bisogno terapeutico moderato, un valore terapeutico aggiunto moderato e una qualità delle prove bassa.		

Domanda: Budesonide 16 mg/die rispetto a placebo per la nefropatia primaria da IgA a rischio di rapida progressione

Setting: soggetti adulti con nefropatia primaria da IgA a rischio di rapida progressione della malattia con un rapporto proteine/creatinina nelle urine (UPCR) ≥1.5 g/grammo

Bibliografia: Barratt J, Lafayette R, Kristinsen J et al, NefigArd Trial Investigators. Results from part A of the multi-center, double-blind, randomized, placebo-controlled NefigArd trial, which evaluated targeted-release formulation of budesonide for the treatment of primary immunoglobulin nephropathy. Kidney Int. 2023; 103: 391-402, doi: 10.1016/j.kint.2022.09.017; https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/kinpeygo-epar-public-assessment-report_en.pdf

Certainty assessment							Nº di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
Ne degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	budesonide 16 mg/die	placebo	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		

Rapporto dell'UPCR a 9 mesi rispetto al basale tra i soggetti trattati con budesonide e quelli con placebo (endpoint primario) (valutato con: MMRM)

1 ^a	studi randomizzati	molto serio ^b	non importante	non importante	non importante	nessuno	31	33	-	0 35 (17 maggiore a 48 maggiore)	 Bassa	IMPORTANTE
----------------	--------------------	--------------------------	----------------	----------------	----------------	---------	----	----	---	-------------------------------------	--	------------

Rapporto dell'UPCR a 12 mesi rispetto al basale tra i soggetti trattati con budesonide e quelli con placebo (valutato con: MMRM)

1 ^a	studi randomizzati	molto serio ^b	non importante	non importante	non importante	nessuno	22	22	-	0 46 (26 maggiore a 61 maggiore)	 Bassa	IMPORTANTE
----------------	--------------------	--------------------------	----------------	----------------	----------------	---------	----	----	---	-------------------------------------	--	------------

Variazione assoluta dell'eGFR CKD-EPI a 9 mesi rispetto al basale tra i soggetti trattati con budesonide e quelli con placebo (valutato con: mL/min/1.73 m2)

1 ^a	studi randomizzati	molto serio ^b	non importante	non importante	non importante	nessuno	31	33	-	mean 7.61 maggiore (0 a 0)	 Bassa	IMPORTANTE
----------------	--------------------	--------------------------	----------------	----------------	----------------	---------	----	----	---	--------------------------------	--	------------

Variazione assoluta dell'eGFR CKD-EPI a 12 mesi rispetto al basale tra i soggetti trattati con budesonide e quelli con placebo (valutato con: mL/min/1.73 m2)

1 ^a	studi randomizzati	molto serio ^b	non importante	non importante	non importante	nessuno	22	22	-	mean 8.98 maggiore (0 a 0)	 Bassa	IMPORTANTE
----------------	--------------------	--------------------------	----------------	----------------	----------------	---------	----	----	---	--------------------------------	---	------------

CI: Confidence interval

Spiegazioni

- a. studio pivotale NefigARD (o Nef-301)
b. 1) scelta esiti dello studio non robusti; 2) scelta del placebo come comparatore; 3) durata del follow-up