

**Zusammenfassung zum
Antrag auf Aufnahme
in den gelben Bereich des Erstattungskodex von**

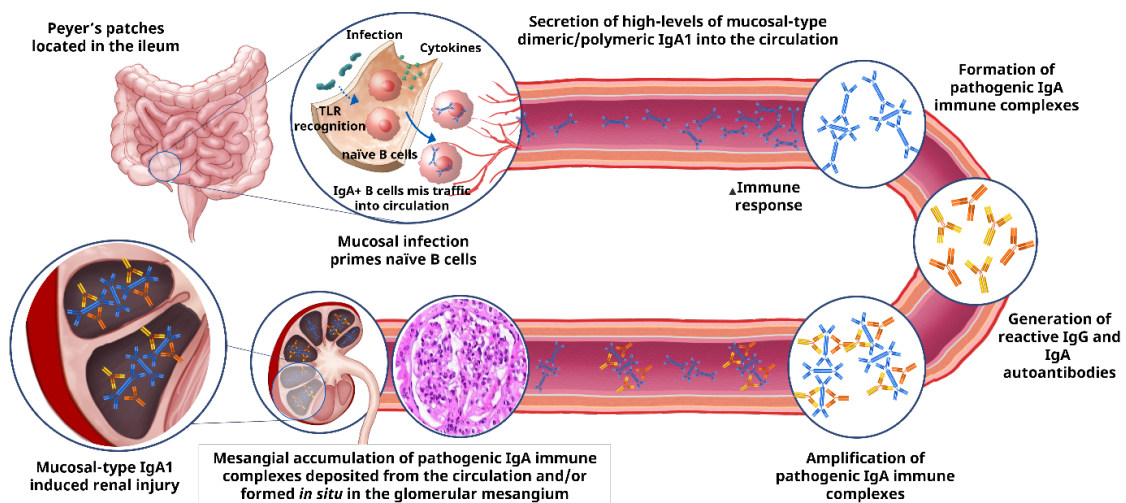
- **Kinpeygo® 4 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung
für erwachsene Patienten mit IgA Nephropathie
mit einem Risiko für eine rasche Krankheitsprogression
und einer Protein/Kreatinin-Ratio im Urin (UPCR) von $\geq 1,5$ g/g**

Krankheitsbild und Epidemiologie

Die IgA Nephropathie (IgAN) ist eine systemische, entzündliche, chronische Nierenerkrankung (CKD). Die Patienten weisen häufig hohe Konzentrationen von gd- (galactose-deficient) IgA-Antikörpern im systemischen Kreislauf und im glomerulären Mesangium auf. Die Pathogenese der IgAN kann durch die "Multi-Hit"-Hypothese (Abbildung 1) beschrieben werden (Boyd et al. 2012):

- Gd-IgAs werden von IgA1-produzierenden Zellen sezerniert, einschließlich der Zellen in den Peyer'schen Flecken im distalen Ileum, einem primären Ort der IgA-Produktion.
- Auto-Antikörper gegen gd-IgAs bilden pathogene IgA-haltige Immunkomplexe, die sich in der Niere ablagern und zu einer glomerulären Schädigung führen.
- Dies führt zu Entzündungen, Fibrose und fortschreitender Schädigung der Niere.
- In einigen Fällen führt die Nierenschädigung zu Nierenversagen.

Abb 1: Pathophysiologie der IgA Nephropathie (IgAN)



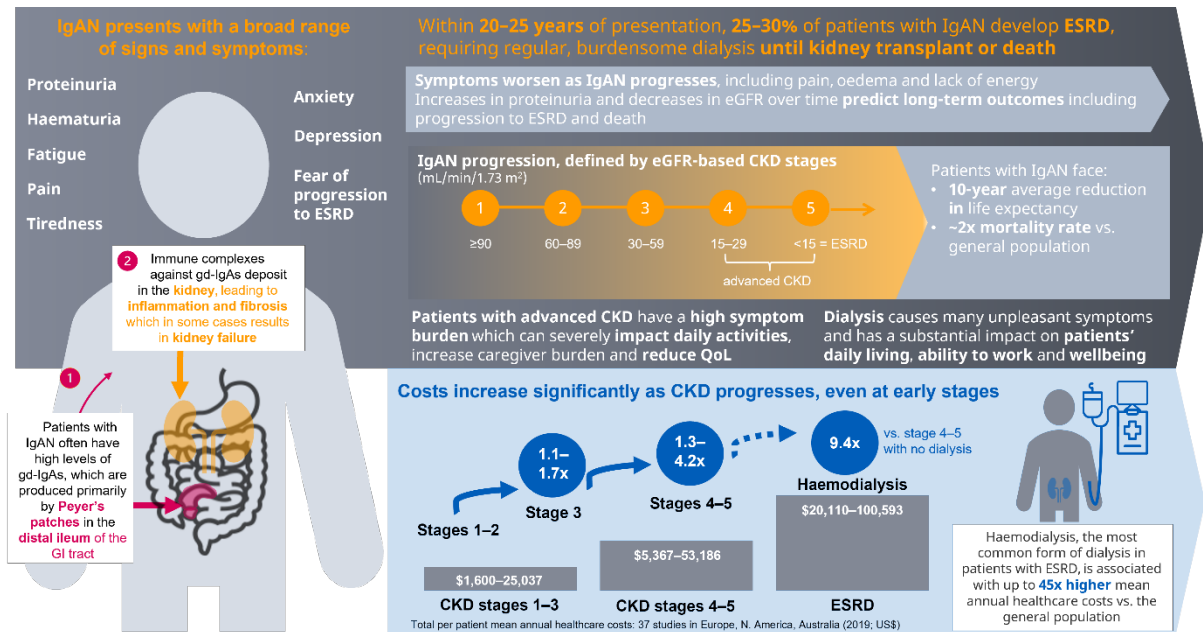
Quelle: STADA Arzneimittel GmbH 2022, data on file

Etwa 25-30% der IgAN-Patienten entwickeln innerhalb von 20-25 Jahren nach Diagnosestellung ein Nierenversagen (KDIGO 2021). Im Europa liegt das durchschnittliche Alter bei Feststellung einer IgAN-Diagnose zwischen 23 bis 52 Jahre (Taing et al. 2018, Ruggajo et al. 2016), demnach können sich Patienten bereits mit 40 Jahren im Stadium der terminalen Niereninsuffizienz (ESRD) befinden. Die Lebenserwartung der Patienten ist im Durchschnitt um 10 Jahre verkürzt (Hastings et al. 2018) und für die Betroffenen besteht ein hohes Komorbiditätsrisiko, einschließlich eines um 86% erhöhten Risikos für zukünftige ischämische Herzerkrankungen (Jarrick et al. 2021). Die wichtigsten Risikofaktoren für das Fortschreiten zur ESRD sind eine erhöhte Proteinurie und eine verringerte geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR), die beide mit einem hohen Risiko für das Fortschreiten zur ESRD sowie einer erhöhten Sterblichkeit verbunden sind (Thompson et al. 2019, Inker et al. 2016, Knoop et al. 2013). Die Verringerung von Proteinurie und die Abnahme des eGFR-Verlustes über einen Zeitraum von 2 bis 3 Jahren werden von der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA 2016b) und der klinischen Leitlinie zur Behandlung von IgAN-Patienten (KDIGO 2021) als Surrogatmarker für die langfristige Prävention von CKD und ESRD anerkannt.

Zu Beginn der Erkrankung leiden IgAN-Patienten unter Symptomen wie Schmerzen, Müdigkeit, Erschöpfung, geringer Ausdauer, Einschränkungen bei körperlichen Aktivitäten sowie psychischen Symptomen wie Depressionen, Ängsten sowie der Furcht eines Fortschreitens ihrer Krankheit zur ESRD (Tyagi et al. 2019). Mit dem Fortschreiten der IgAN nimmt die Symptombelastung zu, die Patienten berichten über Schmerzen, Energielosigkeit, Schläfrigkeit, Ödeme, Mundtrockenheit, Muskelkrämpfe und Appetitlosigkeit (O'Connor et al. 2012). Patienten mit Nierenersatztherapie (RRT) haben eine besonders hohe Symptombelastung, einige Patienten berichten sogar von "schweren" oder "überwältigenden" Symptomen (Lowney et al. 2015).

Die mit der IgAN verbundene fortschreitende CKD ist mit erheblichen Kosten für das Gesundheitssystem verbunden, die mit steigender Krankheitsschwere ansteigen. Die ESRD stellt dabei das teuerste CKD-Stadium dar (Bikbov et al. 2020, Elshahat et al. 2020, Gandjour et al. 2020, Nguyen et al. 2018). Daten aus Schweden zeigen, dass für Patienten des CKD-Stadium 4/5 die durchschnittlichen jährlichen Kosten bereits viermal höher liegen als für Personen aus der Allgemeinbevölkerung (Eriksson et al. 2016). 40% bzw. 22% der mit CKD verbrachten Lebensjahre in Behinderung (YLDs) ließen sich im Jahr 2017 auf das CKD-Stadium 5 bzw. Dialyse zurückführen (Bikbov et al. 2020). Besonders die Hämodialyse ist ein teures Behandlungsverfahren, die größten Kostentreiber stellen dabei Krankenhausaufenthalte, ambulante Pflege, der Krankentransport und Arzneimittelkosten dar (Mohnen et al. 2019, Couillerot-Peyrondet et al. 2017, Beby et al. 2016, Eriksson et al. 2016, Dratwa et al. 2013). Eine Übersicht über die Krankheitslast von IgAN-Patienten und für die Belastung des Gesundheitssystems gibt Abbildung 2.

Abb. 2: Zusammenfassung der Krankheitslast von IgAN-Patienten und für die Belastung des Gesundheitssystems



Quelle: STADA Arzneimittel GmbH 2022, data on file

Eine Behandlung mit Kinpeygo® ist für erwachsene IgAN-Patienten mit einem Risiko für eine rasche Krankheitsprogression, mit einer Protein/Kreatinin-Ratio im Urin (UPCR) von $\geq 1,5$ g/g, indiziert (Fachinformation Kinpeygo® 2022).

Zur Ermittlung der potenziellen Patientenpopulation von Kinpeygo® wurde die Anzahl der erwachsenen Personen in Österreich 2022 aus Daten der Statistik Austria mit 7.427.239 ermittelt (Statistik Austria 2022). Die von Braun et al. (2011) und Zink et al. (2019) bestimmten jährlichen Biopsieraten (63,5-74,0 / 1.000.000 Personen) und berichteten Anteile an IgAN-Neudiagnosen (25,1-29,7% der jährlich durchgeführten Nierenbiopsien) wurden herangezogen, um die Unter- und Obergrenze für die erwachsene IgAN-Population in Österreich zu bestimmen (118-164 inzidente, erwachsene IgAN-Patienten). Retrospektive Daten einer europäischen VALIGA-Kohorte zeigen, dass 86% der Patienten eine leitliniengerechte Behandlung mit einer Renin-Angiotensin-Systemblockade (RASB) erhalten haben (Coppo et al. 2014). Auf Österreich umgelegt ergeben sich somit 101-141 inzidente, erwachsene IgAN-Patienten mit leitliniengerechter Therapie in Österreich. Haider et al. (2014) bestimmte bei 81,2% von neudiagnostizierten IgAN-Patienten in Österreich eine Proteinurie von $\geq 1\text{g}/24\text{h}$. Ab diesem Schwellwert kann laut KDIGO-Leitlinien (KDIGO 2021) von rascher Krankheitsprogression ausgegangen werden. Derselbe Schwellwert wurde auch als Einschlusskriterium der Kinpeygo®-Zulassungsstudien (Barratt et al. 2022, Fellström et al. 2017) verwendet, für Österreich ergeben sich somit 82-115 inzidente, erwachsene IgAN-Patienten mit rascher Krankheitsprogression. Bei 36% dieser Patienten wird eine UPCR $\geq 1,5$ g/g angenommen (gepoolte Daten der NeflgAN- und NeflgArd Phase A-Studien), somit kommen 30-41 inzidente, erwachsene IgAN-Patienten für eine Behandlung mit Kinpeygo® in Frage.

Die Prävalenz der IgAN beläuft sich in Europa nach der gemeinsamen Einschätzung der Calliditas Therapeutics AB und des COMP auf 4 / 10.000 Personen (EMA 2016a). Auf die erwachsene österreichische Bevölkerung im Jahr 2022 (Statistik Austria 2022) geschätzt ergeben sich somit 2.971 erwachsene Personen mit prävalenter IgAN. Gemäß Daten der STOP-IgAN-Studie (Rauen et al. 2020), lässt sich ableiten, dass 16% der prävalenten, erwachsenen IgAN-Patienten innerhalb von 5 Jahren eine ESRD entwickeln. In Österreich würde das 475 erwachsenen IgAN-Patienten mit einem hohen Risiko einer Krankheitsprogression entsprechen. Auch hier wurde angenommen, dass 36% dieser Patienten eine UPCR $\geq 1,5$ g/g aufweisen. Eine Kinpeygo®-Behandlung wäre somit für 171 prävalente, erwachsene IgAN-Patienten indiziert.

Insgesamt lässt sich die potenzielle Patientenpopulation für Kinpeygo® in Österreich im Jahr 2022 somit auf 201 bis 212 Personen einschätzen. Im ersten Jahr der Erstattung wird von 7, im zweiten Jahr von 12 und im dritten Jahr von 18 mit Kinpeygo® behandelten IgAN-Patienten in Österreich ausgegangen.

Informationen zur Arzneispezialität Kinpeygo®

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antidiarrhoika und intestinale Antiphlogistika/Antiinfektiva, Corticosteroide mit lokaler Wirkung, ATC-Code: A07EA06 (SmPC; EPAR)

Wirkmechanismus:

Die intendierte Wirkung von Kinpeygo® besteht in der Suppression der B-Schleimhautzellen, die sich in den Peyer-Plaques im Ileum befinden, sowie in der Hemmung ihrer Proliferation und Differenzierung zu Plasmazellen, die Galactose-defiziente IgA1-Antikörper (Gd-IgA1) bilden. Daher wird erwartet, dass das Auftreten von Gd-IgA1-Antikörpern und die Bildung von Immunkomplexen im systemischen Kreislauf unterdrückt wird, wodurch die nachgelagerten Wirkungen der Ablagerung von Gd-IgA1-haltigen Immunkomplexen im glomerulären Mesangium, die sich als Glomerulonephritis und Verlust der Nierenfunktion manifestieren, verhindert werden (SmPC; EPAR).

Pharmakodynamische Wirkungen:

Bei Kinpeygo® handelt es sich um eine orale Hartkapsel mit modifizierter Freisetzung von Budesonid, die eine verzögerte Kapselauflösung mit einer verlängerten Freisetzung des Wirkstoffs Budesonid im Ileum kombiniert. Eine lokale pharmakologische Wirkung ist zu erwarten, da die Freisetzung von Budesonid auf das Ileum gelenkt wird, wo die Peyer-Plaques in hoher Dichte angesiedelt sind (SmPC; EPAR).

Anwendungsgebiet:

Kinpeygo® ist für die Behandlung von Erwachsenen mit primärer Immunglobulin A (IgA)-Nephropathie, mit dem Risiko einer raschen Krankheitsprogression und einer Protein/Kreatinin-Ratio im Urin (UPCR) von $\geq 1,5$ g/Gramm, angezeigt.

Dosierung:

Die Standarddosierung für Kinpeygo® beträgt 16 mg einmal täglich morgens und sollte mindestens eine Stunde vor einer Mahlzeit (mit Wasser), über 9 Monate lang, eingenommen werden. Die Kapseln dürfen nicht geöffnet, zerdrückt oder zerkaut werden, da dies das Freisetzungsprofil beeinträchtigen könnte (SmPC; EPAR).

Bei Absetzung der Behandlung, sollte die Dosis über einen Zeitraum von 2 Wochen auf 8 mg einmal täglich reduziert werden. Nach Ermessen des behandelnden Arztes kann die Dosis für weitere 2 Wochen auf 4 mg einmal täglich reduziert werden. Eine erneute Behandlung kann nach Einschätzung des behandelnden Arztes in Erwägung gezogen werden. Sicherheit und Wirksamkeit der Behandlung bei nachfolgenden Behandlungszyklen mit Kinpeygo® sind nicht erwiesen. Wenn der Patient die Einnahme von Kinpeygo® vergisst, sollte die nächste Einnahme, wie gewohnt, am nächsten Tag morgens erfolgen. Der Patient sollte nicht die doppelte Tagesdosis einnehmen, um eine versäumte Dosis nachzuholen. (SmPC; EPAR).

Besondere Warnhinweise:

Kinpeygo® ist kontraindiziert bei Patienten:

- mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C)
- mit Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder andere Bestandteile der Kapseln

Die in den klinischen Phase-III-Studien am häufigsten berichteten Nebenwirkungen von Kinpeygo® waren Akne (bei etwa 10% der Patienten), Hypertonie, peripheres Ödem, Gesichtsoedem und Dyspepsie (bei etwa 5% der Patienten). Diese waren hauptsächlich von leichtem oder mittelschwerem Schweregrad und reversibel, was auf die geringe systemische Exposition gegenüber Budesonid nach oraler Anwendung zurückzuführen ist (SmPC; EPAR).

Begründung zur Aufnahme

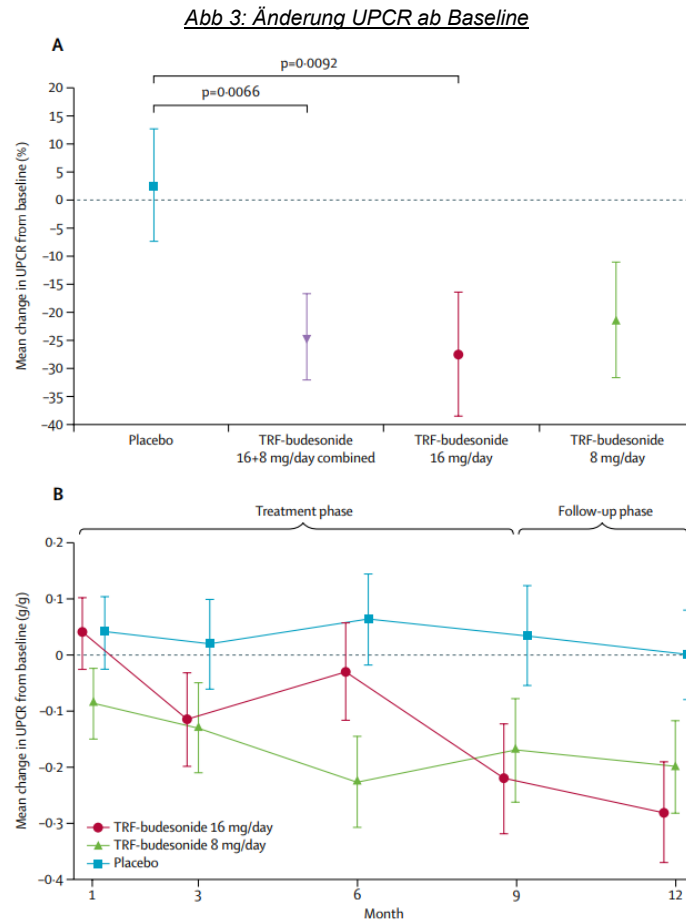
Kinpeygo® ist eine versorgungsrelevante Arzneispezialität. Es sind keine therapeutischen Alternativen am pharmazeutischen Markt vorhanden oder im Erstattungskodex abgebildet (Stand Dezember 2022), die eine ursächliche Behandlung für erwachsene Patienten mit primärer IgA Nephropathie, mit einem Risiko für eine rasche Krankheitsprogression und einer Protein/Kreatinin-Ratio im Urin (UPCR) von $\geq 1,5$ g/Gramm, ermöglichen.

IgAN-Patienten sind einer hohen Krankheitslast ausgesetzt (Tyagi et al. 2019). Die Erkrankung ist mit einer raschen Krankheitsprogression verbunden, Patienten können sich bereits mit 40 Jahren im ESRD befinden (Taing et al. 2018, Ruggajo et al. 2016). Die Lebenserwartung der Patienten ist im Durchschnitt um 10 Jahre verkürzt (Hastings et al. 2018) und für die Betroffenen besteht ein hohes Komorbiditätsrisiko, einschließlich eines um 86% erhöhten Risikos für zukünftige ischämische Herzerkrankungen (Jarrick et al. 2021). Eine systemische Kortikosteroidtherapie wird für Patienten mit hohem Progressionsrisiko, trotz maximaler supportiver Behandlung, nur mit Vorsicht empfohlen (KDIGO 2021), da das Nutzen-Risiko-Verhältnis ungewiss ist und die Therapie mit hohen Raten schwerwiegender, unerwünschter Ereignisse, insbesondere Infektionen, verbunden ist (Rauen et al. 2020, Rauen et al. 2018, Lv et al. 2017, Rauen et al. 2015). Die mit der IgAN einhergehende progressive CKD verursacht zudem erhebliche Kosten für das Gesundheitssystem, die mit steigender Krankheitschwere ansteigen (Bikbov et al. 2020, Elshahat et al. 2020, Gandjour et al. 2020, Nguyen et al. 2018).

Aus den genannten Gründen besteht ein hoher ungedeckter Bedarf an Behandlungen, die die Nierenfunktion bei Patienten mit IgAN aufrechterhalten, insbesondere bei jenen, die ein hohes Progressionsrisiko zur ESRD haben. Die Wirksamkeit von Kinpeygo®, bei IgAN-Patienten mit rascher Krankheitsprogression und UPCR $\geq 1,5$ g/g, bezüglich den Parametern Proteinuriederuktion (UPCR nach 9 Monaten vs. Baseline) und Erhaltung der Nierenfunktion (eGFR nach 9 und 12 Monaten), wurde, in der Phase-IIb-Studie NeflgAN (Fellström et al. 2017) und Phase-III-Studie NeflgArd Phase A (Barratt et al. 2022), demonstriert. Es ist zu erwarten, dass unter einer Kinpeygo®-Behandlung die mit der fortgeschrittenen chronischen Nierenerkrankung, Dialyse und Nierentransplantation einhergehenden Lebensqualitäts-einschränkungen und Kosten für IgAN-Patienten hinausgezögert werden können. Dabei ist besonders hervorzuheben, dass während der Behandlung mit Kinpeygo® keine schweren Infektionen - die bei der Behandlung mit hochdosierten systemischen Kortikosteroiden häufig auftreten - gemeldet wurden und dass es im Vergleich zu Placebo keinen Anstieg der Gesamtkosten gab (Barratt et al. 2022).

Medizinisch Therapeutische Bewertung

Die erste zulassungsrelevante Studie von Kinpeygo® ist der NeflgAN-Trial, wo Wirksamkeit und Sicherheit von TRF-Budesonid ermittelt wurde. Die Studie wurde doppelblind und Placebo-kontrolliert durchgeführt und 153 Patienten (Erwachsene mit durch Biopsie bestätigter primärer IgA-Nephropathie und persistierender Proteinurie, trotz optimierter RASB) wurden auf drei Gruppen (TRF-Budesonid 16 mg/Tag, TRF-Budesonid 8 mg/Tag und Placebo) 1:1:1 randomisiert. Die Phase-IIb-Studie bestand aus einer sechsmonatigen Einführungsphase, neunmonatigen Behandlungs- und dreimonatigen Nachbeobachtungsphase in 62 nephrologischen Kliniken in zehn europäischen Ländern. Primärer Outcome war dabei die durchschnittliche Veränderung der Protein/Kreatinin-Ratio im Urin (UPCR), im Vergleich zum Ausgangswert, während der neunmonatigen Behandlungsphase (Fellström et al. 2017).



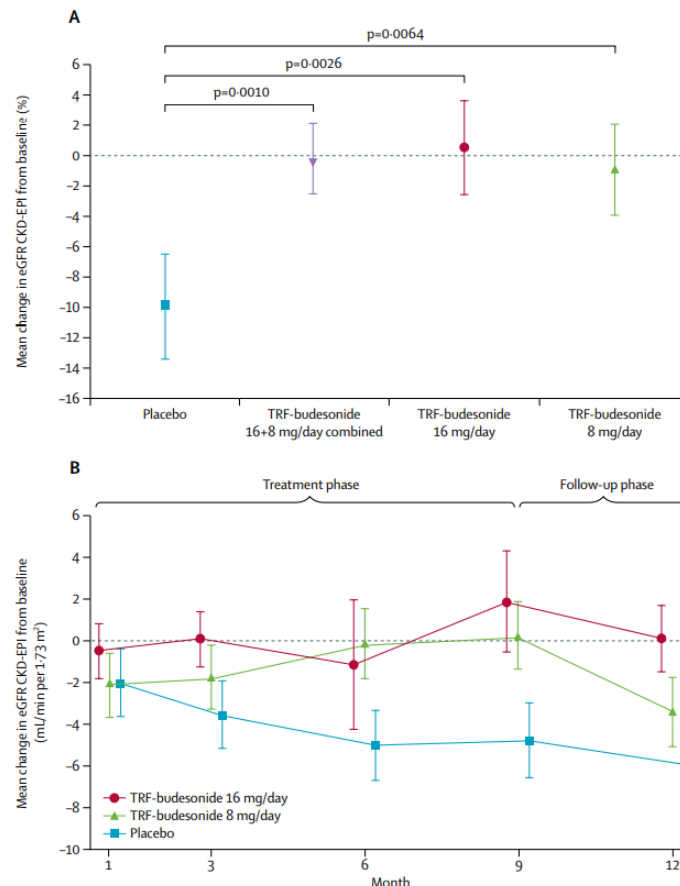
Quelle: Fellström et al. 2017

Die Abbildung 3 stellt die Daten von 149 Patienten als Durchschnittswerte (Balken zeigen Standardabweichung) grafisch dar. Diagramm A zeigt die Veränderung der UPCR gegenüber dem Ausgangswert bei Patienten, die Placebo oder TRF-Budesonid (16 mg/Tag und 8 mg/Tag kombiniert, 16 mg/Tag und 8 mg/Tag) über 9 Monate erhalten haben zum Zeitpunkt der Zwischenanalyse (primärer Endpunkt) dar. Diagramm B stellt die absolute mittlere Veränderung der UPCR gegenüber dem Ausgangswert bei Patienten dar, die 16 mg/Tag oder 8 mg/Tag TRF-Budesonid oder Placebo während der 9-monatigen Behandlungsphase und der 3-monatigen Nachbeobachtungsphase erhalten haben. In der vorab geplanten Zwischenanalyse (Abbildung 3) wurde der primäre Outcome, mittlerer UPCR nach 9 Monaten gegenüber dem Ausgangswert, bei allen mit TRF-Budesonid behandelten Patienten um 24,4% reduziert (0-212 g/g), bei Placebo behandelten Patienten wurde hingegen ein Anstieg von 2,7% (0-24 g/g) registriert. Dabei war der Unterschied in der UPCR nach 9 Monaten lediglich für 16 mg/Tag TRF-Budesonid gegenüber Placebo (0,71; 0,53-0,94; $p=0-0092$) signifikant, nicht aber für 8 mg/Tag TRF-Budesonid im Vergleich zu Placebo (0,76; 0,58-1,01; $p=0,0290$), welches den adjustierten p-Wert bei der Zwischenanalyse nicht erreichte ($p \leq 0,0158$).

Als sekundären Outcome konnte die Studie weiterhin zeigen, dass die eGFR in den TRF-Budesonid-Gruppen stabil blieb, während sie in der mit Placebo behandelten Gruppe während der Behandlungsphase abfiel. Dies ist in der nachstehenden Abbildung anhand prozentualer Veränderungen nach 9 Monaten dargestellt. Die Daten stammen von allen 149 Patienten (full analysis set) und sind als Mittelwert ausgedrückt (die Balken zeigen die

Standardabweichung des Mittelwerts). Diagramm A zeigt die Veränderung der eGFR CKD-EPI ab Baseline bei Patienten, die Placebo oder TRF-Budesonid (16 mg/Tag und 8 mg/Tag kombiniert, 16 mg/Tag und 8 mg/Tag) über 9 Monate erhalten haben. Diagramm B stellt die absolute mittlere Veränderung der eGFR CKD-EPI ab Baseline dar, bei Patienten, die TRF-Budesonid 16 mg/Tag, 8 mg/Tag oder Placebo während der 9-monatigen Behandlungsphase und der 3-monatigen Nachbeobachtungsphase erhielten.

Abb 4: Änderung eGFR ab Baseline

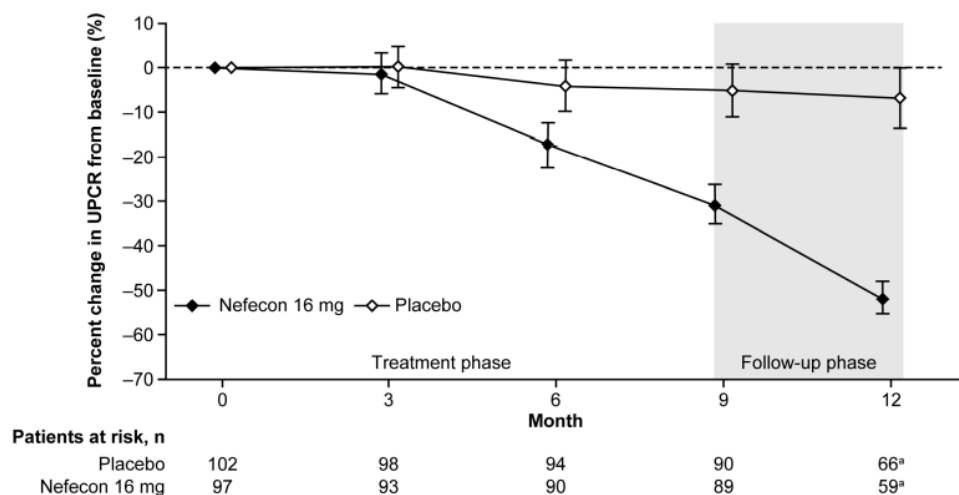


Quelle: Fellström et al. 2017

Die mittlere prozentuale Veränderung der eGFR gegenüber dem Ausgangswert betrug nach 9 Monaten -9,8% für Placebo, 0,6% für 16 mg/Tag TRF-Budesonid und -0,9% für 8 mg/Tag TRF-Budesonid (siehe Abbildung 4). Die Vergleiche mit Placebo erreichten nach 9 Monaten statistische Signifikanz (16 mg/Tag TRF-Budesonid vs. Placebo 1,12%; 95% CI 1,03-1,205; $p=0,0026$; 8 mg/Tag TRF-Budesonid vs. Placebo 1,10%; 1,02-1,18; $p=0,0064$). Die eGFR-Werte in der 16 mg/Tag TRF-Budesonid-Gruppe waren während der gesamten Studie konstant (mittlere prozentuale Veränderung gegenüber dem Ausgangswert nach 12 Monaten, 0,7% gegenüber -10,9% bei Placebo; 1,11; 1,01-1,225; $p=0,0134$). Die beobachtete Gesamthäufigkeit der behandlungsbedingten, unerwünschten Ereignisse war in allen Behandlungsgruppen ähnlich. Das am häufigsten registrierte unerwünschte Ereignis, war Nasopharyngitis und wurde von einem ähnlichen Prozentsatz der Patienten in jeder Gruppe gemeldet (Weiteres dazu: Fellström et al. 2017 (Tabelle 2)).

Die zweite Schlüsselstudie ist der NeflgArd-Trial, welcher multizentrisch, randomisiert, doppelblind, placebokontrolliert und zweiteilig konzipiert ist. NeflgArd Phase A ist die erste Phase-3-Studie zur IgA-Nephropathie, die klinisch relevante Verbesserungen bei UPCR und eGFR zeigt und somit die Ergebnisse der Phase-IIb-Studie (NeflgAN) bestätigt. Die NeflgArd Phase A-Studie untersuchte die Wirksamkeit und Sicherheit einer neunmonatigen Behandlung mit Nefecon (16 mg/d) gegenüber Placebo bei erwachsenen Patienten mit primärer IgAN, bei denen das Risiko für ein fortschreitendes Nierenversagen besteht. In Teil A wurden 199 Patienten mit IgAN neun Monate lang mit Nefecon oder Placebo behandelt und drei weitere Monate lang beobachtet. Der primäre Endpunkt für Teil A war das 24-Stunden-Protein/Kreatinin-Ratio im Urin (UPCR) nach neun Monaten Behandlungszeit. Zu den untersuchten sekundären Wirksamkeitsendpunkten gehörten die geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) nach neun und 12 Monaten und die UPCR nach 12 Monaten. Teil B ist noch nicht abgeschlossen bzw. wird zu einem späteren Zeitpunkt noch veröffentlicht.

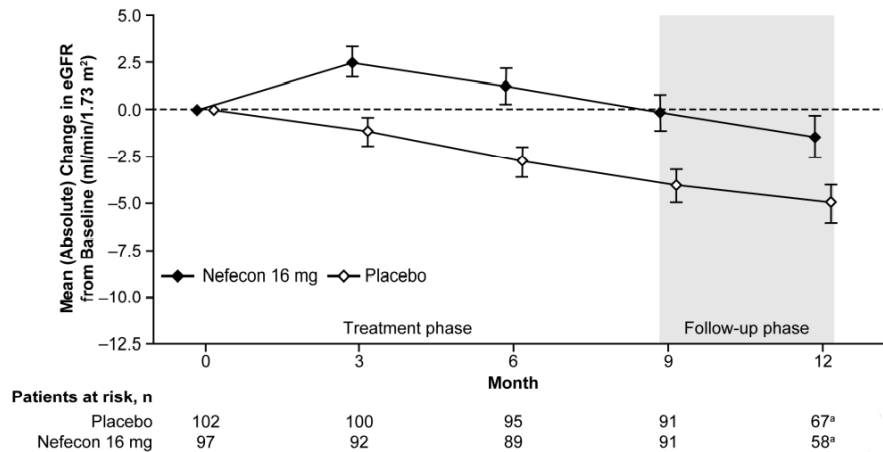
Abb 5: Prozentuale Änderung UPCR ab Baseline



Quelle: Barrat et al. 2022

Nach 9 Monaten wurde bei allen Patienten eine optimierte und stabile RASB beibehalten, bei den Patienten, die Nefecon erhielten, wurde eine 27%-ige Verringerung der UPCR im Vergleich zu Placebo festgestellt ($P = 0,0003$). Die Reduktionen ab Baseline betrugen 31% in der Nefecon- bzw. 5% in der Placebogruppe (siehe Abbildung 5). Die UPCR verbesserte sich bei den mit Nefecon behandelten Patienten nach 12 Monaten weiter. Drei Monate nach Absetzen der Behandlung war die UPCR unter Nefecon im Vergleich zu Placebo um 48% gesunken ($P < 0,0001$) (siehe Abbildung 5).

Abb 6: Durchschnittliche absolute Änderung eGFR ab Baseline



Quelle: Barrat et al. 2022

Nach 9 Monaten Behandlung sank die eGFR bei den mit Nefecon behandelten Patienten gegenüber dem Ausgangswert um 0,17 ml/min/1,73 m² im Vergleich zu einer Abnahme von 4,04 ml/min/1,73 m² in der Placebogruppe (siehe Abbildung 6). Dies entspricht einem statistisch signifikanten Vorteil von 3,87 ml/min/1,73 m² (P = 0,0014) für Nefecon, der nach 12 Monaten erhalten blieb. Die Verbesserung der 1-Jahres-eGFR-Steigung betrug 3,37 ml/min/1,73 m² / Jahr (P = 0,0111) mit Nefecon im Vergleich zu Placebo. Im Rahmen der vorab spezifizierten Analysen wurde festgestellt, dass in der Subgruppe der Patienten, die mit einem UPCR-Wert $\geq 1,5$ g/g in die Studie eintraten, der eGFR-Vorteil bei den mit Nefecon behandelten Patienten größer war als in der Gesamtpopulation (Abbildung 7 und 8). Der Behandlungseffekt auf die eGFR betrug nach 12 Monaten, in der UPCR $\geq 1,5$ g/g-Subgruppe, 8,98 ml/min/1,73 m² / Jahr im Vergleich zu 3,56 ml/min/1,73 m² / Jahr in der Gesamtpopulation. Dieser Vorteil konnte in der Subgruppe $< 1,5$ g/g nicht festgestellt werden. Die prozentuale Änderung der UPCR in der Subgruppe $\geq 1,5$ g/g war der Änderung innerhalb der Gesamtpopulation ähnlich (Abbildung 8 und 5). Die prozentuale Reduktion belief sich für die UPCR $\geq 1,5$ g/g Gruppe auf 35% (9 Monate) und 46% (12 Monate) gegenüber dem Ausgangswert, im Vergleich zu einer Reduktion von 27% (9 Monate) und 48% (12 Monate) gegenüber dem Ausgangswert in der Gesamtpopulation. Insgesamt war das 9-monatige Behandlungsschema von Nefecon gut verträglich. Die Behandlungsabbrüche, aufgrund von therapiebedingten, unerwünschten Ereignissen, waren gering (9,3% Nefecon- vs. 1,0% Placebogruppe). Die meisten dieser Ereignisse waren reversibel und wurden als leicht oder mittelschwer eingestuft. Nur 1% der Ereignisse wurden als schwerwiegend eingestuft. Die häufigsten therapiebedingten, unerwünschten Ereignisse, die in der Nefecon-Gruppe im Vergleich zu Placebo mit erhöhter Häufigkeit berichtet wurden, waren Bluthochdruck, periphere Ödeme, Muskelkrämpfe und Akne (siehe Supplement Barrat et al. 2022 (Tabelle 3)).

Zusammenfassung Antrag auf Aufnahme von Kinpeygo®
in den gelben Bereich des Erstattungskodex

Abb 7: Absolute Änderung eGFR (Baseline UPCR $\geq 1,5$ g/g) ab Baseline

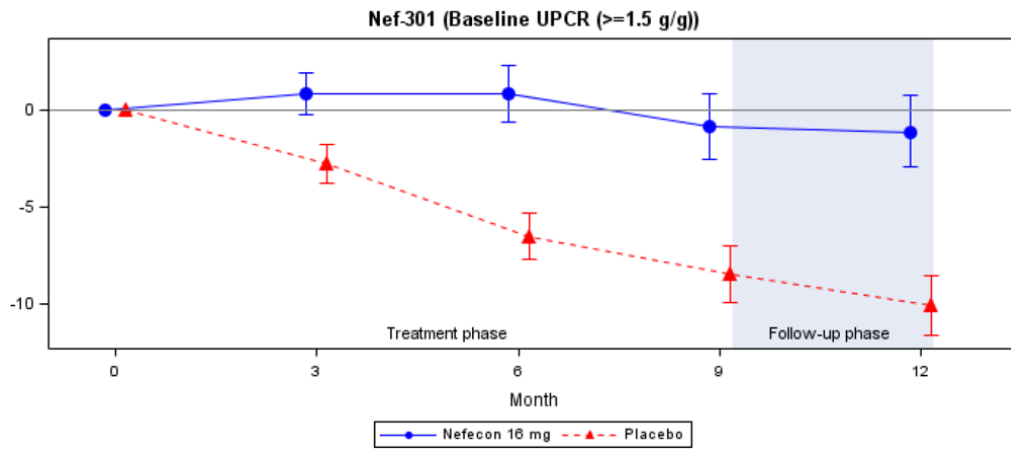
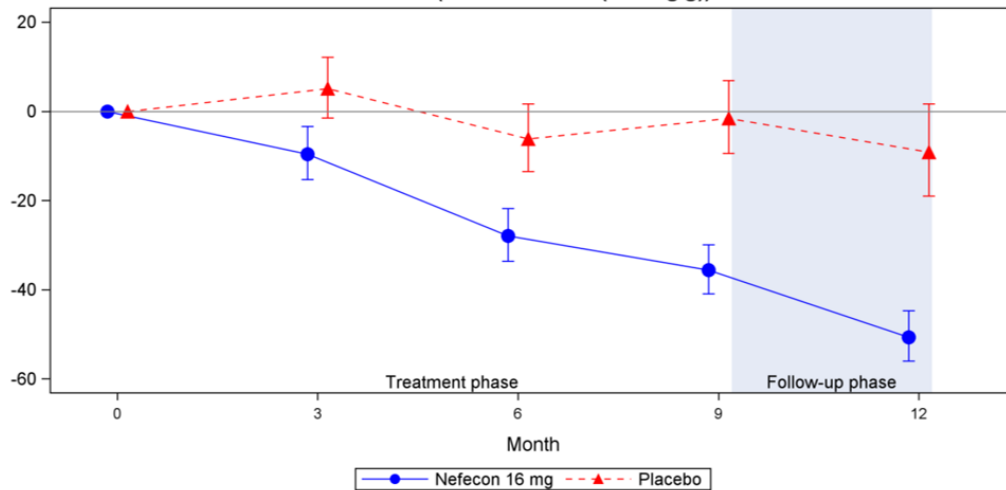


Abb 8: Prozentuale Änderung UPCR (Baseline UPCR $\geq 1,5$ g/g) ab Baseline
Nef-301 (Baseline UPCR (≥ 1.5 g/g))



Ökonomische Bewertung

Für eine Aufnahme in den gelben Bereich des Erstattungskodex wurde eine ökonomische Bewertung auf Grundlage der gegenwärtigen Listenpreise von Kinpeygo® (4 mg, 120 Stück) laut Warenverzeichnis 12/2022 herangezogen:

FAP (excl Ust): 7.402,08 €

KVP (excl Ust): 7.722,45 €

Laut § 3 Punkt 5 der Regelung für die Vorgehensweise der Preiskommission für die Ermittlung des EU-Durchschnittspreises gemäß § 351c Abs. 6 und Abs. 9a ASVG, kann der EU-Durchschnittspreis nicht festgestellt werden, da Preisdaten von weniger als zwei EU-Mitgliedsstaaten außer Österreich vorliegen. Deshalb gilt der vom antragstellenden Unternehmen in Österreich gemeldete Preis als der ermittelte EU-Durchschnittspreis.

Die Wirtschaftlichkeit von Kinpeygo® wurde mithilfe einer Kosten-Effektivitäts- (CEA) und Kosten-Nutzwert-Analyse (CUA) festgestellt:

- Ziel der vorliegenden pharmakoökonomischen Analyse ist die Kosteneffektivität des Einsatzes von Kinpeygo® in Kombination mit einer Standard-of-Care-Behandlung (SoC) bei erwachsenen Patienten mit primärer IgA Nephropathie und einem Risiko für eine rasche Krankheitsprogression mit einer Protein/Kreatinin-Ratio im Urin (UPCR) von $\geq 1,5$ g/g, im Vergleich zu Placebo + SoC zu bewerten. Die SoC besteht laut aktuellen Behandlungsleitlinien dabei aus einer optimierten RASB, Blutdruckkontrolle sowie kardiovaskulären Risikomanagement (KDIGO 2021). Die Durchführung der pharmakoökonomischen Analyse erfolgt auf Basis eines Markov-Modells, welches von Delta Hat im Jahr 2022 für die Stada Arzneimittel GmbH entwickelt wurde (Delta Hat 2022) und von der IPF – Institut für Pharmaökonomische Forschung GmbH für die österreichische Behandlungssituation adaptiert wurde (IPF 2022).
- Die pharmakoökonomische Evaluation erfolgte mithilfe von zwei Analyseformen: einer Kosten-Effektivitäts-Analyse und einer Kosten-Nutzwert-Analyse. Beide vergleichen die Therapie von erwachsenen Patienten mit primärer IgA Nephropathie und einem Risiko für eine rasche Krankheitsprogression mit einer UPCR von $\geq 1,5$ g/g mit Kinpeygo® + SoC vs. Placebo + SoC. Die klinischen Daten, welche für die vorliegende Analyse herangezogen wurden, stammen aus den klinischen Studien NeflgAN (Fellström et al. 2017), NeflgArd Phase A (Barratt et al. 2022), einer von der STADA Arzneimittel GmbH in Auftrag gegebenen Modellierungsstudie und der klinischen Literatur. Die ökonomische Analyse wurde gemäß ISPOR - Guidelines „ISPOR Good Research Practices Task Force Report“ durchgeführt (Caro et al. 2012).
- Die durchschnittlichen diskontierten Gesamtkosten pro Patienten, berechnet aus den Listenpreisen, betragen aus der Perspektive des Gesundheitswesens in der Kinpeygo® + SoC-Gruppe 416.628 € über die Restlebenszeit. Ein durchschnittlicher Patient in der Placebo + SoC-Vergleichsgruppe verursacht im gleichen Zeitraum Kosten in Höhe von 375.329 €. Bei alleiniger Berücksichtigung der Kosten ergibt sich eine Kostendifferenz in Höhe von 41.299 € zum Nachteil von Kinpeygo® + SoC im Vergleich zu Placebo + SoC. Die Therapie mit Kinpeygo® + SoC generiert 10,652 Quality-adjusted-life-years (QALYs) vs. 10,331 QALYs für Placebo + SoC. Daraus ergibt sich eine inkrementelle Kosten-Nutzwert-Relation (ICUR) von 128.295 € / QALY.
- Schlussfolgerung: Die Behandlung mit Kinpeygo® + SoC ist, ausgedrückt in QALYs, effektiver und teurer als die Vergleichstherapie mit Placebo + SoC.

Referenzen

1. Barratt, Jonathan, et al. "Results from part A of the multi-center, double-blind, randomized, placebo-controlled NeflgArd trial evaluated targeted-release formulation of budesonide for the treatment of primary immunoglobulin A nephropathy." *Kidney International* (2022).
2. Beby, Anna Trisia, et al. "Cost-effectiveness of high dose hemodialysis in comparison to conventional in-center hemodialysis in the Netherlands." *Advances in therapy* 33.11 (2016): 2032-2048.
3. Bikbov, Boris, et al. "Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017." *The lancet* 395.10225 (2020): 709-733.
4. Boyd, Joanna K., et al. "An update on the pathogenesis and treatment of IgA nephropathy." *Kidney international* 81.9 (2012): 833-843. Bollerslev J, Rejnmark L, Marcocci C, Shoback DM, Sitges-Serra A, Van Biesen, Dekkers OM. European Society of Endocrinology Clinical Guideline: Treatment of chronic hypoparathyroidism in adults. ESE guideline on treatment of chronic HypoPT. 2015, DOI: 10.1530/EJE-15-0628
5. Braun, Norbert, et al. "Epidemiology of glomerulonephritis in Northern Germany." *International urology and nephrology* 43.4 (2011): 1117-1126.
6. Caro, J. Jaime, et al. "Modeling good research practices—overview: a report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force–1." *Medical Decision Making* 32.5 (2012): 667-677.
7. Coppo, Rosanna, et al. "Validation of the Oxford classification of IgA nephropathy in cohorts with different presentations and treatments." *Kidney international* 86.4 (2014): 828-836.
8. Couillerot-Peyrondet, Anne-Line, et al. "A comprehensive approach to assess the costs of renal replacement therapy for end-stage renal disease in France: the importance of age, diabetes status, and clinical events." *The European Journal of Health Economics* 18.4 (2017): 459-469.
9. Delta Hat (2022). "Kinpeygo for IgAN. Core CEM technical report. Version 2.0. 27 May 2022."
10. Dratwa, Max, et al. "The economic burden of dialysis patients in Belgium: a comparison between haemo and peritoneal dialysis." *Outcomes Assessment in End-Stage Kidney Disease-Measurements and Applications in Clinical Practice* (2013): 208.
11. Elshahat, Sarah, et al. "The impact of chronic kidney disease on developed countries from a health economics perspective: a systematic scoping review." *PloS one* 15.3 (2020): e0230512.
12. Eriksson, Jonas K., et al. "Healthcare costs in chronic kidney disease and renal replacement therapy: a population-based cohort study in Sweden." *BMJ open* 6.10 (2016): e012062.
13. European Medicines Agency (EMA 2016a). "EU/3/16/1778: Orphan designation for the treatment of primary IgA nephropathy". Verfügbar unter: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu-3-16-1778>. Zugriff am 12.10.2022.
14. European Medicines Agency (EMA 2016b). " Guideline on the clinical investigation of medicinal products to prevent development/slow progression of chronic renal insufficiency". Verfügbar unter: <https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-prevent->

- development/slow-progression-chronic-renal-insufficiency_en.pdf. Zugriff am 12.10.2022.
15. Fachinformation: Kinpeygo®. [Zugriff 21.11.2022]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kinpeygo-epar-product-information_de.pdf
 16. Fellström, Bengt C., et al. "Targeted-release budesonide versus placebo in patients with IgA nephropathy (NEFIGAN): a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2b trial." *The Lancet* 389.10084 (2017): 2117-2127.
 17. Gandjour, Afschin, et al. "Costs of patients with chronic kidney disease in Germany." *PLoS One* 15.4 (2020): e0231375.
 18. Haider, Dominik G., et al. "Independent or synergistic relationship of proteinuria and glomerular filtration rate on patient and renal survival in patients with glomerulonephritis?." *Journal of Nephrology* 27.6 (2014): 643-651.
 19. Hastings, M. Colleen, et al. "Life expectancy for patients from the Southeastern United States with IgA nephropathy." *Kidney international reports* 3.1 (2018): 99-104.
 20. Inker, Lesley A., et al. "Early change in urine protein as a surrogate end point in studies of IgA nephropathy: an individual-patient meta-analysis." *American Journal of Kidney Diseases* 68.3 (2016): 392-401.
 21. Institut für Pharmaökonomische Forschung (IPF 2022). "Kosteneffektivität von Kinpeygo® zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit primärer IgA Nephropathie mit einem Risiko für rasche Krankheitsprogression und einer UPCR von $\geq 1,5$ g/g"
 22. Jarrick, Simon, et al. "Immunoglobulin A nephropathy and ischemic heart disease: a nationwide population-based cohort study." *BMC nephrology* 22.1 (2021): 1-8.
 23. Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO). "KDIGO 2021 clinical practice guideline for the management of glomerular diseases." *Kidney international* 100.4 (2021): S1-S276.
 24. Kinpeygo®: EPAR – Public Assessment Report. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/kinpeygo-epar-public-assessment-report_en.pdf. Zugriff am 18.11.2022.
 25. Knoop, Thomas, et al. "Mortality in patients with IgA nephropathy." *American Journal of Kidney Diseases* 62.5 (2013): 883-890.
 26. Lowney, Aoife C., et al. "Understanding what influences the health-related quality of life of hemodialysis patients: a collaborative study in England and Ireland." *Journal of pain and symptom management* 50.6 (2015): 778-785.
 27. Lv, Jicheng, et al. "Effect of oral methylprednisolone on clinical outcomes in patients with IgA nephropathy: the TESTING randomized clinical trial." *Jama* 318.5 (2017): 432-442.
 28. Mohnen, Sigrid M., et al. "Healthcare costs of patients on different renal replacement modalities—analysis of Dutch health insurance claims data." *PLoS One* 14.8 (2019): e0220800.
 29. O'Connor, Nina R., and Amy M. Corcoran. "End-stage renal disease: symptom management and advance care planning." *American family physician* 85.7 (2012): 705-710.
 30. Rauen, Thomas, et al. "Intensive supportive care plus immunosuppression in IgA nephropathy." *New England Journal of Medicine* 373.23 (2015): 2225-2236.
 31. Rauen, Thomas, et al. "Effects of two immunosuppressive treatment protocols for IgA nephropathy." *Journal of the American Society of Nephrology* 29.1 (2018): 317-325.
 32. Rauen, Thomas, et al. "After ten years of follow-up, no difference between supportive care plus immunosuppression and supportive care alone in IgA nephropathy." *Kidney International* 98.4 (2020): 1044-1052.

33. Ruggajo, Paschal, et al. "Low birth weight and risk of progression to end stage renal disease in IgA nephropathy—a retrospective registry-based cohort study." *PloS one* 11.4 (2016): e0153819.
34. SmPC: Kinpeygo® [Zugriff 18.11.2022]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kinpeygo-epar-product-information_de.pdf
35. Statistik Austria 2022: Bevölkerung zu Jahresbeginn nach Alter, Geschlecht sowie österreichischer/ausländischer Staatsangehörigkeit seit 2002 (Österreich) [Zugriff am 13.10.2022]. URL: <https://www.statistik.at/statistiken/bevoelkerung-und-soziales>
36. Taing, Danny Thieny, Bruno Vogt, and Laila-Yasmin Mani. "Characteristics and outcome of IgA nephropathy in Switzerland—a single center perspective." *Swiss Medical Weekly* Vol. 148. (2018): 24S-24S.
37. Thompson, Aliza, et al. "Proteinuria reduction as a surrogate end point in trials of IgA nephropathy." *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 14.3 (2019): 469-481.
38. Tyagi, Nishith, et al. "PUK32 patient insights for immunoglobulin A nephropathy (IgAN) using social media listening." *Value in Health* 22 (2019): S919.
39. Zink, Corinna M., et al. "Trends of renal diseases in Germany: review of a regional renal biopsy database from 1990 to 2013." *Clinical Kidney Journal* 12.6 (2019): 795-800.