



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: BUDESONIDUM

INDICAȚIE: *tratamentul nefropatiei primare (IgAN) cu imunoglobulină A (IgA) la adulți cu risc de progresie rapidă a bolii, cu un raport proteine - creatinină în urină (UPCR) $\geq 1,5$ g/gram*

| | |
|---------------------------------|-------------------|
| Data depunerii dosarului | 24.03.2023 |
| Numărul dosarului | 9535 |

PUNCTAJ: 70





1. DATE GENERALE

- 1.1. DCI: Budesonidum
1.2. DC: Kinpeygo 4 mg capsule cu eliberare modificată
1.3. Cod ATC: A07EA06
1.4. Data eliberării APP: 15.09.2022
1.5. Deținătorul de APP: STADA Arzneimittel AG - Germania
1.6. . Tip DCI: orfană
1.7. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului

| | |
|------------------------------|--|
| Forma farmaceutică | capsule cu eliberare modificată |
| Concentrația | 4 mg |
| Calea de administrare | Orală |
| Mărimea ambalajului | Cutie cu 1 flac. alb din HDPE x 120 caps. cu elib. modif. Ambalaj cu 360 (3 ambalaje a 120) caps. cu elib. modif. |

- 1.8. Preț conform O.M.S. nr. 443/2022 cu ultima completare din data de 29.03.2023:

| | Kinpeygo 4 mg | |
|--|---|---|
| Medicament | Cutie cu 1 flac. alb din HDPE x 120 caps. cu elib. modif. | Ambalaj cu 360 (3 ambalaje a 120) caps. cu elib. modif. |
| Prețul cu amănuntul pe ambalaj | 39429,47 lei | 118146,71 lei |
| Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică | 328,58 lei | 328,58 lei |

- 1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP Kinpeygo

| Indicație terapeutică | Doza | Durata medie a tratamentului |
|--|--|--|
| Kinpeygo este indicat în tratamentul nefropatiei primare (IgAN) cu imunoglobulină A (IgA) la adulți cu risc de progresie rapidă a bolii, cu un raport proteine - creatinină în urină (UPCR) $\geq 1,5$ g/gram. | Doza recomandată este de 16 mg o dată pe zi, dimineața, cu cel puțin o oră înainte de masă, timp de 9 luni. Atunci când tratamentul trebuie oprit, doza trebuie redusă la 8 mg o dată pe zi timp de 2 săptămâni de tratament; doza poate fi redusă la 4 mg o dată pe zi timp de încă 2 săptămâni, la latitudinea medicului curant. | Durata medie a tratamentului nu este menționată. |



Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Experiența privind administrarea Kinpeygo la vârstnici este limitată. Cu toate acestea, din datele clinice disponibile, se estimează că eficacitatea și siguranța lui Kinpeygo sunt similare cu cele ale altor grupe de vârstă studiate.

Insuficiență hepatică

Siguranța și eficacitatea administrării capsulelor de Kinpeygo la pacienți cu insuficiență hepatică nu au fost studiate.

Insuficiență renală

Nu se așteaptă ca farmacocinetica budesonidei să fie modificată la pacienții cu insuficiență renală.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea administrării capsulelor de Kinpeygo la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

2. GENERALITĂȚI PRIVIND NEFROPATIEI PRIMARE (IGAN) CU IMUNOGLOBULINĂ A

Nefropatia primară cu imunoglobulină A (IgAN) este un tip rar, orfan, progresiv de boală cronică de rinichi (BCR). (1,2)

Prevalența bolii este una scăzută (aproximativ 4 din 10.000 de persoane în Uniunea Europeană. (2)

IgAN este un tip de BCR cu o fiziopatologie specifică care implică axa intestin-rinichi și răspunsuri mediate imun. (1,3-7) Există date locale în unele țări conform cărora IgAN este diagnosticată la pacienții tineri, de vârstă activă.

IgAN se prezintă cu o gamă largă de semne și simptome, inclusiv proteinurie, hematurie, oboseală, oboseală și durere, care pot provoca limitări fizice și pot limita activitățile zilnice. (8,16,17)

La 25–30% dintre pacienți, deteriorarea progresivă a funcției renale la pacienții cu IgAN duce la insuficiență renală (IRC) care necesită dializă până la transplantul de rinichi sau deces. (7,8) Pacienții cu IgAN cu risc crescut de progresie la BCR stadiul final au opțiuni de tratament limitate.

Pentru multe boli, importanța tratamentului este data de urgența de a trata cât mai devreme posibil. Cu toate acestea, în bolile pe termen lung, cu progresie lentă, o schimbare a ratei de progresie a bolii este foarte importantă. (19) Deoarece IgAN este o boală cu progresie lentă, intervenția cât mai rapidă s-ar traduce prin beneficiile pe termen lung, evitarea sau întârzierea complicațiilor și a progresiei bolii, inclusiv:

- Menținerea funcției renale
- Întârzierea potențială a progresiei bolii către insuficiență renală în stadiu terminal
- Întârzierea dializei, un proces împovăraător și costisitor

Fiind o boală rară, este dificil de cuantificat impactul pe care boala îl are asupra acestor pacienți în ceea ce privește calitatea vieții dar și costurile pacienților și cele societale, o parte importantă fiind determinată de costurile cu dializa sau transplantul de rinichi.

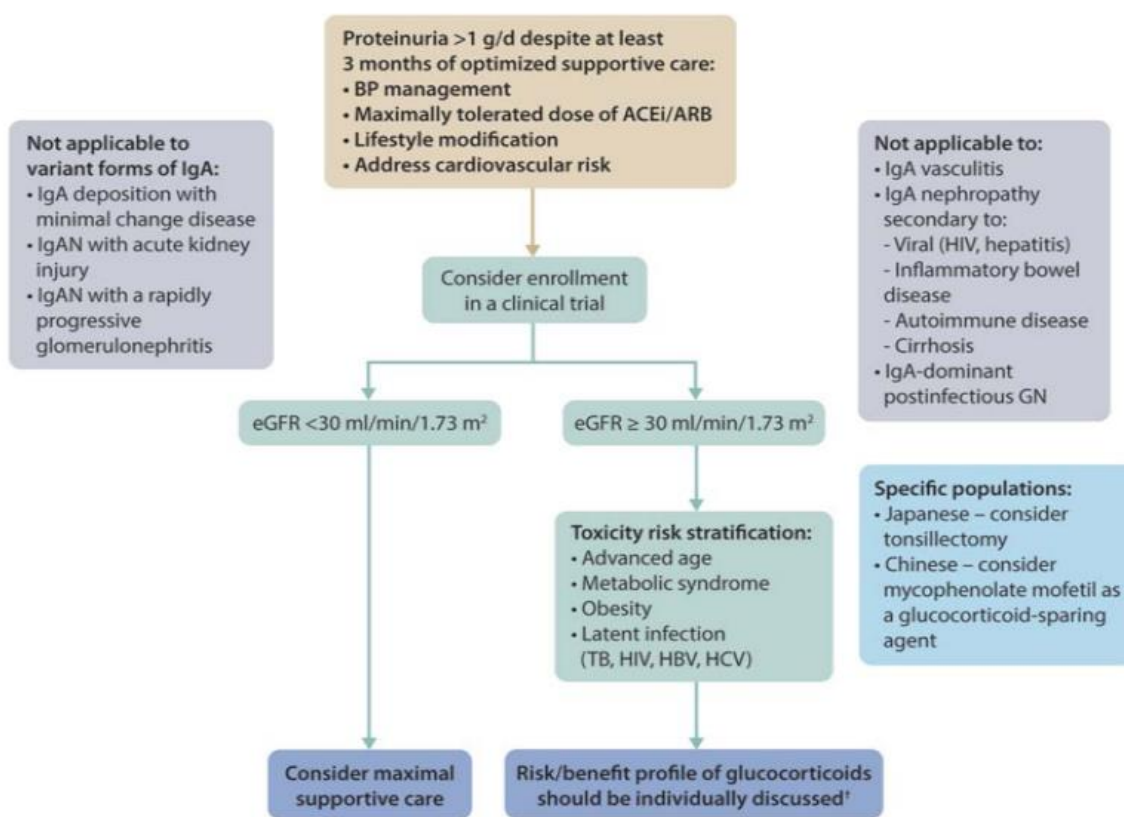
Recomandările ghidurilor actuale (18)

Până în august 2022, nu existau terapii cu autorizație de punere pe piață aprobată special pentru pacienții cu IgAN (în afară de Kinpeygo), iar corticosteroizii sistemici au un raport beneficiu-risc incert.

Ghidul 1KDIGO Clinical practice guideline for the management of glomerular disease (versiunea 2021) recomandă ca pacienților cu risc crescut de progresie a bolii, în ciuda tratamentului de îngrijiri suportive optimizate, să li se ofere oportunitatea de a participa la studii clinice cu medicamente în proces de autorizare, înainte de a lua în considerare tratamentul imunosupresor.

Ghidul prezintă managementul pacienților cu IgAN care rămân cu risc crescut de progresie a bolii în pofida unei îngrijiri suportive maxime

Figura nr. 1: Managementul pacienților cu IgAN care rămân cu risc crescut de progres după îngrijire maximă de susținere



*IgAN cu glomerulonefrita rapid progresivă este tratată în Punctul de practică 2.4.3. † Studiul TESTING109 arată dovezi timpurii de eficacitate a copiilor care a avut proteinurie marcată (2,4 g/zi în medie) în detrimentul morbidității și mortalității asociate tratamentului. IECA, enzimă de conversie a angiotensinei inhibitor; ARB, blocant al receptorilor angiotensinei II; TA, tensiune arterială, eGFR, rata de filtrare glomerulară estimată; GN, glomerulonefrită; HBV, virusul hepatitei B; HCV, virusul hepatitei C; HIV, virusul imunodeficienței umane; IgAN, nefropatie cu imunoglobuline A; TBC, tuberculoză.

Corticosteroizii pot fi luați în considerare, dar numai după o discuție detaliată privind raportul dintre beneficii și riscuri. Dovezile privind utilizarea corticosteroizilor în IgAN provin în principal din două studii randomizate controlate (RCT):

- studiul Supportive Versus Immunosuppressive Therapy from the Treatment of Progressive IgAN (STOP-IgAN) (terapie de susținere cu inumosupresive versus fără tratament imunosupresor)



- studiul TESTING (metilprednisolon versus placebo)

Aceste studii au arătat că rezultatele eficacității au fost în general îmbunătățite la pacienții cărora li s-au administrat corticosteroizi comparativ cu cei care nu au primit corticosteroizi, deși rezultatele renale au fost inconsecvente, fără un beneficiu semnificativ al eGFR observat în STOP-IgAN. trial.

Corticosteroizii sistemici sunt asociați cu toxicitate semnificativă, inclusiv rate ridicate de EA, în special infecții. În STOP-IgAN, au existat mai multe evenimente de infecții non-severe și severe în grupul cu imunosupresie, predominant de tract gastrointestinal (GI) și respirator.

În studiul TESTING, au fost raportate reacții adverse semnificativ mai grave la metilprednisolonin comparație cu placebo, dintre care cel mai frecvent a fost un exces de infecții grave, iar studiul a fost închis timpuriu.

Ghidul atestă rezultatele obținute de Kinpeygo în cadrul programului de studii clinice.

Atât studiile de fază IIIa, cât și faza IIb ale Kinpeygo au fost controlate cu placebo, toți pacienții primind și blocare optimizată a RAS, în conformitate cu terapia standard recomandată de ghid .

La 199 din primii 201 pacienți, randomizați, care au finalizat partea A a studiului de fază 3, pacienții tratați cu Kinpeygo 16 mg o dată pe zi au prezentat o reducere semnificativă statistic și relevantă clinic a RUAC cu 27% față de placebo la populația totală cuprinsă în studiu după 9 luni de tratament.

3. LOCUL ȘI ROLUL KINPEYGO ÎN TRATAMENTUL NEFROPATIEI PRIMARE (IGAN) CU IMUNOGLOBULINĂ A

Opțiunile actuale de tratament pentru managementul IgAN se concentrează pe optimizarea îngrijirii (inclusiv modificarea stilului de viață, managementul tensiunii arteriale și blocarea sistemului renină-angiotensină [RAS] maxim tolerat). Există opțiuni limitate de tratament pentru pacienți care rămân cu risc crescut de progresie spre boală renală în stadiu terminal. Acțiunea avută în vedere de Kinpeygo este suprimarea celulelor B mucoase, localizate în plăcile Peyer din ileon, și inhibarea proliferării și diferențierii acestora în celule plasmatică care produc anticorpi IgA1 cu deficit de galactoză în mucoasă (Gd-IgA1). În consecință, se preconizează că apariția anticorpilor Gd-IgA1 și formarea de complexe imune în circulația sistemică vor fi suprimate, prevenind astfel efectele din aval ale depunerii glomerulare mezangiale de complexe imune care conțin Gd-IgA1, manifestându-se ca glomerulonefrită și pierderea funcției renale. Kinpeygo este o formulare de budesonidă sub formă de capsule cu eliberare modificată, pentru administrare orală, care combină o dezintegrare întârziată a capsulei cu o eliberare prelungită a substanței active de budesonidă în ileon. Prin direcționarea eliberării de budesonidă către ileon, unde se află o densitate mare de plăci Peyer, se anticipează un efect farmacologic local.

Mecanism de acțiune - Acțiunea avută în vedere de Kinpeygo este suprimarea celulelor B mucoase, localizate în plăcile Peyer din ileon, și inhibarea proliferării și diferențierii acestora în celule plasmatică care produc anticorpi IgA1 cu deficit de galactoză în mucoasă (Gd-IgA1). În consecință, se preconizează că apariția anticorpilor Gd-IgA1 și formarea de complexe imune în circulația sistemică vor fi suprimate, prevenind astfel efectele din aval ale



depunerii glomerulare mezangiale de complexe imune care conțin Gd-IgA1, manifestându-se ca glomerulonefrită și pierderea funcției renale.

Efecte farmacodinamice - Kinpeygo este o formulare de budesonidă sub formă de capsule cu eliberare modificată, pentru administrare orală, care combină o dezintegrare întârziată a capsulei cu o eliberare prelungită a substanței active de budesonidă în ileon. Prin direcționarea eliberării de budesonidă către ileon, unde se află o densitate mare de plăci Peyer, se anticipează un efect farmacologic local.

Eficacitatea și tolerabilitatea - Kinpeygo au fost demonstrate într-un program amplu de studii clinice internaționale, conceput special pentru pacienții cu IgAN, inclusiv un studiu de fază IIIa (**NeflgArd; NCT04541043**)(12,13) și un studiu de fază IIb (**Nefigan; NCT01738035**).(10,14)

În ambele studii, criteriul principal a evaluat reducerea proteinuriei prin raportul proteină-creatinină în urină (RUAC) la 9 luni comparativ cu valoarea inițială, cu analize cheie ale parametrilor secundari ai funcției renale bazate pe rata estimată de filtrare glomerulară (eGFR) la 9 și 12 luni.

La 199 din primii 201 pacienți, randomizați, care au finalizat partea A a studiului de fază 3, pacienții tratați cu Kinpeygo 16 mg o dată pe zi au prezentat o reducere semnificativă statistic și relevantă clinic a RUAC cu 27% față de placebo la populația totală cuprinsă în studiu ($p=0,0003$) după 9 luni de tratament.

După 9 luni, RUAC s-a redus față de valoarea inițială cu 31% la pacienții tratați cu Kinpeygo 16 mg o dată pe zi, comparativ cu 5% la pacienții tratați cu placebo. După 3 luni de urmărire observațională fără tratament, reducerea RUAC s-a îmbunătățit la 48% în comparație cu placebo la 1 an ($p<0,0001$).

În concordanță cu evaluarea reducerii proteinuriei prin RUAC, s-a observat o reducere de 31% a raportului albumină creatinină în urină (RUAC) comparativ cu placebo la 9 luni ($p=0,0005$) și o reducere de 54% a RUAC la 12 luni ($p<0,0001$).

După 9 luni de tratament, Kinpeygo 16 mg o dată pe zi a oferit un beneficiu terapeutic semnificativ statistic și relevant clinic de 7% în ceea ce privește eGFR CKD-EPI (creatininemie) față de placebo ($p=0,0014$). Acest beneficiu terapeutic de 3,87 ml/min/1,73 m² după 9 luni a corespuns unei ușoare reduceri față de valoarea inițială de 0,17 ml/min/1,73 m² la pacienții cărora li s-a administrat Kinpeygo 16 mg o dată pe zi și unei deteriorări față de valoarea inițială de 4,04 ml/min/1,73 m² la pacienții cărora li s-a administrat placebo.

Ameliorarea la nivelul pantei RFCE la 1 an a fost de 3,37 ml/min/1,73 m² pe an cu Kinpeygo 16 mg o dată pe zi comparativ cu placebo ($p=0,0111$).

Efectul tratamentului cu Kinpeygo asupra stabilizării ratei de pierdere a funcției renale a fost mai mare la pacienții cu o proteinurie inițială mai mare în comparație cu populația generală. La pacienții cu valori inițiale ale RUAC $\geq 1,5$ g/gram, îmbunătățirea pantei cronice a RFCE la 1 an (începând cu 3 luni) a fost de 7,62 ml/min/1,73 m² pe an cu Kinpeygo 16 mg o dată pe zi în comparație cu placebo ($p=0,0068$), iar îmbunătățirea corespunzătoare a pantei totale de 1 an RFCE a fost de 9,31 ml/min/1,73 m² pe an ($p=0,0005$).



Un studiu de susținere de fază 2b cu un design similar de studiu a fost efectuat la un număr total de 153 de pacienți randomizați cărora li s-a administrat Kinpeygo 16 mg, Kinpeygo 8 mg sau placebo, o dată pe zi, timp de 9 luni, în timp s-a continuat tratamentul cu inhibitori RAS.

Obiectivul principal a fost atins într-o analiză intermediară care a comparat Kinpeygo cu placebo și a indicat o reducere semnificativă statistic a RUAC la 9 luni pentru grupele cu doze combinate de Kinpeygo 16 mg/zi și 8 mg/zi, față de placebo ($p=0,0066$).

Utilizând aceeași metodologie statistică ca și în studiul de fază 3, s-a demonstrat o reducere semnificativă statistic de 26% a criteriului principal de evaluare a RUAC la 9 luni pentru doza de 16 mg de Kinpeygo față de placebo ($p = 0,0100$) și o reducere de 29% la 12 luni ($p = 0,0027$).

Diferența în RFCE CKD-EPI (creatininemie) pentru doza de 16 mg de Kinpeygo față de placebo a fost de 3,57 ml/min/1,73 m² la 9 luni ($p=0,0271$), și de 4,46 ml/min/1,73 m² la 12 luni ($p=0,0256$). Îmbunătățirea la nivelul pantei RFGe la 1 an a fost estimată la 5,69 ml/min/1,73 m² pe an cu Kinpeygo 16 mg o dată pe zi comparativ cu placebo ($p=0,0007$).

Este în curs de desfășurare o urmărire extinsă (NeflgArd Part B; [NCT03643965](13) și NeflgArd-OLE [NCT04541043](15) studii), pentru a colecta date pe termen lung privind eficacitatea Kinpeygo la pacienții cu IgAN.

Beneficii ale tratamentului cu Kinpeygo 4mg

- Kinpeygo este unicul medicament , cu statut de medicament orfan, indicat în tratamentul nefropatiei primare (IgAN) cu imunoglobulină A (IgA) la adulți cu risc de progresie rapidă a bolii, cu un raport proteine - creatinină în urină (UPCR) $\geq 1,5$ g/gram.

- Kinpeygo (TRF-budesonida) este o formulare nouă, orală, cu eliberare țintită a budesonidei, concepută special pentru pacienții cu IgAN, deoarece vizează fiziopatologia bolii. Tehnologia de eliberare țintită a lui Kinpeygo asigură componenta activă să fie eliberată la nivelul ileonului distal, unde exercită un efect antiinflamator ; se preconizează că apariția anticorpilor Gd-IgA1 și formarea de complexe imune în circulația sistemică vor fi suprimate, prevenind astfel efectele din aval ale depunerii glomerulare mezangiale de complexe imune care conțin Gd-IgA1, manifestându-se ca glomerulonefrită și pierderea funcției renale.

- Kinpeygo este indicat pentru tratamentul adulților cu IgAN primară care prezintă risc de progresie rapidă a bolii, cu un raport proteină-creatinină în urină (UPCR) $\geq 1,5$ g/g, în pofida unei îngrijiri suportive optimizate.

- Datele privind eficacitatea și siguranța Kinpeygo provin din două studii clinice mari, internaționale (Fază IIIa și Faza IIb), ambele efectuate în mod specific la pacienți cu IgA.

- Kinpeygo acoperă o nevoie de tratament rămasă neacoperită, la pacienții cu IgAN cu risc de progresie rapidă a bolii către stadiul terminal , dializă sau transplant

- Scopul principal al tratamentului cu Kinpeygo la pacienții cu IgAN este prevenirea sau întârzierea progresiei către IRST, unde pacienții se confruntă cu o povară clinică și umanistă ridicată a bolii, iar singurele lor opțiuni de



tratament sunt dializa, care este costisitoare și împovărătoare, sau transplantul de rinichi.

- Kinpeygo ar putea întârzia progresia bolii la pacienții cu IgAN cu risc crescut de progresie spre IRST, oferind valoare atât în ceea ce privește eficacitatea, cât și siguranța, precum și în întârzierea debutului dializei costisitoare.

4. PREVEDERILE AGENȚIEI EUROPENE A MEDICAMENTELOR REFERITOARE LA STATUTUL DE MEDICAMENT ORFAN

Comisia Europeană la 18 noiembrie 2016 a acordat statutul de medicament orfan pentru Budesonida în tratamentul nefropatiei primare cu IgA. (EU/3/16/1778) - Pharmalink AB, Suedia. În ianuarie 2018, Pharmalink AB și-a schimbat numele în Calliditas Therapeutics AB.

Statutul de medicament orfan a fost confirmat la data de 13 Decembrie 2016 prin decizia EMA/686651/2016 emisă de către Comitetul de Produse Medicinale Orfane (COMP).

În raportul (EU/3/16/1778) din 15 July 2022, de menținerea statutului de medicament orfan pentru medicamentul Kinpeygo (budesonide) al Comitetului de Produse Medicinale Orfane sunt menționate următoarele:

- indicația terapeutică propusă se încadrează în întregime în sfera stării orfane a unui produs medicamentos orfan desemnat;
- prevalența nefropatiei primare cu IgA (denumită în continuare „condiția”) a fost estimată că a rămas sub 5 din 10.000 și este de aproximativ 4 din 10.000 persoane din Uniunea Europeană;
- afecțiunea pune viața în pericol, este debilitantă din cauza pierderii progresive a funcționalității rinichilor care ar putea duce în cele din urmă la boală renală în stadiul terminal care necesită dializă și transplant;

La 19 mai 2022, Comitetul pentru produse medicamentoase de uz uman (CHMP) a recomandat acordarea autorizației de introducere pe piață pentru medicamentul Kinpeygo, destinat tratamentului nefropatiei primare cu imunoglobuline A¹⁹.

Medicamentul KINPEYGO 4mg este un medicament orfan, aprobat de către Agenția Europeană Medicamentului (EMA) prin procedura centralizată pe baza deciziei CE nr. C(2022)6728 (final)/15. 09. 2022.

La momentul depunerii cererii pentru desemnare ca medicament orfan, nu existau metode satisfăcătoare autorizate pentru tratamentul nefropatiei primare cu IgA. Pacienții au fost adesea tratați cu medicamente pentru a suprima sistemul imunitar, cum ar fi corticosteroizi, ciclosporină sau ciclofosfamidă. Pacienții cu risc crescut de dezvoltare a insuficienței renale au primit medicamente pentru scăderea tensiunii arteriale, cum ar fi inhibitorii ECA sau blocante ale receptorilor de angiotensină, pentru a reduce stresul asupra rinichilor. Pe măsură ce boala se agravează, dializa renală iar transplantul de rinchi poate fi necesare.

5. PRECIZARI DETM

Aplicarea criteriilor de evaluare prevăzute în anexa nr. 1, tabelul nr. 5 din OMS nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare a fost solicitată de către reprezentantul DAPP în România, conform informațiilor furnizate



În dosarul cu documentația Kinpeygo nr. 9535/24.03.2023 transmis pentru evaluare.

6. PUNCTAJ

| Criteriu de evaluare | Nr. puncte |
|--|------------|
| 1. <i>Tratamentul, prevenirea sau diagnosticarea unor afecțiuni care nu afectează mai mult de 5 din 10.000 de persoane din UE sau care pun în pericol viața, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecțiuni grave și cronice ale organismului. În plus pentru aceste boli nu există nicio metodă satisfăcătoare de diagnosticare, prevenire sau tratament autorizată în UE sau, dacă această metodă există, medicamentul aduce un beneficiu semnificativ celor care suferă de această acțiune sau DCI-uri noi aprobate pentru medicamentele pentru terapie avansată</i> | 70 |
| 2. <i>Solicitantul prezintă pentru medicamentul orfan sau pentru medicamentul pentru terapie avansată unul din următoarele documente:</i> a) <i>autorizația de studii clinice și raportul intermediar/final care dovedesc derularea pe teritoriul României a unui studiu clinic al medicamentului evaluat pe indicația depusă;</i> b) <i>evaluarea EUnetHTA pe indicația depusă;</i> c) <i>autorizarea de folosire în tratamente de ultimă instanță în România pentru medicamentul evaluat pentru indicația depusă;</i> d) <i>avizul de donație eliberat de ANMDMR și dovada asigurării tratamentului cu medicamentul donat pentru o</i> | 0 |
| TOTAL PUNCTAJ | 70 |

7. CONCLUZIE

Conform O.M.S. nr. 861/2014, care cuprinde toate modificările aduse actului oficial publicate în M.Of., inclusiv cele prevăzute în O. Nr. 1.353/30.07.2020, publicat în M. Of. Nr. 687/31.07.2020, medicamentul cu **DCI Budesonidum și DC Kinpeygo** întrunește punctajul de admitere condiționată în *Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate SUBLISTA C, SECȚIUNEA C2, DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații incluși în programele naționale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu și spitalicesc, P6: Programul național de diagnostic și tratament pentru boli rare și sepsis sever.*

Menționăm faptul că deținătorul autorizației de introducere pe piață, prin reprezentantul său din România, și-a exprimat intenția de a se angaja într-un mecanism cost-volum pentru medicamentul DC Kinpeygo (DCI Budesonidum) 4 mg capsule cu eliberare modificată.

8. RECOMANDARI

Recomandăm elaborarea protocolului pentru **DCI Budesonidum** având indicația "*tratamentul nefropatiei primare (IgAN) cu imunoglobulină A (IgA) la adulți cu risc de progresie rapidă a bolii, cu un raport proteine - creatinină în urină (UPCR) $\geq 1,5$ g/gram*".



Referințe:

1. Calliditas Therapeutics. FDA grants Calliditas Therapeutics Accelerated Approval of TARPEYO™ (budesonide) to Reduce Proteinuria in IgA Nephropathy; 2021.
2. Del Vecchio L, Chiara Rimoldi C, Pozzi C. Nefecon (targeted-release formulation-budesonide) for the treatment of IgA nephropathy. *Future Rare Diseases*. 2021;1(4).
3. Fellstrom BC, Barratt J, Cook H, et al. Targeted-release budesonide versus placebo in patients with IgA nephropathy (NEFIGAN): a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2b trial. *Lancet*. 2017;389(10084):2117-2127.
4. Pattrapornpisut P, Avila-Casado C, Reich HN. IgA Nephropathy: Core Curriculum 2021. *Am J Kidney Dis*. 2021;78(3):429-441.
5. Calliditas Therapeutics AB. Clinical Study Report. A Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled Study to Evaluate Efficacy and Safety of Nefecon in Patients with Primary IgA Nephropathy at Risk of Progressing to End-Stage Renal Disease (NeflgArd) | Data cutoff date of 05 October 2020 for Part A analysis | Protocol number Nef-301 | v1.0. 27 January 2021, 2020.
6. Inker LA, Mondal H, Greene T, et al. Early Change in Urine Protein as a Surrogate End Point in Studies of IgA Nephropathy: An Individual-Patient Meta-analysis. *Am J Kidney Dis*. 2016;68(3):392-401.
7. Thompson A, Carroll K, L AI, et al. Proteinuria Reduction as a Surrogate End Point in Trials of IgA Nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2019;14(3):469-481.
8. Carroll K, Conley L, Mercer A, Saleem MA, Barratt J. Estimating the delay in time to ESKD for treatment effects on proteinuria in IgA nephropathy and FSGS (Abstract MO246). *Nephrol Dial Transplant*. 2020: i200.
9. Reich HN, Troyanov S, Scholey JW, Cattran DC. Remission of proteinuria improves prognosis in IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18(12):3177-3183.
10. Levey AS, Gansevoort RT, Coresh J, et al. Change in Albuminuria and GFR as End Points for Clinical Trials in Early Stages of CKD: A Scientific Workshop Sponsored by the National Kidney Foundation in Collaboration with the US Food and Drug Administration and European Medicines Agency. *Am J Kidney Dis*. 2020;75(1):84-104.
11. Calliditas Therapeutics AB. Additional figures and tables for UPCR ≥ 1.5 g/g subgroup of NeflgArd. Data cutoff date of 05 October 2020 for Part A analysis. Protocol number Nef-301 2022.
12. Cision. Calliditas receives positive CHMP opinion in IgA nephropathy. Available at: <https://news.cision.com/calliditas-therapeutics/r/calliditas-receives-positive-chmp-opinion-in-iga-nephropathy,c3570820>. Accessed 31 May 2022, 2022.
13. Calliditas Therapeutics AB. Draft Kinpeygo SmPC; 2022.
14. Inker LA, Heerspink HJL, Tighiuart H, et al. GFR Slope as a Surrogate End Point for Kidney Disease Progression in Clinical Trials: A Meta-Analysis of Treatment Effects of Randomized Controlled Trials. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN*. 2019;30(9):1735-1745.
15. Knoop T, Vikse BE, Svarstad E, et al. Mortality in patients with IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis*. 2013;62(5):883-890.
16. NCBI Bookshelf. Budesonide. NCBI Bookshelf. 2020.
17. Rauen T, Eitner F, Fitzner C, et al. Intensive Supportive Care plus Immunosuppression in IgA Nephropathy. *New England Journal of Medicine*. 2015;373(23):2225-2236.
18. KDIGO 2021 Clinical practice guideline for the management of glomerular disease
19. Holford N. Treatment response and disease progression. *Transl Clin Pharmacol*. 2019;27(4):123-126.
20. EMA, Rezumatul Caracteristicilor Produsului Kinpeygo 4 mg capsule cu eliberare modificată. https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20220915156959/anx_156959_ro.pdf, accesat iulie 2023;
21. ORDIN Nr. 861*) din 23 iulie 2014 „pentru aprobarea criteriilor și metodologiei de evaluare a tehnologiilor medicale, a documentației care trebuie depusă de solicitanți, a instrumentelor metodologice utilizate în procesul de evaluare privind includerea, extinderea indicațiilor, neinclusiunea sau excluderea medicamentelor în/din Lista cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, precum și a căilor de atac”, care cuprinde toate modificările aduse actului oficial publicate în M.Of., inclusiv cele prevăzute în: O. Nr.1.353/30.07.2020 Publicat în M.Of. Nr. 687/31.07.2020.

Raport finalizat la data de: 25.07.2021

Director DETM
Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu