

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO
IPT-243/V1/08022024

Informe de Posicionamiento Terapéutico de budesonida (Kinpeygo®) en pacientes adultos con nefropatía por inmunoglobulina A primaria

Fecha de publicación: 08 de febrero de 2024

Índice

Introducción.....	1
Budesonida de liberación modificada (Kinpeygo®).....	2
Farmacología ^{2,33}	3
Eficacia ²	3
Limitaciones, validez y utilidad práctica.....	6
Evaluaciones por otros organismos.....	7
Seguridad ²	7
Valoración del beneficio clínico ²	8
Discusión.....	9
Conclusión.....	13
Grupo de Expertos (por orden alfabético).....	15
Anexo.....	16

Introducción¹

La nefropatía por inmunoglobulina A (IgA), también llamada enfermedad de Berger, es una enfermedad autoinmune renal que se caracteriza por el depósito de IgA en el glomérulo renal².

Si bien la nefropatía por IgA se manifiesta a nivel renal, el sistema inmunitario de las mucosas tiene un papel fundamental en su patogénesis. En estos pacientes, la síntesis de IgA1 en el tejido linfoide asociado al intestino, incluidas las placas de Peyer, se encuentra desregulada por un desequilibrio en la actividad enzimática en las células secretoras de dicha inmunoglobulina^{3,4}, produciéndose anticuerpos IgA1 deficientes en galactosa (Gd-IgA1)^{5,6}. Dichos Gd-IgA1, así como los inmunocomplejos formados por autoanticuerpos anti-Gd-IgA1 y Gd-IgA1, se depositan en el mesangio glomerular, donde inician una cascada de acontecimientos inflamatorios que acaban provocando glomeruloesclerosis y glomerulonefritis irreversible, y la pérdida de la capacidad de filtración renal^{3,4,7}.

La nefropatía por IgA es la glomerulonefritis crónica primaria más prevalente a nivel mundial¹. Es una enfermedad rara que se estima afecta a 4 de cada 10 000 habitantes de la UE⁸. Según un estudio reciente, la enfermedad sería, en general, más frecuente en varones que en mujeres⁹. Existen diferencias geográficas en la prevalencia de la enfermedad, con una mayor prevalencia en individuos de raza asiática en comparación con los de raza blanca y una prevalencia aún menor en individuos de raza negra. También hay diferencias notables en la distribución por sexos: los

pacientes de raza blanca son predominantemente varones, mientras que la prevalencia es similar entre hombres y mujeres de raza asiática^{9,10,11}.

La nefropatía primaria por IgA puede aparecer a cualquier edad, pero es típico el debut clínico en la segunda o tercera década de la vida^{3,7,12}. Por lo tanto, los pacientes con nefropatía por IgA son más jóvenes y suelen tener menos comorbilidades que la mayoría de los pacientes con enfermedad renal crónica (ERC)¹³.

El diagnóstico de la nefropatía por IgA se realiza mediante biopsia renal. La clasificación de Oxford, actualizada en 2016, establece una serie de parámetros histológicos para clasificar la nefropatía por IgA, según la presencia de hiper celularidad mesangial, hiper celularidad endocapilar, glomeruloesclerosis segmentaria, fibrosis intersticial o atrofia tubular, y presencia de "semilunas" (puntuación MEST-C)¹⁴. Tanto los datos histológicos en el momento de la biopsia como ciertos factores clínicos asociados se pueden utilizar para estratificar a los pacientes con nefropatía por IgA según su riesgo. Los factores clínicos asociados a un mal pronóstico son la insuficiencia renal en el momento del diagnóstico, la hipertensión arterial y la proteinuria (>0,75-1 g/día) tanto al diagnóstico como en el seguimiento¹⁷. Es una enfermedad extremadamente variable: la mayor parte de los pacientes (hasta el 70%) presenta buen pronóstico a largo plazo, pero también puede presentarse como crónicamente debilitante y potencialmente mortal debido a la pérdida progresiva de la función renal^{7,13,15,16}. Hasta el 50% de los pacientes desarrollan enfermedad renal terminal (ERT) en los 20 años siguientes al diagnóstico^{16,17,18}. La nefropatía por IgA se asocia con una disminución de la calidad y la esperanza de vida de los pacientes^{19,20}.

El tratamiento de base se fundamenta en la reducción de la proteinuria y la optimización del control de la presión arterial, mediante la inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y/o antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA-II) a las dosis máximas toleradas por el paciente, junto con una dieta baja en sodio¹².

Cuando la proteinuria persiste a pesar de la inhibición óptima del SRAA, los pacientes se encuentran en mayor riesgo de progresar a ERT. En dicho escenario, debe considerarse el uso de fármacos inmunosupresores¹. Las opciones terapéuticas se limitan, generalmente, a valorar la administración de un tratamiento de 6 meses con dosis altas de glucocorticoides sistémicos (GCS). Sin embargo, actualmente se cuestiona el balance beneficio/riesgo del uso de GCS frente al tratamiento de base optimizado, debido a la aparición de eventos adversos graves que podrían estar relacionados con los GCS (en particular, infecciones graves potencialmente mortales) en dos ensayos^{21,22,23,24}. Otros inmunosupresores, como ciclofosfamida, micofenolato de mofetilo e hidroxiquina se sugieren sólo para situaciones o grupos de población muy específicos^{25,26,27,28,29,30,31,32}. Hasta el momento, no se disponía en la UE de medicamentos específicamente aprobados para el tratamiento de pacientes con nefropatía primaria por IgA (ver tabla 1 de alternativas similares en el anexo).

Teniendo en cuenta los eventos adversos asociados al uso de GCS, la falta de tratamientos que hayan demostrado eficacia independientemente de la raza, y el elevado riesgo de progresión a ERT, diálisis y trasplante que presentan estos pacientes, existe una necesidad médica no cubierta de un tratamiento eficaz y seguro para la nefropatía por IgA, que sea capaz de prevenir o reducir el deterioro de la función renal, preservando así la funcionalidad residual y evitando la progresión a ERT, la muerte, y la pérdida de calidad de vida².

Budesonida de liberación modificada (Kinpeygo®)^{2,33}

Budesonida de liberación modificada (Kinpeygo®) ha recibido autorización condicional de comercialización para el tratamiento de la nefropatía por inmunoglobulina A (IgA) primaria en adultos con riesgo de progresión rápida de la enfermedad con un cociente proteína/creatinina en orina (UPCR, por sus siglas en inglés) $\geq 1,5$ g/g. Fue designado medicamento huérfano en 2016⁸.

Se presenta como cápsulas duras de liberación modificada de 4 mg. Las cápsulas no se deben abrir, triturar ni masticar, ya que podría afectar al perfil de liberación. La dosis recomendada es de 16 mg (cuatro cápsulas) una vez al día por la mañana, al menos una hora antes de ingerir alimentos, por vía oral, durante 9 meses. Cuando se vaya a suspender el tratamiento, la dosis debe reducirse a 8 mg una vez al día durante 2 semanas; la dosis puede reducirse a 4 mg una vez al día durante otras 2 semanas, a criterio del médico. No se ha establecido la seguridad ni la eficacia del tratamiento con ciclos posteriores de budesonida de liberación modificada.

Este medicamento está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh). Contiene como excipiente sacarosa, por lo que está contraindicado en pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la fructosa, malabsorción de glucosa-galactosa o insuficiencia de sacarosa-isomaltasa.

Farmacología^{2,33}

Budesonida de liberación modificada (Kinpeygo®) es una formulación de budesonida en cápsulas duras de liberación modificada que combina una disgregación retardada de la cápsula con una liberación prolongada de budesonida en el íleon, donde hay una elevada densidad de placas de Peyer. Al dirigir la liberación de la budesonida hacia el íleon, se prevé que el efecto farmacológico sea local.

La acción prevista de budesonida de liberación modificada (Kinpeygo®) es la supresión de los linfocitos B de la mucosa, situados en las placas de Peyer, y la inhibición de su proliferación y diferenciación en células plasmáticas productoras de Gd-IgA1. Se espera que suprima la aparición de Gd-IgA1 y la formación de inmunocomplejos en la circulación sistémica, previniendo así el depósito en el glomérulo de inmunocomplejos de Gd-IgA1, que se manifiestan como glomerulonefritis y pérdida de la función renal.

La absorción oral de budesonida parece ser completa y rápida, mientras que la biodisponibilidad sistémica es baja (aproximadamente el 10 %) debido a un metabolismo de primer paso elevado.

Budesonida se metaboliza a través del CYP3A4. Los inhibidores potentes del CYP3A4 pueden aumentar los niveles plasmáticos de budesonida, por lo que se debe evitar el uso conjunto a menos que el beneficio supere al riesgo. El tratamiento concomitante con inductores del CYP3A4 puede reducir la exposición sistémica a la budesonida.

Eficacia²

Se dispone de un estudio de fase III aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo (Nef-301^{34,35}; NeflgArd; NCT03643965) y de un ensayo de soporte de fase IIb controlado con placebo (Nef-202³⁶; NEFIGAN; NCT01738035). Se dispone asimismo de un análisis agrupado de ambos ensayos.

Ensayo Nef-301 (NeflgArd)^{2,33}

El ensayo constó de 2 partes, la parte A y la parte B (ver figura 1 en el anexo). El diseño de la parte A incluyó un periodo de cribado de hasta 35 días, seguido de un periodo de tratamiento ciego de 9 meses, y un periodo de seguimiento de 3 meses (incluyendo un periodo de disminución de dosis de 2 semanas). La parte B consiste en un periodo de seguimiento observacional de 12 meses una vez finalizada la parte A. Cada paciente aleatorizado fue seguido durante 25 meses después de la primera dosis (o, si el paciente aleatorizado no recibió ningún fármaco del estudio, 25 meses después de la aleatorización). La duración total del estudio fue de hasta 26,5 meses (incluido el periodo de cribado y una visita final para repetir el muestreo de TFGe a los 2 años). No se administró ningún fármaco durante la parte B. En el momento de redacción de este informe, los resultados de la parte A del ensayo NeflgArd han sido evaluados por la EMA, y los resultados de la parte B han sido publicados en una revista revisada por pares.

Se incluyeron pacientes adultos con nefropatía por IgA confirmada mediante biopsia realizada en los últimos 10 años, en tratamiento con dosis estables de iSRAA (IECA y/o ARA-II) a la dosis máxima permitida o a la dosis máxima tolerada durante los 3 meses previos a la aleatorización, con TFGe entre ≥ 35 y ≤ 90 mL/min/1,73m² (según la fórmula CKD-EPI) y proteinuria basada en 2 mediciones consecutivas (muestreo de orina de 24 horas), alcanzando los siguientes valores:

- Proteinuria ≥ 1 g/día en 2 mediciones consecutivas; o
- UPCR $\geq 0,8$ g/g en 2 mediciones consecutivas;

Los pacientes fueron excluidos del ensayo si tenían enfermedades sistémicas que pudieran causar depósitos mesangiales de IgA; habían sido sometidos a un trasplante renal; padecían otras glomerulopatías o síndrome nefrótico; tenían cirrosis hepática, diabetes mellitus tipo 1 o tipo 2 mal controlada (HbA1c >8%); antecedentes de angina inestable, insuficiencia cardíaca congestiva de clase III o IV, y/o arritmia clínicamente significativa, presión arterial mal controlada (≥ 140 mmHg de presión arterial sistólica o ≥ 90 mmHg de presión arterial diastólica); osteoporosis conocida de riesgo medio o alto, glaucoma, cataratas, si habían recibido tratamiento con medicamentos inmunosupresores sistémicos (distintos de los GC) en los 12 meses anteriores a la aleatorización, cualquier GC sistémico en los 3 meses anteriores a la misma, o tratamiento con cualquier GC sistémico en los 12 meses anteriores, excepto durante un máximo de 3 periodos de 2 semanas con una dosis equivalente a $\leq 0,5$ mg/kg/día de prednisolona para indicaciones no relacionadas con la IgAN; o si estaban tomando inhibidores potentes del CYP3A4.

El objetivo principal de la parte A era evaluar el efecto del tratamiento con budesonida de liberación modificada 16 mg sobre la UPCR durante 9 meses en comparación con placebo. La dosis de 16 mg se seleccionó a partir de los resultados del ensayo Nef-202. Los objetivos secundarios de la parte A fueron:

- Evaluar el efecto del tratamiento con budesonida de liberación modificada 16 mg sobre la TFGe a los 9 y 12 meses en comparación con placebo; y
- Evaluar aspectos adicionales de la función renal, y la seguridad y tolerabilidad del tratamiento con budesonida de liberación modificada 16 mg a los 9 meses en comparación con placebo.

El objetivo principal de la parte B es la evaluación del efecto del tratamiento con budesonida de liberación modificada 16 mg, administrado en la parte A, sobre las consecuencias clínicas relacionadas con la reducción de la proteinuria, medida por la TFGe durante 2 años en comparación con placebo. El objetivo secundario de la parte B es la evaluación del efecto del tratamiento con budesonida de liberación modificada 16 mg, administrado en la parte A, sobre diferentes aspectos de la función renal y la seguridad durante 2 años.

La variable principal de eficacia de la parte A se definió como la ratio de UPCR a los 9 meses de la primera dosis del fármaco del estudio frente al valor basal.

Las variables secundarias de eficacia de la parte A fueron:

- Ratio de la TFGe a los 9 y 12 meses en comparación con el valor basal; y
- Ratio albúmina/creatinina en orina (RAC) a los 9 meses en comparación con el valor basal.

La variable principal de eficacia de la parte B es una evaluación de la TFGe basada en el área bajo la curva calculada como media ponderada en el tiempo de los registros de TFGe observados en cada punto temporal a lo largo de 2 años. La TFGe a los 2 años (que debía repetirse para obtener un segundo valor en un plazo de 14 a 35 días) fue la media geométrica de las 2 evaluaciones. También se realizó un análisis de la pendiente de la TFGe a los 2 años. Entre las variables secundarias de la parte B, se incluyó la diferencia entre grupos en cuanto al cambio medio en la UPCR a los 2 años del inicio de tratamiento.

Para el cálculo de la población a incluir en el ensayo Nef-301, se tuvo en cuenta que, en el estudio de fase 2b (Nef-202), la desviación estándar estimada para el cambio en el logaritmo de UPCR respecto al valor basal tras 9 meses de tratamiento fue de 0,59. Partiendo de esta hipótesis, se dedujo que la inclusión de 200 pacientes en la parte A del estudio Nef-301 tendría una potencia superior al 90% para demostrar significación estadística a un nivel alfa unilateral de 0,025, dada una reducción relativa real del 25% en la UPCR con el tratamiento con budesonida de liberación modificada en comparación con placebo.

Los pacientes fueron aleatorizados en una proporción 1:1 a budesonida de liberación modificada o placebo. La aleatorización se estratificó según la proteinuria basal (<2 g/24 h o ≥ 2 g/24 h); la TFGe basal (<60 mL/min/1,73 m² o ≥ 60 mL/min/1,73 m²); y la región geográfica (Europa, Norteamérica, Sudamérica, o Asia-Pacífico). Los pacientes aleatorizados recibieron 16 mg de budesonida de liberación modificada (4 cápsulas de 4 mg una vez al día) o placebo (4 cápsulas) durante un periodo de tratamiento de 9 meses. Las cápsulas de budesonida y de placebo tenían una apariencia similar para asegurar que se mantenía el enmascaramiento del tratamiento. La dosis podía reducirse de cuatro cápsulas a dos si se desarrollaban EA clínicamente relevantes que el investigador considerara relacionados con el fármaco del estudio y que obligaran a reducir la dosis. Si se reducía la dosis, ésta no debía volver a aumentarse a cuatro cápsulas diarias.

En la parte A, las características basales estaban equilibradas entre ambos grupos de tratamiento. Predominaron los hombres (67,8%), de raza blanca (85,9%), y una edad mediana en torno a los 44 años. La mediana de UPCR al inicio fue de 1,26 g/g, aproximadamente el 60% de los pacientes tenían proteinuria basal de 2 g/24 h, y la mediana de TFGe era de 55 ml/min/1,73 m². Además, la mayoría de los pacientes (65,3%) presentaban microhematuria al inicio del estudio. El 9,3% de los pacientes del grupo de budesonida habían recibido previamente GC o inmunosupresores, frente al 6,9% del grupo placebo. El 97,9% de los pacientes del grupo budesonida y el 97,1% del grupo placebo recibía un IECA y/o un ARA-II, mientras que el 3,1% y el 6,9%, respectivamente, recibían ambos tratamientos. La mayor parte de los pacientes de ambos grupos recibía una dosis de ISRAA correspondiente a al menos un 80% de la máxima permitida.

Resultados de la parte A del ensayo NefigArd (ver tabla 2 en el anexo)

La ratio de UPCR a los 9 meses, comparado con el basal, fue de 0,69 (IC95%: 0,61; 0,79) en el grupo budesonida de liberación modificada, y de 0,95 (IC95%: 0,83; 1,08) en el grupo placebo, siendo la diferencia entre grupos estadísticamente significativa (ratio: 0,73 (IC 95%: 0,61; 0,88); $p=0,0003$).

La ratio de TFGe a los 9 meses, comparado con el valor basal, fue de 1,00 (IC95%: 0,96; 1,03) en el grupo budesonida de liberación modificada, y de 0,93 (IC95%: 0,90; 0,96) en el grupo placebo; la diferencia entre grupos (1,07 (IC95%: 1,03; 1,13) fue estadísticamente significativa ($p=0,0014$). A los 12 meses, la diferencia entre grupos (1,07 (IC95%: 1,01; 1,13) también fue estadísticamente significativa.

La RAC a los 9 meses, comparado con el basal, fue de 0,64 (IC95%: 0,55; 0,75) en el grupo budesonida de liberación modificada, y de 0,93 (IC95%: 0,80; 1,09); la diferencia entre grupos fue estadísticamente significativa (0,69 [IC95%: 0,55; 0,86], $p=0,0005$).

Resultados de la parte B del ensayo NefigArd

Se incluyeron 359 pacientes (180 asignados a budesonida de liberación modificada y 179 a placebo).

La media ponderada en el tiempo de los registros de TFGe a lo largo de 2 años mostró un cambio medio de -2,47 ml/min/1,73 m² (IC 95%: -3,88; -1,02) con budesonida de liberación modificada, y de -7,52 ml/min/1,73 m² (IC 95%: -8,83; -6,18) con placebo (diferencia entre brazos estadísticamente significativa: 5,05 ml/min/1,73 m² (IC 95%: 3,24; 7-38; $p<0,0001$).

Al cabo de 2 años, el cambio en la TFGe con respecto al valor basal fue de -6,11 ml/min/1,73 m² (IC 95%: -8,04; -4,11) en el grupo budesonida de liberación modificada, en comparación con -12,00 ml/min/1,73 m² (IC 95%: -13,76; -10,15) en el grupo placebo. Estos cambios correspondieron a una diferencia en la pendiente total de la TFGe a los 2 años de 2,95 ml/min/1,73 m²/año ((IC 95%: 1,67; 4, 58; p<0,0001) a favor de budesonida de liberación modificada.

El cambio medio en la UPCR a los 2 años del inicio del tratamiento fue de -30,7% (IC 95%: -38,9%; -21,5%) en el grupo de budesonida de liberación modificada, y de -1,0% (IC95%: -12,8%; 12,4%) en el grupo de placebo. La diferencia entre grupos fue de 30,1% (IC95%: 16,4%; 41,5%).

Resultados de subgrupos

Se realizaron análisis de la ratio de UPCR a los 9 meses en comparación con el valor basal para subgrupos en función de la edad (<45 años o ≥ 45 y <65 años); sexo; región (Europa o Norteamérica); proteinuria basal (<2 g/ 24 h o ≥2 g/24 h); TFGe basal (<60 mL/min/1,73 m² o ≥60 mL/min/1,73 m²); y dosis de iSRAA (<50% de la dosis máxima permitida, ≥ 50% y <80%; ≥80%). No se hallaron diferencias entre subgrupos para esta variable (p de interacción >0,05 para todos ellos).

También se realizaron análisis de la ratio de TFGe a los 9 meses en comparación con el valor basal para los mismos subgrupos, sin hallarse diferencias entre subgrupos.

Asimismo, tanto en los ensayos Nef-301 y Nef-202 como en el análisis agrupado de dichos ensayos se llevaron a cabo análisis de subgrupos predefinidos, incluyendo UPCR ≥1,5 g/g versus <1,5 g/g. En los análisis de subgrupos de la variable ratio de UPCR a los 9 meses, no se detectaron diferencias según dicho punto de corte.

Sin embargo, en pacientes con un UPCR basal ≥1,5 g/g, la diferencia en la pendiente crónica de la TFGe al cabo de un año (a partir de los 3 meses iniciales) fue de 7,62 ml/min/1,73 m² (IC 95%: 1,63; 13,61; p = 0,0068) con budesonida en comparación con placebo. La diferencia en la pendiente crónica de la TFGe es estadísticamente significativa a partir de UPCR ≥1,3 g/g, si bien el subgrupo preespecificado y que se consideró finalmente fue el de pacientes con UPCR≥1,5 g/g.

Limitaciones, validez y utilidad práctica³⁷

La población incluida en los ensayos se puede considerar, en general, representativa de la que presenta nefropatía por IgA en la práctica clínica. Sin embargo, si bien el ensayo pivotal incluyó mayoritariamente pacientes de raza blanca, son los pacientes de raza asiática los que suelen presentar características de mayor gravedad.

La elección de placebo como comparador, dada la escasez de alternativas que hayan demostrado eficacia y seguridad y que cuenten con indicación autorizada, se puede considerar válida, si bien otra opción podría haber sido utilizar como comparador un GCS. Dicha comparación hubiera facilitado el posicionamiento de budesonida de liberación modificada en esta patología.

No se dispone de datos sobre la administración de budesonida de liberación prolongada más allá de los 9 meses, ni tampoco sobre la administración de ciclos repetidos de tratamiento. Esto puede ser problemático, ya que la nefropatía por IgA es una enfermedad crónica, y un solo ciclo de tratamiento con budesonida de liberación prolongada podría, según los datos disponibles hasta el momento, retrasar la progresión de la enfermedad hacia la insuficiencia renal, pero no tendría carácter curativo. Se está llevando a cabo la fase OLE del ensayo NefIgArd, en la que se evaluará la eficacia y seguridad de un segundo ciclo de 9 meses de budesonida de liberación prolongada³⁸.

Durante la realización del estudio, se introdujeron varias modificaciones en el protocolo. Dos de esos cambios fueron que el criterio de inclusión diagnóstico de nefropatía por IgA comprobado por biopsia se cambió de "en los últimos 5 años" a "en los últimos 10 años"; y que el límite inferior del valor de TFGe se redujo de 45 a 35 mL/min /1,73 m². Ambos

cambios podrían ser relevantes desde el punto de vista clínico, ya que modifican el perfil de pacientes incluidos en el ensayo.

No es posible extraer conclusiones concretas sobre la eficacia y seguridad en relación con poblaciones especiales, como por ejemplo en pacientes de edad avanzada, porque el tamaño de la población de estudio, y por tanto de los subgrupos, es muy pequeño.

Evaluaciones por otros organismos

En la fecha de redacción de este informe, no se han encontrado publicadas evaluaciones por parte de otros organismos sobre budesonida de liberación modificada en el tratamiento de pacientes adultos con nefropatía por IgA primaria con riesgo de progresión rápida de la enfermedad con un UPCR $\geq 1,5$ g/g.

Seguridad²

Se definieron dos poblaciones de las cuales se extrajeron datos de seguridad en el ensayo Nef-301:

La población FAS de la parte A incluyó a los primeros 201 pacientes aleatorizados, independientemente de si el paciente recibió o no el fármaco del estudio. Sólo se incluyeron aquellos pacientes que recibieron al menos una dosis del tratamiento del estudio.

La población SAS incluyó a todos los pacientes que recibieron al menos una dosis del fármaco del estudio hasta el corte de datos, por lo que incluye datos de pacientes que aún no han completado la fase de 9 meses de tratamiento. Incluyó 294 pacientes en total: 150 que recibieron budesonida de liberación modificada y 144 que recibieron placebo.

El 86,6% de los pacientes del FAS tratados con budesonida de liberación modificada tuvo algún EA, frente al 73,0% de los tratados con placebo, mientras que el 9,3% y el 1,0% sufrió algún EA que llevó a la discontinuación del tratamiento del estudio.

Los EA más comunes que aparecieron en al menos el 5% de los pacientes con una frecuencia al menos un 5% superior en los pacientes tratados con budesonida de liberación modificada que en los tratados con placebo en la población FAS fueron hipertensión (15,5% vs. 2,0%), edema periférico (14,4% vs. 4,0%), espasmos musculares (13,4% vs. 4,0%), acné (11,3% vs. 2,0%), dermatitis (7,2% vs. 2,0%), disnea (6,2% vs. 0,0%), edema facial (6,2% vs. 1,0%), hirsutismo (5,2% vs. 1,0%) y distensión de ligamentos (5,2% vs. 1,0%).

El 48,5% de los pacientes tratados con budesonida de liberación modificada sufrió algún EA que, a juicio del investigador, estaba relacionado con el tratamiento del estudio, frente al 24,0% del brazo placebo. Los más frecuentes en el brazo de budesonida fueron el acné (9,3%), el aumento de peso (6,2%), la hipertensión (5,2%) y la cefalea (5,2%).

Se consideraron EA de especial interés (AESI) las infecciones graves que requirieran hospitalización, la aparición de diabetes mellitus, la fractura confirmada, la aparición de osteonecrosis, la hemorragia gastrointestinal que requiriera hospitalización, la aparición de cataratas y la aparición de glaucoma. Se detectó al menos un AESI en el 2,0% de los pacientes tratados con budesonida de liberación modificada y en el 0,7% de los tratados con placebo en el SAS durante el tratamiento y hasta 14 días tras la última dosis: 2 casos de diabetes mellitus de nueva aparición y un caso de sangrado gastrointestinal que requirió hospitalización en el brazo de budesonida de liberación modificada, y un caso de fractura en el brazo de placebo. Asimismo, se detectaron 2 AESI en pacientes en seguimiento más allá de los 14 días tras la última dosis: un caso de diabetes mellitus de nueva aparición en el brazo de budesonida de liberación modificada, y un caso de fractura en el brazo de placebo.

Se notificaron dos muertes en el grupo de tratamiento con budesonida de liberación modificada: una fue una infección mortal por coronavirus y la otra fue una hemorragia cerebral que se produjo durante el seguimiento. El investigador consideró que ninguna de las dos estaba potencialmente relacionada con el tratamiento del estudio.

EL 11,3% y el 5,0% de los pacientes tratados con budesonida de liberación modificada y con placebo, respectivamente, sufrió algún EA grave. En el brazo de budesonida, se detectaron dos casos de embolismo pulmonar y de función renal disminuida, y un caso de síndrome nefrótico, erisipela, disnea, hipertensión, urgencia hipertensiva, síndrome posttrombótico, dolor torácico, edema facial, meningioma, aborto espontáneo y erupción generalizada.

Valoración del beneficio clínico²

La variable principal de la parte A del ensayo, la ratio de UPCR a los 9 meses, fue de 0,73 en el grupo de budesonida de liberación modificada respecto del grupo de placebo, y comparados ambos con sus respectivos valores basales (IC 95%: 0,61;0,88; p=0,0003). Dicha mejora es estadísticamente significativa, pero se ha de considerar que el UPCR todavía no ha sido validado como variable de resultados renales y, por tanto, no puede realizarse una evaluación beneficio/riesgo basándose únicamente en el valor de UPCR tras 9 o 12 meses. En la parte B del ensayo, la diferencia entre grupos de tratamiento en cuanto al cambio medio en la UPCR a los 2 años del inicio del ensayo fue del 30,1% (IC95%: 16,4%; 41,5%), favorable al brazo de budesonida de liberación prolongada. Por tanto, los datos a más largo plazo apuntarían a que, tras un tratamiento de 9 meses y un seguimiento posterior de 15 meses, el efecto protector de budesonida de liberación prolongada se mantiene.

En cuanto a la TFGe, la ratio entre ambos brazos de tratamiento a los 9 meses fue de 1,07 (IC95%: 1,03; 1,13; p=0,0014. La diferencia entre brazos en cuanto al cambio absoluto en la TFGe fue de 3,87 ml/min/1,72m², a favor de budesonida. Esa ralentización de la disminución de la TFGe es estadísticamente significativa y se puede considerar relevante para la práctica clínica. Sin embargo, a los 12 meses la diferencia entre brazos fue de 3,56 ml/min/1,72m²; esto podría sugerir que el efecto de budesonida no aumenta en tratamientos de mayor duración. Debe tenerse en cuenta que un resultado positivo en la TFGe puede suponer, como mucho, una estabilización de la enfermedad, ya que no cabe esperar que se recupere la función renal previamente perdida.

Tras 2 años desde el inicio del ensayo (9 meses de tratamiento, seguido de 15 meses de seguimiento), la diferencia en la pendiente de la TFGe entre los brazos de budesonida y placebo fue de 2,95 ml/min/1,73 m²/año ((IC 95%: 1,67; 4,58; p<0,0001). Este resultado sugeriría que el efecto del tratamiento con budesonida de liberación prolongada se podría mantener durante cierto tiempo (15 meses en la parte B del ensayo) una vez terminado el ciclo de administración de 9 meses.

La diferencia en la pendiente crónica de la TFGe al cabo de un año de 7,62 ml/min/1,73 m² (IC 95%: 1,63; 13,61) con budesonida en comparación con placebo (p = 0,0068) en pacientes con UPCR ≥1,5 g/g se podría considerar relevante para la práctica clínica, ya que apuntaría a una ralentización en la pérdida de función renal.

El perfil de seguridad de budesonida de liberación modificada en esta indicación se ha caracterizado adecuadamente. Los EA que aparecieron más frecuentemente fueron principalmente de gravedad leve o moderada, y de carácter reversible.

Teniendo en cuenta los resultados anteriores, y dada la escasez de alternativas que hayan demostrado eficacia y seguridad en poblaciones amplias de pacientes con nefropatía por IgA, se puede considerar que budesonida de liberación modificada proporciona un beneficio relevante en esta indicación.

Discusión

Kinpeygo (budesonida de liberación modificada) ha recibido autorización condicional de comercialización para el tratamiento de la nefropatía por IgA primaria en adultos con riesgo de progresión rápida de la enfermedad con UPCR $\geq 1,5$ g/g.

En el ensayo NeflgArd, la ratio de UPCR a los 9 meses, fue de 0,73 en el grupo de budesonida de liberación modificada respecto del grupo de placebo, y comparados ambos con sus respectivos valores basales (IC 95%: 0,61;0,88); $p=0,0003$) Dicha mejora es estadísticamente significativa, si bien, por el momento, el UPCR no ha sido validado como variable de resultados renales y, por tanto, no puede realizarse una evaluación beneficio/riesgo basándose únicamente en este resultado.

En cuanto a la TFGe, la ratio entre ambos brazos de tratamiento a los 9 meses fue de 1,07 (IC95%: 1,03; 1,13, $p=0,0014$). La diferencia entre brazos en cuanto al cambio absoluto en la TFGe fue de 3,87 ml/min/1,72m², a favor de budesonida de liberación modificada. Esa ralentización de la disminución de la TFGe es estadísticamente significativa y se puede considerar relevante. A los 12 meses, la ratio de TFGe entre ambos brazos de tratamiento fue de 1,07 (IC95%: 1,01; 1,13; $p=0,0106$). La diferencia entre brazos en cuanto al cambio absoluto en la TFGe fue de 3,56 ml/min/1,72m² a favor de budesonida de liberación modificada.

El análisis de subgrupos de la variable ratio de TFGe halló que, en pacientes con un UPCR basal $\geq 1,5$ g/g, la diferencia en la pendiente crónica de la TFGe al cabo de un año (a partir de los 3 meses iniciales) fue de 7,62 ml/min/1,73 m² (IC 95%: 1,63; 13,61; $p = 0,0068$) con budesonida en comparación con placebo. La diferencia en la pendiente crónica de la TFGe es estadísticamente significativa a partir de UPCR $\geq 1,3$ g/g, si bien el subgrupo preespecificado y que se consideró finalmente fue el de pacientes con UPCR $\geq 1,5$ g/g. Budesonida de liberación modificada sólo ha obtenido autorización condicional de comercialización en pacientes con UPCR $\geq 1,5$ g/g.

Los principales resultados de eficacia tras 2 años (9 meses de tratamiento, seguido de 15 meses de seguimiento) también son favorables a budesonida de liberación modificada frente a placebo, y podrían confirmar que el efecto se mantiene un cierto tiempo (15 meses en la parte B del ensayo) una vez finalizado el ciclo de tratamiento con budesonida de liberación modificada.

En la actualidad, en la Unión Europea no existen otros tratamientos específicamente aprobados para el tratamiento de pacientes con nefropatía primaria por IgA. Los cuidados estándar comprenden la reducción de la proteinuria y la optimización del control de la presión arterial, con IECA y/o ARA-II a las dosis máximas toleradas por el paciente, junto con una dieta baja en sodio¹. Especialmente cuando la proteinuria persiste a pesar de la inhibición óptima del SRAA, los pacientes corren el riesgo de progresar a ERT. En dicho escenario, se puede valorar el uso de fármacos inmunosupresores, sólo en pacientes con nefropatía por IgA que permanezcan en alto riesgo de ERC progresiva a pesar de los cuidados de soporte máximos. Entre los tratamientos disponibles destacan los GCS, y en ciertas situaciones, inmunosupresores como ciclofosfamida, micofenolato de mofetilo o hidroxiclороquina, entre otros.

El ensayo STOP-IgAN^{23,24} fue un ensayo aleatorizado abierto que probó la hipótesis de que, en pacientes con nefropatía por IgA, el tratamiento con corticosteroides o inmunosupresores, añadidos al tratamiento de soporte, sería superior al tratamiento únicamente de soporte. La variable principal, que se midió después de 3 años, fue la remisión clínica completa (entendida como UPCR < 0,2 mg/mg con TFGe estable) o disminución de la TFGe > 15 mL/min/1,73 m². Los pacientes elegibles tenían proteinuria entre 0,75 y 3,5 g/día y TFGe > 30 mL/min/1,73 m². Todos los pacientes incluidos eran de raza blanca.

Los pacientes fueron aleatorizados 1:1 a continuar con el tratamiento de base (n=80) o a recibir corticosteroides o inmunosupresores (n=82). En el brazo de corticosteroides o inmunosupresores, los 55 pacientes que tenían una TFGe ≥ 60 ml/min/1,73m² recibieron monoterapia con corticosteroides durante 6 meses (9 pulsos de metilprednisolona

(1g/día durante 3 días al inicio de los meses 1, 3 y 5) y prednisolona oral a 0,5 mg/kg en días alternos), y los 27 pacientes que tenían una TFGe entre 30-59 ml/min/1,73m² recibieron, durante 36 meses, 1,5 mg/kg/día de ciclofosfamida seguida de 1,5 mg/kg/día de azatioprina más 40 mg/día de prednisolona oral, disminuyendo a lo largo de 36 meses.

A los 36 meses, el 5% de los pacientes del grupo de tratamiento de soporte presentaban remisión clínica completa frente al 17% en el grupo de inmunosupresión (OR= 4,82 [IC95%: 1,43; 16,30]; p=0,01); sin embargo, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en la disminución de la TFGe > 15 mL/min/1,73 m² (28 frente a 26%, respectivamente).

Asimismo, posteriormente se realizó un análisis retrospectivo de 149 de los pacientes aleatorizados en dicho ensayo. La variable principal en este análisis fue una variable compuesta de tiempo hasta ERT, descenso de más del 40% en la TFGe, o muerte. Tras un seguimiento medio de 7,4 años, 36 de los 72 pacientes aleatorizados a tratamiento de base y 35 de los 77 aleatorizados a inmunosupresores o corticosteroides sufrieron un evento de los que componían la variable principal (HR=1,20; [IC 95%: 0,75; 1,92]).

Por tanto, el ensayo STOP-IgAN halló que el tratamiento con GCS o inmunosupresores, además del tratamiento de base, no supone beneficios sustanciales a nivel renal en pacientes con nefropatía por IgA, ya que no se hallaron diferencias en la tasa de disminución de la TFGe, aunque el tratamiento con corticosteroides/inmunosupresores indujo la remisión de la proteinuria con mayor frecuencia.

El número total de EA graves en dicho ensayo fue similar en los dos grupos de estudio. Sin embargo, se observaron más eventos graves y no graves relacionados con infecciones (predominantemente gastrointestinales y respiratorias) en el grupo de inmunosupresión, de los cuales el 25% se consideraron relacionados con el tratamiento del estudio; y un paciente de este brazo de tratamiento falleció por sepsis.

Entre las limitaciones de este ensayo, destaca que los pacientes incluidos en el ensayo tenían un deterioro basal de la función renal muy limitado (de -1,6 ml/min/año), lo que hacía difícil demostrar el efecto del tratamiento. Además, los pacientes con nefropatía IgA de progresión rápida o con proteinuria persistente (>3,5 g/día) fueron excluidos del ensayo.

Por otra parte, el ensayo TESTING^{21,22} fue un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y multicéntrico, diseñado inicialmente para reclutar a 750 participantes con nefropatía por IgA, proteinuria > 1 g/día y TFGe 20-120 ml/min/1,73 m² tras al menos 3 meses de control de la presión arterial con un iSRAA. Los pacientes fueron aleatorizados 1:1 a metilprednisolona oral (0,6-0,8mg/kg/día; máximo, 48 mg/día) (n = 136) o placebo (n = 126) durante 2 meses, con una disminución progresiva a lo largo de 4 a 6 meses.

Los componentes de la variable principal compuesta fueron ERT, muerte por insuficiencia renal o una disminución del 40% de la TFGe. Se definieron como resultados de seguridad las infecciones graves, la aparición de diabetes, la hemorragia gastrointestinal, la fractura/osteonecrosis y los eventos cardiovasculares. El seguimiento medio se estimó inicialmente en 5 años.

Se produjo un evento de los que componían la variable principal en 8 pacientes (5,9%) en el grupo de metilprednisolona frente a 20 (15,9%) en el grupo de placebo (HR= 0,37 [IC 95%: 0,17; 0,85]); RAR = 10,0% [IC 95%: 2,5%;17,9%]; p = 0,02). Se produjeron EA graves en 20 participantes (14,7%) del grupo de metilprednisolona frente a 4 (3,2%) del grupo de placebo (p = 0,001; RAR= 11,5% [IC 95%: 4,8%; 18,2%]), en su mayoría debido a un exceso de infecciones graves (11 [8,1%]) frente a 0; RAR= 8,1% [IC 95%: 3,5%; 13,9%]; p < 0,001), incluidas 2 muertes. Se interrumpió el reclutamiento debido a un exceso de EA graves.

Posteriormente, se revisó el protocolo para reclutar a 240 participantes adicionales que recibieran un régimen de dosis reducida de metilprednisolona (0,4 mg/kg al día, con un máximo de 32 mg/día, durante 2 meses, seguidos de

una reducción de la dosis de 4 mg/día cada mes) (n=257), o placebo equivalente (n=246), durante un total de 6 a 9 meses. Tras una media de 4,2 años de seguimiento, se produjo un evento de los que componían la variable principal en 74 participantes (28,8%) del grupo de metilprednisolona en comparación con 106 (43,1%) del grupo de placebo (HR= 0,53 [IC 95%: 0,39;0,72]; p < 0,001). Los EA graves fueron más frecuentes con metilprednisolona frente a placebo (28 [10,9%] vs. 7 [2,8%]), principalmente con el tratamiento a dosis completa en comparación con su equivalente placebo (22 [16,2%] frente a 4 [3,2%]).

Por tanto, a pesar de que los resultados del ensayo TESTING mostrarían un posible beneficio a nivel renal en los pacientes con nefropatía IgA y proteinuria de ≥ 1 g/día tratados con metilprednisolona, dicho tratamiento se asoció a un mayor riesgo de infecciones graves, especialmente en aquellos pacientes tratados con altas dosis. El ensayo incluyó casi exclusivamente pacientes de raza asiática, por lo que los resultados podrían no ser representativos para todos los pacientes con nefropatía por IgA.

Actualmente, se cuestiona el uso de GCS en pacientes con nefropatía por IgA. La guía internacional KDIGO sugiere que, en los pacientes que sigan presentando un alto riesgo de ERC progresiva a pesar de los tratamientos de soporte, se considere un tratamiento con glucocorticoides durante 6 meses, discutiendo con ellos el importante riesgo de toxicidad que presenta dicho tratamiento, en particular en los que tienen una TFGe < 50 ml/min/1,73 m².

Se dispone de cierta evidencia publicada sobre la posible utilidad de MMF en la nefropatía por IgA^{25,26,27,28}. Estos ensayos han producido resultados contradictorios, y difieren significativamente en cuanto a la calidad, la selección de los pacientes y la duración del tratamiento. A fecha de redacción de este informe, sólo se obtendrían resultados positivos en los ensayos que incluyeron población de raza asiática. Las recomendaciones KDIGO establecen que MMF puede considerarse como agente ahorrador de esteroides sólo en pacientes de origen étnico chino en los que se considere el uso de corticosteroides¹.

Por su parte, según las recomendaciones KDIGO, sólo se puede considerar el uso de ciclofosfamida, junto con glucocorticoides, en aquellos pacientes con proliferación extracapilar en forma de semilunas y un curso clínico rápidamente progresivo¹, ya que es en la única situación en la que se dispone de evidencia, procedente de estudios observacionales y/o retrospectivos que incluyeron un número limitado de pacientes^{31,32}.

Sólo se ha evaluado la eficacia de hidroxicloroquina en pacientes asiáticos en alto riesgo de progresión, mientras que, a fecha de redacción de este informe, no se dispone de datos en pacientes no asiáticos³⁰. Las recomendaciones KDIGO establecen que HCQ puede considerarse en pacientes de origen étnico chino que sigan presentando un alto riesgo de progresión a pesar del tratamiento de soporte optimizado¹.

Otra posible estrategia en pacientes con nefropatía por IgA sería añadir al tratamiento un inhibidor del cotransportador de sodio-glucosa-2 (iSGLT2). En un análisis del ensayo DAPA-CKD no mencionado en su protocolo³⁹, 270 pacientes con nefropatía por IgA (en su mayoría, sin diabetes mellitus tipo 2) con una media de TFGe en torno a 40 ml/min, recibieron dapagliflozina además de un iSRAA. La variable principal fue una variable compuesta renal (disminución sostenida $\geq 50\%$ de la TFGe, alcanzar la enfermedad renal terminal (definida como una TFGe sostenida < 15 ml/min/1,73 m², tratamiento crónico de diálisis o recepción de un trasplante renal), muerte cardiovascular o renal). En este subgrupo de pacientes, 6 pacientes del brazo dapagliflozina y 20 pacientes del brazo placebo sufrieron un evento de los que componen la variable principal, y el HR para la variable principal compuesta renal fue de 0,29 (IC 95%: 0,12; 0,73) en comparación con placebo. Las limitaciones de ese estudio fueron su propia naturaleza (ya que no se mencionó en el protocolo del ensayo), el número relativamente escaso de pacientes que sufrieron un evento de los que componen la variable principal y el resultado inusualmente desfavorable obtenido en el brazo de placebo. Por tanto, sería necesario disponer de un ensayo clínico de fase III, con un comparador adecuado, y diseñado para evaluar el efecto de dapagliflozina específicamente en pacientes con nefropatía por IgA, para poder posicionar de forma

adecuada este fármaco en la terapéutica de la nefropatía por IgA. No se dispone de datos publicados sobre el posible efecto de canagliflozina y empagliflozina en el tratamiento de pacientes con nefropatía por IgA.

Se han llevado a cabo ensayos con otros agentes inmunosupresores, como rituximab, azatioprina, ciclosporina y tacrólimus, en monoterapia o junto con GC. A fecha de redacción de este informe, no se pueden considerar alternativas válidas para el tratamiento de la nefropatía por IgA, ya que no han obtenido resultados positivos en cuanto a la proteinuria y/o la función renal, faltan datos a largo plazo o los resultados de los ensayos son contradictorios^{1,40,41,42,43,44}. Se están llevando a cabo ensayos de fase III de fármacos frente a diferentes dianas terapéuticas, como iptacopán (LNP023; inhibidor del factor B del complemento), esparsentán (antagonista del receptor de endotelina tipo A y del receptor de angiotensina II) y atrasentán (antagonista selectivo del receptor de endotelina tipo A)^{45,46,47}, por lo que en un horizonte temporal a largo plazo se podría disponer de otras alternativas de tratamiento para la nefropatía por IgA.

Una posible ventaja de budesonida de liberación modificada frente a los GCS podría estar en su perfil de EA. La liberación del principio activo en el íleon, donde se encuentra una gran densidad de tejido diana, explicaría que la acción sea predominantemente local. Sin embargo, según recoge la ficha técnica, se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática moderada, infecciones, hipertensión, diabetes mellitus, osteoporosis, úlcera péptica, glaucoma o cataratas, o con antecedentes familiares de diabetes o glaucoma, o con cualquier otra enfermedad en la que el uso de GC pueda asociarse a un mayor riesgo de EA, y está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh), por el riesgo aumentado de exposición sistémica a budesonida.

El perfil de seguridad de esta presentación de budesonida de liberación modificada se ha caracterizado adecuadamente en el programa de desarrollo clínico y coincide con el de los medicamentos con budesonida ya aprobados. Los EA que aparecieron más frecuentemente fueron acné, hipertensión, edema periférico, edema facial y dispepsia, y fueron principalmente de gravedad leve o moderada y reversibles, debido a la baja exposición sistémica tras la administración oral. En general, los datos demostraron un perfil de seguridad aceptable y coherente con el conocido para este principio activo.

No se dispone de datos sobre la administración de budesonida de liberación prolongada más allá de los 9 meses, ni tampoco sobre la administración de ciclos repetidos de tratamiento. Sin embargo, la nefropatía por IgA es una enfermedad crónica, y un solo ciclo de tratamiento con budesonida de liberación prolongada podría, según los datos disponibles hasta el momento, retrasar la progresión de la enfermedad hacia la insuficiencia renal, pero no tendría carácter curativo. Se está llevando a cabo la fase OLE del ensayo NefIgArd, en la que se evaluará la eficacia y seguridad de un segundo ciclo de 9 meses de budesonida de liberación prolongada³⁸.

No se dispone de datos comparativos directos o indirectos publicados que permitan establecer la superioridad o inferioridad de budesonida de liberación modificada frente a los GCS o en aquellos grupos seleccionados de pacientes en los o en que existe cierto grado de evidencia para el uso de otros inmunosupresores (p. ej., MMF en pacientes asiáticos, HCQ en pacientes asiáticos en alto riesgo de progresión, o CYC en pacientes con proliferación extracapilar en forma de semilunas y un curso clínico rápidamente progresivo).

La nefropatía por IgA tiene una tasa de recurrencia post-trasplante del 30-60%⁷. A pesar de esta alta tasa de recurrencia, la nefropatía por IgA sólo causa pérdida del 5-10% de los injertos, por lo que estos pacientes se consideran buenos candidatos para el trasplante renal^{7,48}. Sin embargo, los pacientes que habían recibido un trasplante renal fueron excluidos del ensayo NefIgArd, por lo que, a fecha de redacción de este informe, no se dispone de evidencia sobre su eficacia en esta situación.

Conclusión

Budesonida de liberación modificada ha recibido autorización condicional de comercialización para el tratamiento de la nefropatía por IgA primaria en adultos con riesgo de progresión rápida de la enfermedad con un UPCR $\geq 1,5$ g/g.

La variable principal de la parte A del ensayo NeflgArd, la ratio de UPCR a los 9 meses, fue de 0,73 en el grupo de budesonida de liberación modificada respecto del grupo de placebo (IC 95%: 0,61;0,88 [p=0,0003]). Dicha mejora es estadísticamente significativa, pero se ha de considerar que, por el momento, el UPCR no ha sido validado como variable de resultados renales y, por tanto, no puede realizarse una evaluación beneficio/riesgo basándose únicamente en este resultado.

En cuanto a la TFGe, la ratio entre ambos brazos de tratamiento a los 9 meses fue de 1,07 (IC95%: 1,03; 1,13, [p=0,0014]). El cambio absoluto en la TFGe fue de -0,17 ml/min/1,72m² en el brazo de budesonida, frente a -4,04 ml/min/1,72m² en el brazo de placebo (diferencia entre brazos: 3,87 ml/min/1,72m², a favor de budesonida de liberación modificada). Esa ralentización de la disminución de la TFGe es estadísticamente significativa y se puede considerar relevante. A los 12 meses, la ratio de TFGe entre ambos brazos de tratamiento fue de 1,07 (IC95%: 1,01;1,13; p= 0,0106). La diferencia entre brazos en cuanto al cambio absoluto en la TFGe fue de 3,56 ml/min/1,72m² a favor de budesonida de liberación modificada.

Se dispone de escasas opciones terapéuticas que hayan demostrado eficacia y seguridad específicamente en pacientes con nefropatía por IgA primaria. Los pacientes con UPCR elevada se encuentran en mayor riesgo de progresar a ERT. Teniendo en cuenta la escasez de tratamientos disponibles, la toxicidad de los GCS y la alta probabilidad de progresión a ERT, diálisis y trasplante, existe una necesidad médica no cubierta de un tratamiento eficaz y seguro para la nefropatía por IgA que sea capaz de prevenir o reducir el deterioro de la función renal.

El perfil de seguridad de budesonida de liberación modificada en esta indicación se ha caracterizado adecuadamente y coincide con el de los medicamentos con budesonida ya aprobados. Los EA que aparecieron más frecuentemente fueron acné, hipertensión, edema periférico, edema facial y dispepsia, y fueron principalmente de gravedad leve o moderada y reversibles, debido a la baja exposición sistémica tras la administración oral.

No se dispone de datos comparativos directos o indirectos que permitan establecer la superioridad o inferioridad de budesonida de liberación modificada frente a los GCS o en aquellos grupos seleccionados de pacientes con nefropatía por IgA en los que existe cierto grado de evidencia para el uso de otros inmunosupresores (p. ej., MMF en pacientes asiáticos, HCQ en pacientes asiáticos en alto riesgo de progresión, o CYC en pacientes con proliferación extracapilar en forma de semilunas y un curso clínico rápidamente progresivo). La evidencia disponible por el momento para dapagliflozina procede únicamente de un análisis no mencionado en su protocolo; para su posicionamiento sería necesario disponer de datos de un ensayo clínico diseñado al efecto, específicamente en pacientes con nefropatía IgA.

Teniendo en cuenta la escasez de alternativas que hayan demostrado eficacia y seguridad en esta indicación, con los datos preliminares disponibles en el momento de redacción de este informe y a la espera de la evaluación por la EMA de los resultados de la parte B del ensayo pivotal, budesonida de liberación modificada sería una opción de tratamiento adecuada en pacientes adultos con nefropatía por IgA confirmada por biopsia, y riesgo de progresión rápida de la enfermedad, proteinuria (con un cociente proteína/creatinina en orina $\geq 1,5$ g/g), en tratamiento con dosis estables de IECA y/o ARA-II a la dosis máxima establecida en ficha técnica o a la dosis máxima tolerada, y TFGe ≥ 35 y ≤ 90 mL/min/1,73m²; especialmente si existen contraindicaciones a los GCS o un mayor riesgo de presentar complicaciones graves si se administran GCS durante periodos prolongados. Por el momento, no se dispone de datos sobre la administración de esta presentación de budesonida de liberación prolongada en esta indicación más allá de los 9 meses, ni tampoco sobre la administración de ciclos repetidos de tratamiento. Tampoco se dispone de datos en pacientes que hayan recibido un trasplante renal.

Como parte de las obligaciones relacionadas con la autorización condicional de comercialización, el TAC se ha comprometido a proporcionar a la EMA los datos de la parte B del ensayo NeflgArd, especialmente en lo que respecta a la evolución de la proteinuria a más largo plazo.

No se iniciará tratamiento con budesonida de liberación modificada en pacientes que deban seguir recibiendo inhibidores potentes del CYP3A4, a menos que el beneficio supere al riesgo de aparición de EA. El tratamiento con budesonida de liberación modificada está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh).

Grupo de Expertos

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia, las Comunidades Autónomas y Ciudades Autónomas, INGESA, MUFACE, MUGEJU, ISFAS, el Laboratorio Titular, los laboratorios de las alternativas, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC), la Sociedad Española de Nefrología (SEN), la Alianza General de Pacientes (AGP), el Foro Español de Pacientes (FEP), la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP), la Federación Española de Enfermedades Raras (FEDER), y la Federación Nacional de Asociaciones para la Lucha Contra las Enfermedades del Riñón (ALCER) han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.

Anexo

Tabla 1. Características diferenciales comparadas con otras alternativas similares[¶]

Nombre	Budesonida de liberación modificada (Kinpeygo®) ³³	Ciclofosfamida (±glucocorticoides) ^{49,50}	Dapagliflozina ^{51,52}	Hidroxicloroquina ^{53,54}	Micofenolato de mofetilo (±glucocorticoides) ^{55,56,57,58}	Metilprednisolona ^{59,60,61}	Prednisona ^{62,63}
Presentación	Cápsulas duras de liberación modificada de 4 mg	Vía oral: comp rec 50 mg Vía IV: polvo para solución inyectable y para perfusión 200 y 1000 mg	Comp rec 5 y 10 mg	Comp rec 200 y 400 mg	Comp rec 250 y 500 mg Caps duras 250 mg Polvo para suspensión oral 1g/5 ml, Polvo para concentrado para sol para perf 500 mg	Vía oral: comprimidos 4, 16,40 mg Vía IV: polvo para solución inyectable 8,20,40,125,250, 500 mg y 1 g	Vía oral: comprimidos 2,5, 5, 10, 30, 50 mg
Posología	16 mg/día en una toma, por la mañana, al menos una hora antes de ingerir alimentos. Duración del tratamiento: 9 meses	Variable según ensayos: Ensayo STOP-IgAN: 1,5 mg/kg/día de ciclofosfamida; 50 mg/día durante 6 meses ³⁸ ; 0.5 g/m ² /mes por vía IV, durante 6 meses ³⁹ .	10 mg/24h ³⁹	200 mg/día	Variable según ensayos: 1,5g/día durante 6 meses ²⁵ 25-36 mg/kg/día durante 6 meses ²⁶ 2g/día durante 3 años ²⁸ 1g dos veces al día durante 1 año ²⁷	Variable según ensayos: <u>Ensayo STOP IgAN</u> <u>Pulsos de metilprednisolona</u> 1 g/día durante 3 días al inicio de los meses 1,3 y 5 (seguido de prednisolona 0,5 mg/kg a días alternos) <u>Ensayo TESTING:</u> Dosis altas: metilprednisolona 0,6-0,8 mg/kg/día (máximo 48 mg/día) durante 2 meses. Dosis bajas: metilprednisolona 0,4 mg/kg/día (máximo 32 mg/día) durante 2 meses.	

Indicación aprobada en FT o no	Sí	No. Indicación en otras enfermedades autoinmunes (granulomatosis de Wegener y formas progresivas graves del LES).	No. Indicación en ERC, DM2 e ICC sintomática con FEVI reducida	No. Indicación en otras enfermedades autoinmunes (LES, artritis reumatoide, etc.).	No. Indicación en combinación con ciclosporina y corticosteroides en profilaxis de trasplante renal, cardíaco o hepático.	No. Indicación en numerosas enfermedades con componente inflamatorio y autoinmune, p.ej. el síndrome nefrótico, las vasculitis y el LES.
Eventos adversos¥	Frecuentes: características cushingoides, diabetes mellitus, hipertensión, dispepsia, reacciones cutáneas (acné, dermatitis), espasmos musculares, edema periférico, aumento de peso.	Muy frecuentes: mielosupresión, leucopenia, neutropenia, náusea, vómitos, cistitis, microhematuria, alopecia, fiebre. Frecuentes: fiebre neutropénica, cistitis hemorrágica, macrohematuria, calvicie, infecciones, escalofríos, astenia, fatiga, malestar, mucositis, alteración de la espermatogénesis.	Muy frecuentes: hipoglucemia Frecuentes: vulvovaginitis, balanitis e infecciones genitales relacionadas, infección del tracto urinario, mareo, erupción, dolor de espalda, disuria, poliuria, aumento del hematocrito, disminución del aclaramiento renal de	Frecuentes: apetito disminuido, cefalea, alteraciones en la córnea que incluyen edema y opacidad, con o sin síntomas (visión borrosa, halo visual o fotofobia), alteración de la acomodación visual con síntomas de visión borrosa, agudeza visual disminuida, náuseas, diarrea, dolor abdominal y vómitos, peso disminuido.	Muy frecuentes: infecciones bacterianas y virales, anemia, leucopenia, hipercolesterolemia, hipofosfatemia, dolor de cabeza, tos, disnea, dolor abdominal, estreñimiento, diarrea, dispepsia, náuseas, vómitos, hematuria, astenia, edema, pirexia. Frecuentes: infecciones fúngicas, neoplasia benigna de piel, neoplasia, cáncer de piel, equimosis, leucocitosis, pancitopenia, trombocitopenia, acidosis, hiperglicemia, hiperpotasemia, hiperlipidemia, hipocalcemia, hipopotasemia, hipomagnesemia, hiperuricemia, gota, pérdida de peso, hipertensión, estado confusional, depresión, insomnio, ansiedad, mareo, hipertonía, parestesia,	A corto plazo: aparición de úlceras gástricas y duodenales, reducción de la tolerancia a la glucosa y menor resistencia a las infecciones. A largo plazo: <ul style="list-style-type: none"> • Sistema endocrino: síndrome de Cushing, obesidad faciotroncular con cara de luna llena, alteraciones en la secreción de hormonas sexuales (amenorrea, hirsutismo, impotencia). • Dermatológicos: acné esteroideo, retrasos en el tiempo de cicatrización de heridas, aparición de estrías. • Sistema musculoesquelético: atrofia y debilidad muscular, osteoporosis. • Oftalmológicos: glaucoma, cataratas, visión borrosa. • Sistema nervioso central: depresión, irritabilidad, euforia, aumento del apetito y vigor, pseudotumor cerebral, manifestaciones de epilepsia latente. • Sistema digestivo: úlceras gástricas y duodenales, hemorragias

			<p>creatinina durante el tratamiento inicial, dislipidemia</p>	<p>Frecuencia desconocida: cabe destacar la hipoglucemia.</p>	<p>somnolencia, temblor, convulsión, taquicardia, hipotensión, trombosis venosa, vasodilatación, derrame pleural, distensión abdominal, colitis, disminución del apetito, esofagitis, flatulencia, gastritis, hemorragia gastrointestinal, úlcera gastrointestinal, hiperplasia gingival, íleo, ulceración bucal, estomatitis, alteración de enzimas hepáticas, hepatitis, acné, alopecia, erupción cutánea, hipertrofia cutánea, artralgia, debilidad muscular, aumento de creatinina, insuficiencia renal, escalofríos, hernia, malestar, dolor.</p>	<p>gastrointestinales.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Metabolismo: reducción de la tolerancia a la glucosa, diabetes mellitus; alteraciones electrolíticas como retención de sodio con formación de edemas y excreción aumentada de potasio. Inactividad o atrofia del córtex adrenal, retraso de crecimiento en los niños. • Sistema cardiovascular: hipertensión arterial, bradicardia (frecuencia «no conocida»). • Sistema inmunitario y hematopoyético: linfopenia, eosinopenia, policitemia, empeoramiento de los procesos inmunes, enmascaramiento de infecciones. • Sistema renal: Crisis renal esclerodérmica.
Utilización de recursos	Administración en domicilio.	Administración en domicilio (presentaciones orales) y en centros sanitarios (presentaciones para vía IV).	Administración en domicilio.	Administración en domicilio (presentaciones orales) y en centros sanitarios (presentaciones para vía IV).		

<p>Conveniencia</p>	<p>Administración oral, en ayunas.</p>	<p>Administración oral, por la mañana.</p> <p>Las presentaciones para vía IV permiten el tratamiento cuando la vía oral sea imposible, sea necesario un efecto inmediato, o la dosis sea grande.</p>	<p>Administración oral, puede tomarse a cualquier hora del día, con o sin alimentos.</p>	<p>Administración oral, con alimentos.</p>	<p>Administración oral, con o sin alimentos.</p> <p>Las presentaciones para vía IV permiten el tratamiento cuando la vía oral sea imposible o sea necesario un efecto inmediato.</p>	<p>Administración generalmente una vez al día.</p> <p>Las presentaciones para vía IV permiten el tratamiento cuando la vía oral sea imposible o sea necesario un efecto inmediato.</p>
<p>Otras características diferenciales¶</p>	<p>Contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh). Contiene sacarosa: contraindicado en pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la fructosa, malabsorción de glucosa-galactosa o insuficiencia de sacarosa-isomaltasa.</p> <p>Los GC aumentan la predisposición a las infecciones. Debe utilizarse con precaución, en pacientes con infección tuberculosa activa o latente, infecciones fúngicas, bacterianas, sistémicas, víricas o parasitarias no tratadas o infección ocular por herpes simple. Se debe vigilar a los pacientes con infecciones, hipertensión, diabetes mellitus, osteoporosis, úlcera péptica, glaucoma o cataratas, o con antecedentes familiares de diabetes o glaucoma, o con</p>	<p>Sólo alternativa, junto con glucocorticoides, en aquellos pacientes con proliferación extracapilar en forma de semilunas y un curso clínico rápidamente progresivo¹</p>	<p>Sólo se dispone de datos procedentes de un análisis no mencionado en el protocolo³⁹.</p> <p>PRAC: el tratamiento con canagliflozina podría incrementar el riesgo de amputación no traumática en miembros inferiores (se desconoce si dapagliflozina y empagliflozina también puedan asociarse a un incremento de</p>	<p>Sólo alternativa en pacientes asiáticos en alto riesgo de progresión</p> <p>La hidroxicloriguina puede causar hipoglucemia severa incluyendo o pérdida de consciencia a que puede</p>	<p>Sólo alternativa como agente ahorrador de esteroides en pacientes de origen étnico chino en los que se considere el uso de corticosteroides.</p> <p>La administración concomitante de medicamentos que afectan la glucuronidación del MPA (p. ej. telmisartán, isavuconazol) puede modificar la exposición al MPA. Por lo tanto, se recomienda precaución cuando se administren estos medicamentos de forma concomitante con MFM. Se debe tener precaución cuando se empleen medicamentos que interfieran con la recirculación enterohepática (p. ej. ciclosporina, ciertos antibióticos), debido a su potencial para reducir la eficacia de MFM.</p> <p>La presentación en polvo para concentrado para solución para perfusión contiene polisorbato 80,</p>	<p>Los GC aumentan la predisposición a las infecciones. Debe utilizarse con precaución, en pacientes con infección tuberculosa activa o latente, infecciones fúngicas, bacterianas, sistémicas, víricas o parasitarias no tratadas o infección ocular por herpes simple. Se debe vigilar a los pacientes con infecciones, hipertensión, diabetes mellitus, osteoporosis, úlcera péptica, glaucoma o cataratas, o con antecedentes familiares de diabetes o glaucoma, o con cualquier otra enfermedad en la que el uso de glucocorticoides pueda asociarse a un mayor riesgo de efectos adversos. Pueden producirse alteraciones visuales con el uso sistémico y tópico de glucocorticoides.</p> <p>La acción del GC puede verse afectada por la administración de los siguientes fármacos:</p>

	<p>cualquier otra enfermedad en la que el uso de glucocorticoides pueda asociarse a un mayor riesgo de efectos adversos. Pueden producirse alteraciones visuales con el uso sistémico y tópico de glucocorticoides.</p> <p>Los inhibidores potentes del CYP3A4 pueden aumentar los niveles plasmáticos de budesonida. El tratamiento concomitante con inductores del CYP3A4 puede reducir la exposición sistémica a la budesonida. Se debe evitar el uso conjunto a menos que el beneficio supere al riesgo.</p> <p>No se dispone de datos sobre el retratamiento o sobre tratamientos de duración superior a 9 meses.</p>		<p>este riesgo). Necesaria monitorización de pacientes con factores de riesgo de amputación⁶⁴.</p>	<p>amenazar la vida en pacientes tratados con y sin medicamentos antidiabéticos. Los pacientes tratados con hidroxicloroquina deben ser advertidos acerca del riesgo de hipoglucemia y sobre los signos y síntomas clínicos asociados</p> <p>Contraindicado en pacientes con alteraciones de la agudeza o del campo visual.</p>	<p>estando contraindicada en pacientes con alergia al mismo.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Inductores enzimáticos: el efecto de los GC puede reducirse • Inhibidores enzimáticos: el efecto de los GC puede verse aumentado • Estrógenos: el empleo concomitante de estrógenos puede alterar el metabolismo de los GC. Las necesidades de GC pueden reducirse. • Antiácidos (aluminio y magnesio): posible disminución de los niveles plasmáticos de GC, con posible reducción de su actividad, por disminución de su absorción. <p>La administración de GC puede afectar a la acción de los siguientes fármacos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Digitálicos: en caso de administración simultánea de GC y glucósidos digitálicos debe tenerse en cuenta que el efecto de estos puede potenciarse por la hipocaliemia. • Relajantes musculares: el uso de relajantes musculares no despolarizantes en pacientes tratados con GC, puede producir una relajación prolongada • Diuréticos: la administración concomitante de diuréticos puede aumentar la excreción de potasio. • Anfotericina B: los GC pueden
--	--	--	--	---	--	--

						<p>potenciar la hipokalemia ocasionada por la anfotericina B.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Antidiabéticos: los GC pueden reducir el efecto hipoglucemiante de los antidiabéticos. • Anticoagulantes: los GC pueden reducir el efecto anticoagulante de los derivados de la cumarina. • Ciclosporina: debido a la inhibición mutua del metabolismo, ciclosporina y GC no deben ser administrados conjuntamente, ya que puede incrementarse el riesgo de aparición de convulsiones cerebrales. • Se espera que el tratamiento concomitante con inhibidores de CYP3A aumente el riesgo de EA sistémicos. <p>En general, los GC se pueden considerar equivalentes, teniendo en cuenta la duración de acción y las dosis equivalentes empleadas⁶⁵ :</p>
--	--	--	--	--	--	---

Deben tenerse en cuenta que algunas de las alternativas que se presentan en la tabla sólo se pueden considerar en ciertas situaciones particulares.

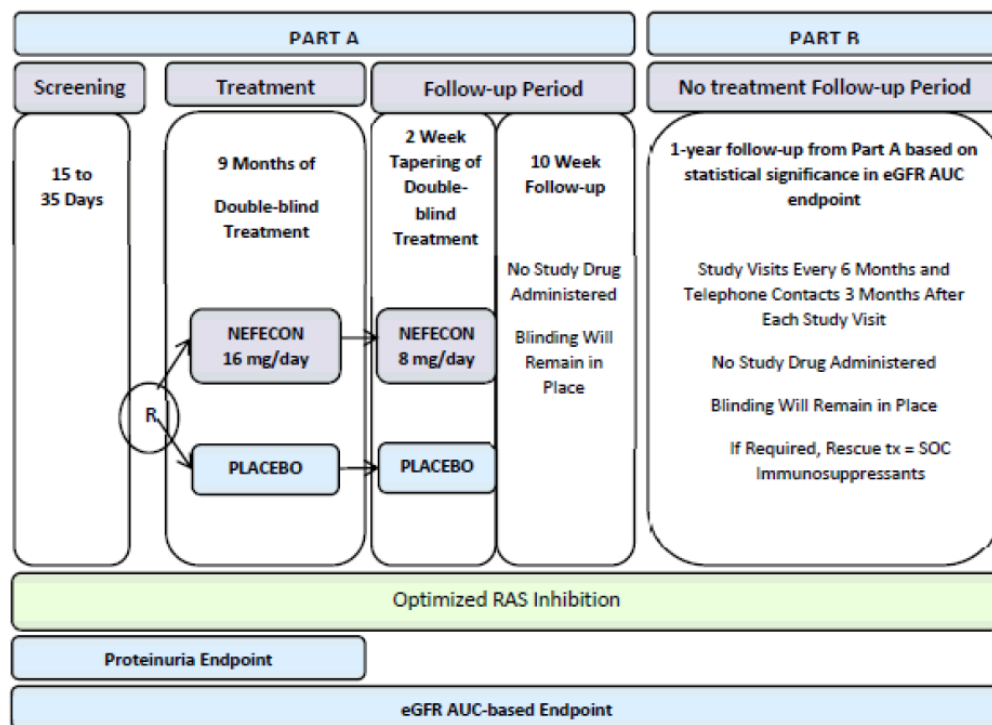
¥ Se incluye un extracto de los EA incluidos en FT de cada medicamento. Para ver el perfil completo de EA, acudir a FT. Debido a que algunos de ellos disponen de indicación para múltiples patologías, incluyendo esquemas con otros inmunosupresores en trasplante, los EA o sus frecuencias pueden no ser representativos del uso en nefropatía por IgA. En el caso de MMF, se exponen los EA observados en pacientes con trasplante renal.

Tabla 2. Extracción y expresión de resultados en variables binarias en el IPT¶

Extracción y expresión de resultados en variables binarias en el IPT				
Variable evaluada en el estudio	Budesonida (n= 97)	Placebo (n=102)	Ratio budesonida/placebo	p
Ratio UPCR (g/g) a los 9 meses respecto del valor basal				
N de pacientes con un valor válido de UPCR a los 9 meses	89	90	-	-
Ratio UPCR (g/g) (media de mínimos cuadrados) a los 9 meses respecto del valor basal (IC 95%)	0,69 (0,61; 0,79)	0,95 (0,83; 1,08)	Ratio: 0,73 (0,61; 0,88)	0,0003
Ratio TFGe a los 9 meses respecto del valor basal				
N de pacientes con un valor válido de TFGe a los 9 meses	91	91	-	-
Ratio TFGe a los 9 meses respecto del valor basal (IC 95%)	1,00 (0,96; 1,03)	0,93 (0,90; 0,96)	Ratio: 1,07 (1,03;1,13)	0,0014
Cambio absoluto en la TFGe a los 9 meses (ml/min/1,73m ²)	-0,17	-4,04	Diferencia absoluta: 3,87	-
Ratio TFGe a los 12 meses respecto del valor basal				
N de pacientes con un valor válido de TFGe a los 12 meses	58	67	-	-
Ratio TFGe a los 12 meses respecto del valor basal (IC 95%)	0,97 (0,93;1,01)	0,91 (0,88;0,95)	Ratio: 1,07 (1,01;1,13)	0,0106
Cambio absoluto en la TFGe a los 12 meses (ml/min/1,73m ²)	-1,47	-5,03	Diferencia absoluta: 3,56	-
RAC (mg/g) a los 9 meses respecto del valor basal				
N de pacientes con un valor válido de RAC a los 9 meses	90	91	-	-

RAC (mg/g) a los 9 meses respecto del valor basal (IC 95%)	0,64 (0,55;0,75)	0,93 (0,80;1,09)	Ratio: 0,69 (0,55;0,86)	0,0005
Si no se indica lo contrario, se trata de los resultados de la parte A del ensayo NeflgArd, por ser los que han llevado a la autorización condicional de comercialización de Kinpeygo.				

Figura 1. Diseño del ensayo Nef-301 (NeflgArd)



AUC = area under the curve; eGFR = estimated glomerular filtration rate; R = randomization; RAS = renin-angiotensin system; SOC = standard of care; tx = treatment.

NEFECON=Kinpeygo

Referencias

1. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. Disponible en: <https://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/KDIGO-Glomerular-Diseases-Guideline-2021-English.pdf> [Última consulta: 05/07/2023].
2. European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report Kinpeygo (budesonide) (EMA/570757/2022; Procedure No. EMEA/H/C/005653/0000). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/kinpeygo-epar-public-assessment-report_en.pdf [Última consulta: 03/10/2023].
3. Wyatt, R.J., Julian, B.A. IgA nephropathy. *N Engl J Med.* 2013;368(25):2402-14.
4. Suzuki, H., Kiryluk, K., Novak, J., Moldoveanu, Z., Herr, A. B., Renfrow, M. B., et al. The pathophysiology of IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22(10), 1795.
5. Barratt, J., Rovin, B.H., Cattran, D., Floege, J., Lafayette, R., Tesar, V., et al. Why Target the Gut to Treat IgA Nephropathy? *Kidney Int. Rep.* 2020, 5, 1620–1624.
6. Sanchez-Russo, L., Rajasekaran, A., Bin, S., Faith, J., Cravedi, P. The Gut and Kidney Crosstalk in Immunoglobulin A Nephropathy. *Kidney360* 2022; 3(9), 1630-1639.
7. Espinosa Hernández, M., Ortega, R. Nefropatía IgA. *Nefrología al día.* Lorenzo, V., López Gómez, J.M. (Eds). *Nefrología al día.* ISSN: 2659-2606. Disponible en: <https://www.nefrologiaaldia.org/162> [Última consulta: 05/07/2023].
8. European Medicines Agency. Committee for Orphan Medicinal Products. Orphan Maintenance Assessment Report. Kinpeygo (budesonide) Treatment of primary IgA nephropathy (EU/3/16/1778) (EMA/OD/0000066260). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report/kinpeygo-epar-orphan-maintenance-assessment-report_en.pdf [Última consulta: 02/10/2023].
9. Kiryluk, K., Freedberg, D. E., Radhakrishnan, J., Segall, L., Jacobson, J. S., Mathur, M., et al. Global Incidence of IgA Nephropathy by Race and Ethnicity: A Systematic Review. *Kidney360* 2023; doi:10.34067/ KID.0000000000000165 [en prensa].
10. Feehally, J., Cameron, J. S. IgA nephropathy: progress before and since Berger. *Am J Kidney Dis* 2011; 58(2), 310-319.
11. Schena, F.P., Nistor, I. Epidemiology of IgA Nephropathy: a Global Perspective. *Semin Nephrol.* 2018;38:435-42.
12. Donadio, J.V., Grande, J.P. IgA nephropathy. *N Engl J Med.* 2002;347(10):738-748
13. Knoop, T., Vikse, B. E., Svarstad, E., Leh, S., Reisæter, A. V., Bjørneklett, R. Mortality in patients with IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2013; 62(5), 883-890.
14. Trimarchi, H., Barratt, J., Cattran, D. C., Cook, H. T., Coppo, R., Haas, M., Oxford classification of IgA nephropathy 2016: an update from the IgA nephropathy classification working group. *Kidney Int* 2017; 91(5), 1014-1021.
15. Glassock, R. J. Mortality risk in IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2019; 30(5), 720-722.
16. Jarrick, S., Lundberg, S., Welander, A., Carrero, J. J., Höjjer, J., Bottai, M., et al. Mortality in IgA nephropathy: a nationwide population-based cohort study. *J Am Soc Nephrol* 2019; 30(5), 866-876.
17. Lai, K.N., Leung, J.C., Tang, S.C. Recent advances in the understanding and management of IgA nephropathy. *Fl000Res.* 2016;5:161.
18. Moriyama, T., Tanaka, K., Iwasaki, C., Oshima, Y., Ochi, A., Kataoka, H., et al. Prognosis in IgA nephropathy: 30-year analysis of 1,012 patients at a single center in Japan. *PLoS One.* 2014;9(3):e91756.
19. Grabe, D. W. Preventing progression in IgA nephropathy: a managed care focus on emerging therapies. *The Am J Manag Care* 2023; 29(3 Suppl), S31-S43.
20. Kwon, C.S., Daniele, P., Forsythe, A., Ngai, C. A systematic literature review of the epidemiology, health-related quality of life impact, and economic burden of immunoglobulin A nephropathy. *J Health Econ Outcomes Res* 2021;8(2):36-45. doi:10.36469/jheor.2021.26129
21. Lv, J., Zhang, H., Wong, M.G., Jardine, M.J., Hladunewich, M., Jha, V., et al. Effect of oral methylprednisolone on clinical outcomes in patients with IgA nephropathy: The TESTING randomised clinical trial. *JAMA* 2017;318:432–442.

22. Lv, J., Wong, M. G., Hladunewich, M. A., Jha, V., Hooi, L. S., Monaghan, H., et al. Effect of oral methylprednisolone on decline in kidney function or kidney failure in patients with IgA nephropathy: the TESTING randomized clinical trial. *JAMA* 2022; 327(19), 1888-1898.
23. Rauen, T., Eitner, F., Fitzner, C., Sommerer, C., Zeier, M., Otte, B., et al. Intensive Supportive Care plus Immunosuppression in IgA Nephropathy. *N Engl J Med* 2015;373:2225-36.
24. Rauen, T., Wied, S., Fitzner, C., Eitner, F., Sommerer, C., Zeier, M., et al. After ten years of follow-up, no difference between supportive care plus immunosuppression and supportive care alone in IgA nephropathy. *Kidney Int* 2020;98(4):1044-52.
25. Hou, J.H., Le, W.B., Chen, N., Wang, W.M., Liu, Z.S., Liu, D., et al. Mycophenolate mofetil combined with prednisone versus full-dose prednisone in IgA nephropathy with active proliferative lesions: a randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis* 2017;69:788-795.
26. Hogg, R.J., Bay, R.C., Jennette, J.C., Sibley, R., Kumar, S., Fervenza, F.C., et al. Randomized controlled trial of mycophenolate mofetil in children, adolescents, and adults with IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2015;66:783-791.
27. Frisch, G., Lin, J., Rosenstock, J., Markowitz, G., D'Agati, V., Radhakrishnan, J., et al. Mycophenolate mofetil (MMF) vs placebo in patients with moderately advanced IgA nephropathy: a double-blind randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:2139-2145.
28. Maes, B.D., Oyen, R., Claes, K., Evenepoel, P., Kuypers, D., Vanwalleghem, J., et al. Mycophenolate mofetil in IgA nephropathy: results of a 3-year prospective placebo-controlled randomized study. *Kidney Int* 2004;65:1842-1849.
29. Vecchio, M., Bonerba, B., Palmer, S.C., Craig, J.C., Ruospo, M., Samuels, J.A., et al. Immunosuppressive agents for treating IgA nephropathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2015:CD003965.
30. Liu, L.J., Yang, Y.Z., Shi, S.F., Bao, Y.F., Yang, C., Zhu, S.N. et al. Effects of hydroxychloroquine on proteinuria in IgA nephropathy: a randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis* 2019;74:15-22.
31. Mitsuiki, K., Harada, A., Okura, T., Higaki, J. Histologically advanced IgA nephropathy treated successfully with prednisolone and cyclophosphamide. *Clin Exp Nephrol* 2007; 11:297-303.
32. Tumlin, J.A., Lohavichan, V., Hennigar, R. Crescentic, proliferative IgA nephropathy: Clinical and histological response to methylprednisolone and intravenous cyclophosphamide. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 1321-1329.
33. Ficha técnica de Kinpeygo (budesonida). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1221657001/FT_1221657001.html.pdf [Última consulta: 02/10/2023].
34. Barratt, J., Lafayette, R., Kristensen, J., Stone, A., Cattran, D., Floege, J., 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. *Kidney Int* 2023; 103(2), 391-402.
35. Lafayette, R., Kristensen, J., Stone, A., Floege, J., Tesař, V., Trimarchi, H., 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. *Lancet*. 2023; 402(10405), 859-870.
36. Fellström, B. C., Barratt, J., Cook, H., Coppo, R., Feehally, J., de Fijter, J. W., 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.
37. European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use. EMA/CHMP/500825/2016. Guideline on the clinical investigation of medicinal products to prevent development/slow progression of chronic renal insufficiency.
38. U.S. National Library of Medicine. ClinicalTrials.gov. Efficacy and Safety in Patients With Primary IgA Nephropathy Who Have Completed Study Nef-301 (Nefigard-OLE) (NCT04541043). Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04541043> [Última consulta: 02/10/2023].
39. Wheeler, D. C., Toto, R. D., Stefansson, B. V., Jongs, N., Chertow, G. M., Greene, T., et al. A pre-specified analysis of the DAPA-CKD trial demonstrates the effects of dapagliflozin on major adverse kidney events in patients with IgA nephropathy. *Kidney Int* 2021; 100(1), 215-224.
40. Lafayette, R.A., Canetta, P.A., Rovin, B.H., Appel, G.B., Novak, J., Nath, K.A., et al. A randomized, controlled trial of rituximab in IgA nephropathy with proteinuria and renal dysfunction. *J Am Soc Nephrol* 2017; 28:1306-;1313.

41. Pozzi, C., Andrulli, S., Pani, A., Scaini, P., Del Vecchio, L., Fogazzi, G., et al. Addition of azathioprine to corticosteroids does not benefit patients with IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2010;21:1783-1790.
42. Liu, H., Xu, X., Fang, Y., Ji, J., Zhang, X., Yuan, M., et al. Comparison of glucocorticoids alone and combined with cyclosporine in patients with IgA nephropathy: a prospective randomized controlled trial. *Intern Med* 2014; 53(7), 675-681.
43. Yu, M.Y., Kim, Y.C., Koo, H.S., Chin, H.J. Short-term anti-proteinuric effect of tacrolimus is not related to preservation of the glomerular filtration rate in IgA nephropathy: A 5-year follow-up study. *PLoS One*. 2017; Nov 20;12(11)
44. Zhang, Y., Luo, J., Hu, B., Ma, T. Efficacy and safety of tacrolimus combined with glucocorticoid treatment for IgA nephropathy: a meta-analysis. *J Int Med Res* 2018; 46:3236-3250.
45. U.S. National Library of Medicine. ClinicalTrials.gov. Study of Efficacy and Safety of LNP023 in Primary IgA Nephropathy Patients (APPLAUSE-IgAN) (NCT04578834). Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04578834?term=NCT04578834&draw=2&rank=1> [Última consulta: 05/07/2023].
46. Heerspink, H. J., Radhakrishnan, J., Alpers, C. E., Barratt, J., Bieler, S., Diva, U., et al. Sparsentan in patients with IgA nephropathy: a prespecified interim analysis from a randomised, double-blind, active-controlled clinical trial. *Lancet* 2023; 401(10388), 1584-1594.
47. U.S. National Library of Medicine. ClinicalTrials.gov. Atrasentan in Patients With IgA Nephropathy (ALIGN) (NCT04573478). Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04573478?term=NCT04573478&draw=2&rank=1> [Última consulta: 05/07/2023].
48. Ponticelli, C., Traversi, L., Feliciani, A., Cesana, B. M., Banfi, G., Tarantino, A. Kidney transplantation in patients with IgA mesangial glomerulonephritis. *Kidney Int*. 2001;60:1948:1954.
49. Ficha técnica de Genoxal (ciclofosfamida) comprimidos. Disponible en: cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/33214/FT_33214.html.pdf [Última consulta: 05/07/2023].
50. Ficha técnica de Genoxal (ciclofosfamida) inyectable. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/33411/FT_33411.html.pdf [Última consulta: 05/07/2023].
51. Ficha técnica de Forxiga (dapagliflozina). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtm/ft/112795007/FT_112795007.html [Última consulta: 05/07/2023].
52. Ficha técnica de Edistride (dapagliflozina). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtm/ft/1151052007/FT_1151052007.html [Última consulta: 05/07/2023].
53. Ficha técnica de Dolquine (hidroxicloroquina). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/74904/FT_74904.pdf [Última consulta: 05/07/2023].
54. Ficha técnica de Duplaxil (hidroxicloroquina). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/84048/FT_84048.pdf [Última consulta: 05/07/2023].
55. Ficha técnica de Micofenolato de mofetilo comprimidos recubiertos. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/80224/FT_80224.pdf [Última consulta: 03/10/2023].
56. Ficha técnica de Cellcept cápsulas duras (micofenolato de mofetilo). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtm/ft/96005001/FT_96005001.html [Última consulta: 03/10/2023].
57. Ficha técnica de Cellcept polvo para suspensión oral (micofenolato de mofetilo). Disponible en https://cima.aemps.es/cima/dochtm/ft/96005006/FT_96005006.html [Última consulta: 03/10/2023].
58. Ficha técnica de Cellcept polvo para concentrado para solución para perfusión (micofenolato de mofetilo). Disponible en https://cima.aemps.es/cima/dochtm/ft/96005005/FT_96005005.html [Última consulta: 03/10/2023].
59. Ficha técnica de Solu-Moderín polvo para solución inyectable (metilprednisolona). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtm/ft/53203/FT_53203.html [Última consulta: 05/07/2023].
60. Ficha técnica de Urbason polvo para solución inyectable (metilprednisolona). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtm/ft/34022/FT_34022.html [Última consulta: 05/07/2023].
61. Ficha técnica de Urbason comprimidos (metilprednisolona). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtm/ft/59123/FT_59123.html [Última consulta: 05/07/2023].

62. Ficha técnica de Dacortin comprimidos (prednisona). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/47863/FT_47863.html [Última consulta: 05/07/2023].

63. Ficha técnica de Prednisona Alonga comprimidos (prednisona). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/38501/FT_38501.html [Última consulta: 05/07/2023].

64. European Medicines Agency. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee. EMA/76661/2017.PRAC concludes that diabetes medicine canagliflozin may contribute to risk of toe amputation. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/sglt2-inhibitors-previously-canagliflozin-article-20-procedure-prac-concludes-diabetes-medicine_en.pdf [Última consulta: 05/07/2023].

65. Piñeiro Corrales, G., Olivera Fernández, R., Guindel Jiménez, C. Administración de medicamentos en pacientes con nutrición enteral mediante sonda. Anexo IV. Tabla de equivalencias de corticoides. Nutr Hosp 2006;21(Supl. 4):199-216.