

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

## **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Kinpeygo 4 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung

## **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Jede Hartkapsel mit veränderter Wirkstofffreisetzung enthält 4 mg Budesonid.

Sonstige(r) Bestandteil(e) mit bekannter Wirkung

Jede Kapsel enthält 230 mg Saccharose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## **3. DARREICHUNGSFORM**

Hartkapsel mit veränderter Wirkstofffreisetzung.

19 mm weiß beschichtete, opake Kapseln mit dem Aufdruck „CAL10 4 MG“ in schwarzer Farbe.

## **4. KLINISCHE ANGABEN**

### **4.1 Anwendungsgebiete**

Kinpeygo ist zur Behandlung von primärer Immunglobulin A (IgA)-Nephropathie (IgAN) bei Erwachsenen mit einem Risiko für eine rasche Krankheitsprogression mit einer Protein/Kreatinin-Ratio im Urin (UPCR) von  $\geq 1,5$  g/Gramm angezeigt.

### **4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

#### Dosierung

Die empfohlene Dosis beträgt 16 mg einmal täglich morgens, mindestens eine Stunde vor einer Mahlzeit, über 9 Monate. Wenn die Behandlung abgesetzt werden soll, sollte die Dosis über einen Zeitraum von 2 Wochen auf 8 mg einmal täglich reduziert werden; die Dosis kann nach Ermessen des behandelnden Arztes für weitere 2 Wochen auf 4 mg einmal täglich reduziert werden.

Eine erneute Behandlung kann nach Ermessen des behandelnden Arztes in Erwägung gezogen werden. Die Sicherheit und Wirksamkeit der Behandlung mit nachfolgenden Behandlungszyklen mit Kinpeygo sind nicht erwiesen.

Wenn der Patient die Einnahme von Kinpeygo vergisst, sollte er Kinpeygo am nächsten Tag morgens, wie gewohnt, einnehmen. Der Patient sollte nicht die doppelte Tagesdosis einnehmen, um eine versäumte Dosis nachzuholen.

*Besondere Patientengruppen*

Ältere Patienten

Es liegen nur begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Kinpeygo bei älteren Patienten vor. Aufgrund der verfügbaren klinischen Daten ist jedoch zu erwarten, dass die Wirksamkeit und Sicherheit von Kinpeygo der von anderen untersuchten Altersgruppen ähnlich sind.

#### Leberfunktionsstörung

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Kinpeygo-Kapseln bei Patienten mit Leberfunktionsstörung wurde nicht untersucht.

Kinpeygo ist bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) kontraindiziert. Siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.2.

#### Nierenfunktionsstörung

Es ist nicht zu erwarten, dass die Pharmakokinetik von Budesonid bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung verändert ist.

#### Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Kinpeygo-Kapseln bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

#### Art der Anwendung

Kinpeygo ist zum Einnehmen. Die Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung sollten morgens, mindestens 1 Stunde vor einer Mahlzeit, unzerkaut mit Wasser geschluckt werden (siehe Abschnitt 5.2). Die Kapseln dürfen nicht geöffnet, zerdrückt oder zerkaut werden, da dies das Freisetzungsprofil beeinträchtigen könnte.

### **4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C).

### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

#### Hyperkortisolismus und Suppression der HPA-Achse

Bei der chronischen Anwendung von Glucocorticoiden können systemische Wirkungen wie Hyperkortisolismus und Suppression der HPA-Achse auftreten. Glucocorticoide können die Reaktion der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HPA-Achse) auf Stress reduzieren. In Situationen, in denen Patienten einer Operation unterzogen werden oder anderen Stresssituationen ausgesetzt sind, wird eine Supplementierung durch ein systemisches Glucocorticoid empfohlen.

Da Kinpeygo ein Glucocorticoid enthält, sollten die allgemeinen Warnhinweise zu Glucocorticoiden, wie unten angegeben, befolgt werden.

#### Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse B bzw. C) könnte aufgrund einer erhöhten systemischen Exposition gegenüber oralem Budesonid ein erhöhtes Risiko für Hyperkortisolismus und eine Suppression der HPA-Achse bestehen. Patienten mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse B) sollten auf erhöhte Anzeichen und/oder Symptome von Hyperkortisolismus überwacht werden.

#### Steroidzugssysteme bei Patienten, die von systemischen Corticosteroiden umgestellt wurden

Patienten, die von einer Behandlung mit Glucocorticoiden mit hoher systemischer Verfügbarkeit auf Glucocorticoide mit geringerer systemischer Verfügbarkeit, wie z. B. Budesonid, umgestellt werden, sollten überwacht werden, da sich Symptome entwickeln können, die auf das Absetzen einer Steroidtherapie zurückzuführen sind, einschließlich Symptome einer akuten Suppression der HPA-Achse oder einer benignen intrakraniellen Hypertonie. Bei diesen Patienten kann eine Überwachung der adrenocorticalen Funktion erforderlich sein, und die Dosis der Glucocorticoid-Therapie mit hohen systemischen Wirkungen sollte mit Vorsicht reduziert werden.

Die Substitution systemischer Glucocorticoide durch Budesonid kann Allergien (z. B. Rhinitis und Ekzeme) zum Vorschein bringen, die zuvor durch das systemische Arzneimittel kontrolliert wurden.

### Infektionen

Patienten, die Immunsuppressiva einnehmen, sind anfälliger für Infektionen als gesunde Personen. Windpocken und Masern zum Beispiel können bei anfälligen Patienten oder Patienten, die immunsuppressive Dosen von Glucocorticoiden erhalten, einen schwerwiegenderen oder sogar tödlichen Verlauf haben. Bei Patienten, die diese Erkrankungen nicht hatten, ist besondere Vorsicht geboten, um eine Exposition zu vermeiden.

Es ist nicht bekannt, wie die Dosis, der Verabreichungsweg und die Dauer der Anwendung von Glucocorticoiden das Risiko beeinflussen, eine disseminierte Infektion zu entwickeln. Der Beitrag der zugrunde liegenden Erkrankung und/oder einer früheren Behandlung mit Glucocorticoiden zum Risiko ist ebenfalls nicht bekannt. Bei einer Exposition gegenüber Windpocken kann gegebenenfalls eine Therapie mit Varicella-Zoster-Immunglobulin (VZIG) oder gepooltem intravenösem Immunglobulin (IVIG) angezeigt sein. Bei einer Exposition gegenüber Masern kann eine Prophylaxe mit gepooltem intramuskulärem Immunglobulin (IG) angezeigt sein. (Siehe Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels für VZIG und IG.) Bei Auftreten von Windpocken kann eine Behandlung mit antiviralen Arzneimitteln in Betracht gezogen werden.

Glucocorticoide sollten, wenn überhaupt, mit Vorsicht bei Patienten angewendet werden, die an einer aktiven oder latenten Tuberkuloseinfektion, unbehandelten Pilz-, Bakterien-, systemischen viralen oder parasitären Infektionen oder okulärem Herpes simplex leiden.

### Vorsicht bei besonderen Erkrankungen

Patienten mit Infektionen, Bluthochdruck, Diabetes mellitus, Osteoporose, peptischem Ulkus, Glaukom oder Katarakten oder mit Diabetes oder Glaukom in der Familienanamnese oder mit einer anderen Erkrankung, bei der die Anwendung von Glucocorticoiden mit einem erhöhten Risiko für Nebenwirkungen einhergehen kann, sollten überwacht werden.

### Sehstörung

Bei der systemischen und topischen Anwendung von Glucocorticoiden können Sehstörungen auftreten. Wenn ein Patient mit Symptomen wie verschwommenem Sehen oder anderen Sehstörungen vorstellig wird, sollte eine Überweisung des Patienten an einen Augenarzt zur Evaluierung möglicher Ursachen in Erwägung gezogen werden; diese umfassen unter anderem Katarakt, Glaukom oder seltene Erkrankungen, wie z. B. zentrale seröse Chorioretinopathie (ZSCR), die nach der Anwendung systemischer oder topischer Glucocorticoide gemeldet wurden.

### Gleichzeitige Behandlung mit starken CYP3A4-Inhibitoren

Es ist zu erwarten, dass die gleichzeitige Behandlung mit starken CYP3A4-Inhibitoren, einschließlich Ketoconazol und cobicistathaltiger Arzneimittel, das Risiko systemischer Nebenwirkungen, die auf Budesonid zurückzuführen sind, erhöht. Die Kombination sollte vermieden werden, es sei denn, der Nutzen überwiegt das erhöhte Risiko systemischer Nebenwirkungen der Glucocorticoide. Wenn dies nicht möglich ist, sollte der Zeitraum zwischen den Behandlungen so lang wie möglich sein, und es

könnte auch eine Reduzierung der Budesonid-Dosis auf 8 mg täglich in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.5).

Nach extensiver Einnahme von Grapefruitsaft (der die CYP3A4-Aktivität vor allem in der Darmschleimhaut hemmt) erhöhte sich die systemische Exposition gegenüber Budesonid nach oraler Verabreichung um etwa das Zweifache. Wie bei anderen Arzneimitteln, die hauptsächlich über CYP3A4 verstoffwechselt werden, sollte im Zusammenhang mit der Anwendung von Kinpeygo die regelmäßige Einnahme von Grapefruit oder Grapefruitsaft vermieden werden (andere Säfte wie Orangensaft oder Apfelsaft hemmen CYP3A4 nicht). Siehe auch Abschnitt 4.5.

#### ACTH-Stimulationstest

Da die Nebennierenfunktion unterdrückt werden kann, könnte ein ACTH-Stimulationstest zur Diagnose der Hypophyseninsuffizienz falsche Ergebnisse (niedrige Werte) zeigen.

#### Saccharose

Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-/Galactose-Intoleranz, einer Glucose-Galactose-Malabsorption oder Sucrase-Isomaltase-Insuffizienz sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen:**

#### Arzneimittel/Substanzen, die CYP3A4 hemmen

Budesonid wird von CYP3A4 verstoffwechselt. Starke CYP3A4-Inhibitoren können die Plasmaspiegel von Budesonid erhöhen. Die gleichzeitige Anwendung des starken CYP3A4-Inhibitors Ketoconazol oder die Einnahme von Grapefruitsaft führte zu einem 6,5- bzw. 2-fachen Anstieg der Bioverfügbarkeit von Budesonid im Vergleich zur alleinigen Gabe von Budesonid.

Daher sind klinisch relevante Wechselwirkungen mit starken CYP3A-Inhibitoren wie Ketoconazol, Itraconazol, Ritonavir, Indinavir, Saquinavir, Erythromycin, Cyclosporin und Grapefruitsaft zu erwarten und können die systemischen Budesonid-Konzentrationen erhöhen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

#### Arzneimittel/Substanzen, die CYP3A4 induzieren

Die gleichzeitige Behandlung mit CYP3A4-Induktoren wie Carbamazepin kann die systemische Exposition von Budesonid verringern.

#### Arzneimittel/Substanzen, die von CYP3A4 verstoffwechselt werden

Aufgrund seiner geringen Affinität zu CYP3A4 und P-gp sowie der Formulierung, der pharmakokinetischen (PK) Eigenschaften und der geringen systemischen Exposition ist es unwahrscheinlich, dass Kinpeygo die systemische Exposition anderer Arzneimittel beeinflusst.

#### Orale Empfängnisverhütungsmittel

Orale Empfängnisverhütungsmittel, die Ethinylestradiol enthalten und ebenfalls von CYP3A4 verstoffwechselt werden, haben keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Budesonid.

#### Protonenpumpenhemmer

Die Pharmakokinetik von Budesonid wurde nicht in Kombination mit Protonenpumpenhemmern (PPI) untersucht. In einer Studie zur Bewertung des intragastrischen und intraduodenalen pH-Werts bei gesunden Probanden nach wiederholter Gabe von 40 mg PPI-Omeprazol einmal täglich überschritt der intragastrische und intraduodenale pH-Wert nicht den für die Auflösung von Kinpeygo erforderlichen

Wert. Über das Duodenum hinaus ist es unwahrscheinlich, dass PPI wie Omeprazol den pH-Wert beeinflussen.

#### Andere zu berücksichtigende Wechselwirkungen

Die Behandlung mit Budesonid kann den Kaliumspiegel im Serum senken. Dies sollte in Betracht gezogen werden, wenn Kinpeygo gleichzeitig mit einem Arzneimittel angewendet wird, dessen pharmakologische Wirkungen durch einen niedrigen Kaliumspiegel im Serum verstärkt werden können, wie z. B. Herzglucoside, oder wenn es gleichzeitig mit Diuretika angewendet wird, die den Kaliumspiegel im Serum senken.

### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

#### Schwangerschaft

Die Anwendung während der Schwangerschaft sollte vermieden werden, es sei denn, es liegen zwingende Gründe für eine Therapie mit Kinpeygo vor. Es liegen nur wenige Daten über Schwangerschaftsergebnisse nach oraler Verabreichung von Budesonid beim Menschen vor. Obwohl die Daten zur Anwendung von inhaliertem Budesonid bei einer großen Anzahl exponierter Schwangerschaften auf keine Nebenwirkungen hinweisen, ist zu erwarten, dass die maximale Konzentration von Budesonid im Plasma im Zusammenhang mit der Therapie mit Kinpeygo im Vergleich zu inhaliertem Budesonid höher ist. Bei trächtigen Tieren hat sich gezeigt, dass Budesonid, wie andere Glucocorticoide, zu Anomalien der fetalen Entwicklung führt (siehe Abschnitt 5.3). Die Relevanz dieser Tatsache für den Menschen wurde nicht nachgewiesen.

Kinpeygo sollte daher während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, der klinische Zustand der Frau erfordert eine Therapie mit Budesonid. Der erwartete Nutzen für die schwangere Frau muss gegen das potenzielle Risiko für den Fötus abgewogen werden.

Es wurde beobachtet, dass Budesonid die Plazentaschranke passiert. Die Relevanz dieser Beobachtung für den Menschen wurde nicht nachgewiesen.

Bei Neugeborenen, die in utero Glucocorticoiden ausgesetzt sind, kann ein Hypoadrenalismus auftreten; Neugeborene sind sorgfältig auf Anzeichen und Symptome eines Hypoadrenalismus zu beobachten.

#### Stillzeit

Budesonid geht in die Muttermilch über.

Es wurden keine Studien mit oralem Budesonid, einschließlich Kinpeygo, in der Stillzeit durchgeführt, und es liegen keine Informationen über die Wirkungen des Arzneimittels auf den gestillten Säugling oder die Wirkungen des Arzneimittels auf die Milchproduktion vor. Ein Risiko für den gestillten Säugling kann nicht ausgeschlossen werden.

Wenn Kinpeygo bei stillenden Müttern angewendet wird, muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Therapie mit Budesonid verzichtet werden soll/die Therapie mit Budesonid zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

#### Fertilität

Es liegen keine Daten über die Auswirkungen von Budesonid auf die menschliche Fertilität vor. Nach der Behandlung mit Budesonid zeigten sich bei Ratten keine Auswirkungen auf die Fertilität.

### **4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen von Kinpeygo auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Es wird erwartet, dass Kinpeygo keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen hat.

#### 4.8 Nebenwirkungen

##### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

In der klinischen Phase-III-Studie mit Kinpeygo waren die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen Akne bei etwa 10 % der Patienten, Hypertonie, peripheres Ödem, Gesichtsoedem und Dyspepsie, die jeweils bei etwa 5 % der Patienten auftraten; diese waren hauptsächlich von leichtem oder mittelschwerem Schweregrad und reversibel, was auf die geringe systemische Exposition gegenüber Budesonid nach oraler Anwendung zurückzuführen ist.

##### Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die in der zulassungsrelevanten klinischen Phase III-Studie mit Kinpeygo berichteten Nebenwirkungen sind in Tabelle 1 aufgeführt.

Die berichteten Nebenwirkungen sind entsprechend der folgenden Häufigkeit aufgelistet: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), sehr selten ( $< 1/10.000$ ).

**Tabelle 1: Nebenwirkungen nach Häufigkeit und Systemorganklasse (SOC)**

<b>Systemorganklassifizierung gemäß MedDRA</b>	<b>Häufigkeit</b>	<b>Nebenwirkung</b>
Endokrine Erkrankungen	Häufig	Symptome des Cushing-Syndroms
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Häufig	Diabetes mellitus*
Augenerkrankungen	Selten	Verschwommenes Sehen (siehe auch Abschnitt 4.4)
Gefäßerkrankungen	Häufig	Hypertonie
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig	Dyspepsie
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig	Hautreaktionen (Akne, Dermatitis)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Häufig	Muskelspasmen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig	Peripheres Ödem Gewichtszunahme

\*Alle Patienten mit neu aufgetretenem Diabetes, die während oder nach der Behandlung mit Kinpeygo diagnostiziert wurden, wiesen vor Beginn der Therapie FBG- und HbA1c-Spiegel auf, die auf Prädiabetes hindeuten ( $\text{HbA1c} \geq 5,7\%$  bzw.  $\text{FBG} \geq 100 \text{ mg/dl}$ ).

##### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

###### *Potenzielle Klasseneffekte*

Es können unerwünschte Arzneimittelwirkungen auftreten, die typisch für systemische Glucocorticoide sind (z. B. Symptome des Cushing-Syndroms, erhöhter Blutdruck, erhöhtes Infektionsrisiko, verzögerte Wundheilung, verringerte Glukosetoleranz, Natriumretention mit Ödembildung, Muskelschwäche, Osteoporose, Glaukom, psychische Erkrankungen, peptische Ulzera,

erhöhtes Thromboserisiko). Diese Nebenwirkungen sind abhängig von der Dosis, der Behandlungsdauer, der gleichzeitigen und früheren Einnahme von Glucocorticoiden und der individuellen Empfindlichkeit. Nicht alle dieser Nebenwirkungen wurden im klinischen Studienprogramm von Kinpeygo beobachtet.

### Kinder und Jugendliche

Keine Daten verfügbar.

### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

## **4.9 Überdosierung**

Berichte über akute Toxizität oder Tod nach einer Überdosierung von Glucocorticoiden sind selten. Es ist nicht zu erwarten, dass eine akute Überdosierung, selbst bei übermäßigen Dosen, zu klinisch signifikanten Folgen führt. Im Falle einer akuten Überdosierung ist kein spezifisches Antidot verfügbar. Die Behandlung besteht aus einer unterstützenden und symptomatischen Therapie.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antidiarrhoika und intestinale Antiphlogistika/Antiinfektiva, Corticosteroide mit lokaler Wirkung, ATC-Code: A07EA06

### Wirkmechanismus

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

### Pharmakodynamische Wirkungen

Kinpeygo ist eine orale Hartkapsel mit modifizierter Freisetzung von Budesonid, die eine verzögerte Kapselauflösung mit einer verlängerten Freisetzung des Wirkstoffs Budesonid im Ileum kombiniert. Da die Freisetzung von Budesonid auf das Ileum gelenkt wird, wo die Peyer-Plaques in hoher Dichte angesiedelt sind, ist eine lokale pharmakologische Wirkung zu erwarten.

### Klinische Wirksamkeit

#### *Primäre IgA-Nephropathie*

Die Wirksamkeit von Kinpeygo wurde in zwei randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studien an Patienten mit primärer IgAN untersucht, die eine Renin-Angiotensin-System (RAS)-Inhibitor-Therapie erhielten. In beiden Studien bewertete der primäre Endpunkt die Proteinuriederuktion anhand des Protein/Kreatinin-Ratio im Urin (UPCR) nach 9 Monaten im Vergleich zur Baseline, wobei wichtige sekundäre Endpunktanalysen der Nierenfunktion auf der

Grundlage der geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) nach 9 und 12 Monaten durchgeführt wurden.

Bei 199 der ersten 201 randomisierten Patienten, die Teil A einer Phase-III-Studie abgeschlossen haben, zeigten Patienten, die einmal täglich mit 16 mg Kinpeygo behandelt wurden, in der Gesamtstudienpopulation ( $p = 0,0003$ ) nach neunmonatiger Behandlung eine statistisch signifikante und klinisch relevante Verringerung der UPCR um 27 % im Vergleich zu Placebo. Die UPCR war nach 9 Monaten bei den mit Kinpeygo 16 mg einmal täglich behandelten Patienten gegenüber der Baseline um 31 % reduziert, verglichen mit 5 % bei den mit Placebo behandelten Patienten. Nach dem dreimonatigen Beobachtungszeitraum ohne Behandlung verbesserte sich die UPCR-Reduktion nach 1 Jahr auf 48 % im Vergleich zu Placebo ( $p < 0,0001$ ).

Im Einklang mit der Beurteilung der Proteinuriederuktion mittels UPCR wurde eine 31-prozentige Reduktion der Albumin/Kreatinin-Ratio im Urin (UACR) im Vergleich zu Placebo nach 9 Monaten ( $p = 0,0005$ ) und eine 54-prozentige Reduktion der UACR nach 12 Monaten ( $p < 0,0001$ ) beobachtet.

Nach neunmonatiger Behandlung erbrachte Kinpeygo 16 mg einmal täglich im Vergleich zu Placebo einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Nutzen hinsichtlich der eGFR nach der CKD-EPI-Formel (Serumkreatinin) von 7 % ( $p = 0,0014$ ). Dieser Nutzen der Behandlung mit 3,87 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> nach 9 Monaten entsprach einer leichten Verringerung gegenüber dem Ausgangswert von 0,17 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> bei Patienten, die Kinpeygo 16 mg einmal täglich erhielten, und einer Verschlechterung gegenüber dem Ausgangswert von 4,04 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> bei Patienten, die Placebo erhielten.

Die Verbesserung der einjährigen eGFR-Steigung betrug 3,37 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> pro Jahr bei Kinpeygo 16 mg einmal täglich im Vergleich zu Placebo ( $p = 0,0111$ ).

Die Wirkung der Behandlung mit Kinpeygo auf die Stabilisierung der Rate des Nierenfunktionsverlustes war bei Patienten mit einer höheren Proteinurie zu Studienbeginn größer als bei der Gesamtpopulation. Bei Patienten mit einer UPCR-Baseline  $\geq 1,5$  g/Gramm betrug die Verbesserung der einjährigen chronischen eGFR-Steigung (ab 3 Monaten) 7,62 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> pro Jahr mit Kinpeygo 16 mg einmal täglich im Vergleich zu Placebo ( $p = 0,0068$ ), und die entsprechende Verbesserung der einjährigen eGFR-Gesamtsteigung betrug 9,31 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> pro Jahr ( $p = 0,0005$ ).

Eine unterstützende Phase-IIb-Studie mit einem ähnlichen Studiendesign wurde bei insgesamt 153 randomisierten Patienten durchgeführt, die einmal täglich 9 Monate lang Kinpeygo 16 mg, Kinpeygo 8 mg oder Placebo erhielten und gleichzeitig weiterhin eine RAS-Inhibitor-Therapie erhielten.

Das primäre Ziel wurde bei einer Zwischenanalyse erreicht, bei der Kinpeygo mit Placebo verglichen wurde, und zeigte in der kombinierten Kinpeygo-Dosisgruppe mit 16 mg/Tag und 8 mg/Tag eine statistisch signifikante Verringerung der UPCR nach 9 Monaten im Vergleich zu Placebo ( $p = 0,0066$ ).

Unter Verwendung derselben statistischen Methodik wie in der Phase-III-Studie wurde eine statistisch signifikante 26-prozentige Reduktion des primären Endpunktes UPCR nach 9 Monaten bei der 16-mg-Dosis von Kinpeygo im Vergleich zu Placebo ( $p = 0,0100$ ) und eine 29-prozentige Reduktion nach 12 Monaten ( $p = 0,0027$ ) gezeigt.

Der Unterschied bei der eGFR nach der CKD-EPI-Formel (Serumkreatinin) für die 16-mg-Dosis Kinpeygo im Vergleich zu Placebo betrug 3,57 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> nach 9 Monaten ( $p = 0,0271$ ) und 4,46 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> nach 12 Monaten ( $p = 0,0256$ ). Die Verbesserung der einjährigen eGFR-Steigung wurde bei Kinpeygo 16 mg einmal täglich auf 5,69 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> pro Jahr im Vergleich zu Placebo geschätzt ( $p = 0,0007$ ).

## Kinder und Jugendliche



Kinpeygo wurde bei Kindern und Jugendlichen nicht untersucht.

### Vorläufige Zulassung

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden. Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und, falls erforderlich, wird die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisiert werden.

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

### Resorption

Die Kinpeygo-Formulierung ist so konzipiert, dass Budesonid topisch im Ileum verabreicht wird. Die orale Resorption von Budesonid scheint vollständig und rasch zu sein, während die systemische Bioverfügbarkeit aufgrund des hohen First-Pass-Metabolismus gering ist (ca. 10 %).

Nach oraler Einzelgabe von Kinpeygo 16 mg an gesunde Probanden lag das geometrische Mittel der  $C_{\max}$  zwischen 3,2 und 4,4 ng/ml, und die  $AUC_{(0-24)}$  lag zwischen 24,1 und 24,8 ng/ml×h.

Es wurde kein klinisch relevanter Einfluss von Nahrung auf die systemische Gesamtexposition von Budesonid beobachtet, wenn eine mäßig fetthaltige oder fettreiche Mahlzeit 1 Stunde nach der Einnahme gegessen wurde.

### Verteilung

Budesonid wird rasch und in großem Umfang in Gewebe und Organe verteilt. Ungefähr 85 % bis 90 % von Budesonid binden über einen Konzentrationsbereich von 1 nmol/l bis 100 nmol/l an Plasmaproteine im Blut. Das Verteilungsvolumen im Steady-State beträgt 3 bis 4 l/kg.

### Biotransformation

Budesonid wird rasch von der Leber (und in geringerem Maße auch vom Darm) metabolisiert, und zwar hauptsächlich über CYP3A4 durch oxidative Wege zu zwei Hauptmetaboliten, 16 $\alpha$ -Hydroxyprednisolon und 6 $\beta$ -Hydroxybudesonid, die weniger als 1 % der Affinität für den Glucocorticoid-Rezeptor und der entzündungshemmenden Aktivität von Budesonid aufweisen.

Der Metabolismus von Budesonid ist 2- bis 5-fach schneller als der von Hydrocortison und 8- bis 15-fach schneller als der von Prednisolon.

### Elimination

Budesonid weist eine hohe Clearance-Rate von etwa 72 bis 80 l/h auf, die dem geschätzten Leberblutfluss ähnlich ist, was nahelegt, dass Budesonid ein Arzneimittel mit hoher hepatischer Clearance ist.

$T_{1/2}$  für Budesonid nach der Dosierung mit Kinpeygo lag in Studien an gesunden Freiwilligen zwischen 5 und 6,8 Stunden.

Budesonid wird über den Urin und Stuhl in Form von Metaboliten ausgeschieden. Die Hauptmetaboliten, darunter 16 $\alpha$ -Hydroxyprednisolon und 6 $\beta$ -Hydroxybudesonid, werden hauptsächlich renal ausgeschieden, intakt oder in konjugierten Formen. Im Urin wurde kein unverändertes Budesonid nachgewiesen.

### Leberfunktionsstörung

Budesonid wird überwiegend durch hepatische Biotransformation metabolisiert.

Bei Patienten mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse B) war die systemische Verfügbarkeit von oral verabreichtem Budesonid um das 3,5-Fache (27 %) höher als bei gesunden Probanden (systemische Verfügbarkeit 7,4 %); es gab keinen klinisch relevanten Anstieg der systemischen Verfügbarkeit bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse A).

Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung wurden nicht untersucht.

#### Nierenfunktionsstörung

Intaktes Budesonid wird nicht renal ausgeschieden. Die Hauptmetaboliten von Budesonid, die eine vernachlässigbare Glucocorticoid-Aktivität aufweisen, werden größtenteils (60 %) über den Urin ausgeschieden.

#### Kinder und Jugendliche

Kinpeygo wurde bei Kindern und Jugendlichen nicht untersucht.

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Die präklinische Sicherheit von Budesonid wurde in Studien während der Entwicklung anderer Formulierungen dieser Verbindung dokumentiert. Es wurden keine präklinischen Studien mit der Kinpeygo-Formulierung selbst durchgeführt.

Ergebnisse aus Studien zur akuten, subakuten und chronischen Toxizität zeigen, dass die systemischen Wirkungen von Budesonid, z. B. verringerte Körpergewichtszunahme und Atrophie der lymphatischen Gewebe und der Nebennierenrinde, weniger schwerwiegend oder ähnlich denen sind, die nach Verabreichung anderer Glucocorticoide beobachtet werden.

Budesonid, das in sechs verschiedenen Testsystemen untersucht wurde, zeigte keine Anzeichen einer mutagenen oder klastogenen Wirkung.

Eine erhöhte Inzidenz von Hirngliomen bei männlichen Ratten in einer Karzinogenitätsstudie konnte in einer Wiederholungsstudie nicht nachgewiesen werden, in der sich die Inzidenz von Gliomen zwischen keiner der Gruppen unter aktiver Behandlung (Budesonid, Prednisolon, Triamcinolonacetonid) und der Kontrollgruppe unterschied.

Leberveränderungen (primäre hepatozelluläre Neoplasmen), die in der ursprünglichen Karzinogenitätsstudie bei männlichen Ratten festgestellt wurden, wurden in der Wiederholungsstudie mit Budesonid sowie den Referenz-Glucocorticoiden erneut festgestellt. Diese Wirkungen stehen höchstwahrscheinlich mit einem Rezeptoreffekt in Zusammenhang und stellen somit einen Klasseneffekt bei dieser Spezies dar.

Die verfügbare klinische Erfahrung zeigt, dass es keine Hinweise darauf gibt, dass Budesonid oder andere Glucocorticoide beim Menschen Hirngliome oder primäre hepatozelluläre Neoplasmen induzieren.

Budesonid hatte keine Auswirkungen auf die Fertilität von Ratten. Bei trächtigen Tieren wurde gezeigt, dass Budesonid, wie andere Glucocorticoide, den Tod des Fetus und Anomalien der fetalen Entwicklung (kleinere Wurfgröße, intrauterine Wachstumsverzögerung von Föten und Skelettanomalien) verursacht. Die klinische Relevanz dieser Ergebnisse für den Menschen wurde nicht nachgewiesen (siehe Abschnitt 4.6).

Die Toxizität von Budesonid-Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung mit Schwerpunkt auf dem Magen-Darm-Trakt wurde bei Cynomolgus-Affen in Dosen von bis zu 5 mg/kg (etwa das 15-Fache der empfohlenen Tagesdosis von Kinpeygo beim Menschen auf Basis der Dosis pro Körpergewicht) nach wiederholter oraler Verabreichung über einen Zeitraum von bis zu 6 Monaten

untersucht. Im Magen-Darm-Trakt wurden weder bei der makroskopischen noch bei der histopathologischen Untersuchung Wirkungen beobachtet.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Sonstige Bestandteile**

#### Kapselinhalt

Zucker-Stärke-Pellets  
Hypromellose  
Macrogol  
Citronensäure-Monohydrat  
Ethylcellulose  
Mittelkettige Triglyceride  
Ölsäure

#### Kapselhülle

Hypromellose  
Macrogol  
Titandioxid (E 171)  
Poly(methacrylsäure-co-methylmethacrylat) Talkum  
Dibutyldecandioat

#### Druckfarbe

Schellack  
Eisen(II, III)-oxid (E 172)

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Aufbewahrungsbedingungen erforderlich.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Weißer Flasche aus Polyethylen hoher Dichte (HDPE) mit einem weißen kindergesichertem Verschluss aus Polypropylen (PP) und einer Induktionsversiegelung.

Packungsgrößen: 1 Flasche mit 120 Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung und Mehrfachpackungen mit 360 (3 Packungen zu je 120) Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

**7. INHABER DER ZULASSUNG**

STADA Arzneimittel AG  
Stadastrasse 2-18  
61118 Bad Vilbel  
Deutschland

**8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/22/1657/001  
EU/1/22/1657/002

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 15. Juli 2022

**10. STAND DER INFORMATION**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

Priv.-Doz. Dr. Michael Rudnicki, FASN  
Medizinische Universität Innsbruck  
Univ.-klinik für Innere Medizin IV – Nephrologie und Hypertensiologie  
Anichstrasse 35  
6020 Innsbruck

Innsbruck, 7. Juni 2023

Medizinische-wissenschaftliche Stellungnahme zu:

- Aktuelle Therapie der progressiven IgA Nephropathie
- Die Rolle von systemischen Steroiden im Vergleich zu TRF-Budesonid
- Analyse der NefIgArd Studie (Barratt et al., *Kidney Int.* 2023 Feb;103(2):391-402)

Sehr geehrte Damen und Herren,

Fa. STADAPHARM GmbH befindet sich im Erstattungsprozess für das Produkt Kinpeygo (*targeted release formulation of budesonide – TRF Budesonide*). Mir liegt schriftlich eine vorläufige Feststellung des Dachverbandes der österreichischen Sozialversicherungsträger vom 26. Mai 2023 vor, in dem die beantragte Verwendung des Arzneimittels nicht akzeptiert wurde. STADAPHARM GmbH hat mich daraufhin beauftragt, nach Durchsicht der o.g. Feststellung zu den oben angeführten Punkten die objektive Sicht der Nephrologie darzulegen.

### **Aktuelle Therapie der IgA Nephropathie (IgAN)**

Die IgAN stellt die häufigste glomeruläre Erkrankung im Erwachsenenalter dar. Hinweisende Befunde sind eine Proteinurie und eine Hämaturie, sowie eine Einschränkung der glomerulären Filtrationsrate (eGFR), wobei eine IgAN schlussendlich nur durch eine Nierenbiopsie zweifelsfrei diagnostiziert werden kann. Sowohl die Inzidenz, die klinische Präsentation, als auch der Verlauf sind ausgesprochen heterogen. Die Prävalenz beträgt in der EU und UK schätzungsweise 4/10.000 Einwohner, wobei die Zahlen stark von der Nierenbiopsiepolitik und -häufigkeit abhängen. Zusätzlich zeigt sich eine sehr starke ethnische Variabilität in der Inzidenz aber auch im Verlauf der Erkrankung und Therapieansprechen auf z.B. Immunsuppressiva dar (siehe unten).

Sehr häufig verläuft eine IgAN langsam progredient. Viele Kohorten zeigen, dass innerhalb von 20-25 Jahren ca. 25-30 % der Patient:innen ein dialysepflichtiges Nierenversagen entwickeln.

In einer der rezentesten Analysen aus Deutschland zeigte eine kaukasische IgAN-Kohorte innerhalb einer medianen Follow-up Zeit von 7.4 Jahren eine Progression in 48% der Fälle (Abfall der eGFR um 40%, Dialyse oder Tod), davon erreichten 25 % eine dialysepflichtige Nierenerkrankung und 23 % einen Abfall der eGFR um 40 %, welches ein etablierter und valider Surrogatparameter für das Erreichen einer Dialysepflicht zu einem späteren Zeitpunkt ist (1).

Der Focus der Therapie bei allen Patient:innen mit einer IgAN ist eine optimale supportive Therapie. Das bedeutet eine konsequente Beherrschung kardiovaskulärer Risikofaktoren und die Therapie einer arteriellen Hypertonie mit einem Zielblutdruck von zumindest <130/80mmHg, in einzelnen Fällen auch mit einem Ziel von <120/75mmHg. In erster Linie sollen Hemmer des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RASi) eingesetzt werden, z.B. ACE-Hemmer und Angiotensin-Rezeptor-Blocker, und zwar bis zur höchsten zugelassenen oder tolerierten Tagesdosis. Das Ziel hierbei ist es, die Proteinurie auf <1 g zu senken, da in verschiedenen Kohorten gezeigt werden konnte, dass eine Proteinurie >1 g im Langzeit-Follow-Up mit einem Abfall der Nierenfunktion assoziiert ist (2, 3, 4). Die Daten aus einer rezenten Metaanalyse von 13 randomisiert-kontrollierten Therapie-Studien bei IgAN zeigen, dass es bei Patient:innen mit IgAN eine konsistente Assoziation gibt zwischen der Reduktion der Proteinurie durch eine bestimmte Therapie und der Reduktion des Risikos für einen kombinierten renalen Endpunkt (zusammengesetzt aus Verdopplung des Serum Kreatinins, Dialyse und Tod) (5). In einem Workshop zwischen der National Kidney Foundation (NKF) der Food and Drug Administration (FDA) und der European Medicines Agency (EMA) zeigte eine umfassende Analyse, dass frühere Veränderungen bei Albuminurie und eGFR-Verlauf bei proteinurischen Nierenerkrankungen (z.B. IgAN) unter bestimmten Bedingungen die Kriterien für Surrogatparameter für harte klinische Endpunkte (z.B. Dialyse) erfüllen (6). **Die FDA hat die Reduktion der Proteinurie bei klinischen Studien zur IgAN als Surrogatparameter für harte renale Endpunkte akzeptiert. Insofern handelt es sich bei der Reduktion der Proteinurie um einen validen, etablierten und klinisch relevanten Endpunkt.**

Weitere Pfeiler einer optimalen supportiven Therapie bei einer IgAN sind die alimentäre Kochsalzreduktion, Nikotinkarenz, Gewichtskontrolle, und regelmäßige körperliche Bewegung.

Seit ca. 2022 sind SGLT2-Hemmer (SGLT2i) zur Behandlung von Patient:innen mit chronischen Nierenerkrankungen mit und ohne Diabetes zugelassen. Mittlerweile gibt es zumindest Daten aus 2 randomisiert kontrollierten Studien, der DAPA-CKD und der EMPA-KIDNEY Studie, die einen klaren renalen Benefit für diese Patient:innen auch ohne Diabetes zeigen (7, 8). In einer präspezifizierten post-hoc IgAN-Subgruppenanalyse der DAPA-CKD Studie konnte bei Patient:innen mit IgAN unter Dapagliflozin der primäre Endpunkt gegenüber Placebo um 71% signifikant gesenkt werden. Dapagliflozin senkte die Albuminurie um 26%, und auch der eGFR-Abfall war unter Dapagliflozin signifikant langsamer als unter Placebo (9). In Österreich und weltweit wird deshalb seit diesen Publikationen die Medikamentengruppe der SGLT2i ebenso als optimale supportive Therapie eingesetzt. Österreichische Leitlinien zur IgAN der Österreichischen Gesellschaft für Nephrologie unter meiner Mitarbeit sind in Vorbereitung.

## Therapie der progressiven IgAN – Richtlinien

Die international gültigen Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) Richtlinien definieren eine progressive IgAN als eine persistierende Proteinurie von  $>1\text{g}/\text{Tag}$  trotz einer 3-6 Monate dauernden optimalen supportiven Therapie, bestehend hauptsächlich aus einer konsequenten RAS-Hemmung und einer Blutdruckkontrolle mit einem Blutdruckziel  $<130/80\text{mmHg}$ . Aufgrund der ungünstigen renalen Prognose dieser Patient:innen wird bei dieser Konstellation eine systemische Kortikosteroidtherapie empfohlen, deren Details sich jedoch zwischen den KDIGO Richtlinien aus dem Jahr 2012 (10) und denen aus dem Jahr 2021 (11) deutlich unterscheiden und hier erörtert werden sollen.

Im Jahr 2012 empfehlen die KDIGO Richtlinien einen 6 Monate dauernden Kortikosteroidzyklus für Patienten mit einer progressiven IgAN (wie oben beschrieben) aufgrund verschiedener Studien aus der Vergangenheit, deren Qualität jedoch kontroversiell beurteilt wird, insbesondere was die optimale Umsetzung der supportiven Therapie betrifft (12, 13) (14, 15).

Zwischen 2012 und 2021 sind zwei entscheidende Studien zu Immunsuppression bei progressiver IgAN publiziert worden, nämlich die STOP-IGAN Studie bei einer fast ausschließlich kaukasischen Bevölkerung und die TESTING Studie bei einer zu 95 % asiatischen Bevölkerung (16, 17). Diese Studien und die Bedeutung der untersuchten Ethnie werden weiter unten erklärt und kommentiert.

Kurz zusammengefasst zeigte die STOP-IGAN Studie keinen Benefit einer Immunsuppression mit Kortikosteroiden oder mit Cyclophosphamid auf den Verlauf der Nierenfunktion, und zwar weder in den 3 Jahren der Studiendauer noch in der Langzeitnachbeobachtung (1). Die TESTING Studie wurde aufgrund einer nicht akzeptablen Anzahl von schweren z.T. tödlichen Nebenwirkungen (schwere Infektionen im Kortikosteroidarm) sogar frühzeitig abgebrochen. Diese beiden Studien und die Erkenntnis, dass eine optimale supportive Therapie die Basis der Therapie der IgAN ist, führte bei den KDIGO Richtlinien aus dem Jahr 2021 zu einer deutlichen Relativierung der Empfehlung für eine systemische Steroidtherapie:

Wenn die Proteinurie trotz 90 Tagen einer optimalen supportiven Therapie mehr als  $0.75\text{--}1\text{g}/\text{Tag}$  beträgt, dann kann eine systemische Kortikosteroidtherapie überlegt werden, allerdings muss der Patient/die Patientin über das Risiko potenzieller Nebenwirkungen, wie z.B. das Risiko schwerer Infektionen ausführlich aufgeklärt werden. Ebenso muss erklärt werden, dass nicht klar ist, ob eine systemische Kortikosteroidtherapie effektiv ist (!). Patient:innen mit einer  $\text{eGFR} < 50\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$  neigen vermehrt zu schweren Komplikationen unter einer immunsuppressiven Therapie. In folgenden Situationen sollte eher keine (!) Immunsuppression angeboten werden: Patient:innen mit einer  $\text{eGFR} < 30\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ , Diabetes, Adipositas ( $\text{BMI} > 30\text{kg}/\text{m}^2$ ), latente Infektionen, sekundäre Formen einer IgAN (z.B. bei Leberzirrhose), aktive peptische Geschwüre (Magen, Zwölffingerdarm), unkontrollierte psychiatrische Erkrankungen, schwere Osteoporose.

**Die Ergebnisse der STOP-IGAN Studie (siehe unten) und in weiterer Folge die KDIGO Richtlinien aus dem Jahr 2021 haben dazu geführt, dass eine systemische**

**Kortikosteroidtherapie bei Patient:innen mit einer progressiven IgAN nicht dem *standard of care* entspricht und sehr restriktiv angewandt wird.**

Daraus resultiert aber wiederum ein *unmet clinical need* für eine effektive und sichere Therapie für Patient:innen mit einer progressiven IgAN.

### STOP-IGAN und TESTING Studien – systemische Kortikosteroide bei IgAN

Die STOP-IGAN Studie wurde in Deutschland in einer nahezu kaukasischen Bevölkerung durchgeführt (n=162). Nach einer 6-monatigen run-in-Phase, in der die supportive Therapie optimiert wurde (und 34% der Patient:innen von progressiv auf stabil wechselten, sprich einen Response auf die Optimierung hatten), wurden Patient:innen mit einer Proteinurie von 0.75 g/Tag oder mehr und einer eGFR von 30 bis 90 ml/min/1.73m<sup>2</sup> in die Immunsuppressionsgruppe (Kortikosteroide oder Cyclophosphamid) oder in die supportive Gruppe randomisiert. Nach 3 Jahren Studiendauer gab es keinen Unterschied zwischen den Gruppen hinsichtlich des jährlichen eGFR-Abfalls oder dem Erreichen des renalen Endpunkts (Abfall der eGFR um mindestens 15 ml/min pro 1.73m<sup>2</sup>). In der Immunsuppressionsgruppe hatten mehr Patienten Infektionen, pathologische Glucosetoleranz oder Diabetes oder eine Gewichtszunahme von 5 kg oder mehr im ersten Jahr (17). Die STOP-IGAN Studie zeigte also in einer kaukasischen progressiven IgAN-Kohorte keinen Benefit einer immunsuppressiven größtenteils aus Kortikosteroiden bestehenden Therapie bei Hinweisen für mehr z.T. schwere Nebenwirkungen.

In die TESTING Studie wurden n=262 Patienten mit IgAN eingeschlossen, die trotz optimaler supportiver Therapie eine Proteinurie von >1g/Tag und eine eGFR von 20-120 ml/min pro 1.73m<sup>2</sup> hatten. In diese Studie wurden >95% Asiaten eingeschlossen, der Anteil der kaukasischen Patienten betrug lediglich 3%, was aufgrund verschiedener Unterschiede zwischen Kaukasiern und Asiaten in Inzidenz, Progression und Therapieansprechen bei IgAN zu bedenken ist (siehe auch weiter unten). Der Therapiearm bestand aus Methylprednisolon mit einer Dosis von 0.6-0.8 mg/kg/Tag (max. 48 mg/Tag) über 2 Monate mit einem Taper über weitere 4-6 Monate, der Kontrollarm bestand aus Placebo. Der Endpunkt war ein kombinierter renaler Endpunkt aus -50% eGFR, Dialyse oder Tod durch Nierenversagen. Die Studie wurde verfrüht gestoppt aufgrund einer erhöhten Anzahl von schweren Nebenwirkungen im Methylprednisolonarm. 11 Patient:innen im Methylprednisolonarm hatten eine schwere infektiöse Nebenwirkung (u.a. Pneumocystis Pneumonie, Nocardia Hautinfektion, Kryptokokken Meningitis, also viele opportunistische Infektionen), während es im Placeboarm keine schweren infektiösen Nebenwirkungen gab (16). Es wurde entschieden die TESTING Studie mit einer reduzierten Dosis von Methylprednisolon im Therapiearm weiterzuführen, nämlich mit einer Dosis von max. 0.4 mg/kg/Tag (oder max. 32 mg/Tag) über 2 Monate, danach Tapering über 6-9 Monate. Die Ergebnisse beider Steroiddosen wurden gemeinsam publiziert (18). Es zeigte sich zwar nach der Reduktion der Methylprednisolondosis auch eine Reduktion der schweren Nebenwirkungen dieser Therapie, allerdings blieben diese der Zahl nach trotzdem höher als in der Placebogruppe. Zudem gab es 4 Todesfälle in der TESTING



Studie, alle in der Methylprednisolongruppe und alle assoziiert mit Infektionen, 3 mit der hohen Steroiddosis und 1 mit der reduzierten Steroiddosis.

Trotz dieser negativen Seite war die Therapie mit Methylprednisolon bei progressiver IgAN effektiv. Methylprednisolon führte zu einer signifikanten relativen Reduktion des primären Endpunkts von -47%, die Proteinurie war unter der Steroidtherapie signifikant geringer (eher in den ersten Monaten der Therapie, nicht jedoch am Ende der Studie), ebenso war der jährliche eGFR-Abfall geringer (-2.5ml/min/1.73m<sup>2</sup> vs. -4.97 ml/min/1.73m<sup>2</sup>).

Die Ergebnisse der STOP-IGAN und der TESTING Studie sind eindrucksvoll, doch wie lassen sie sich erklären? Neben Unterschieden in den klinischen Charakteristika zum Studieneinschluss (die Kohorte in der STOP-IGAN Studie zeigte einen sehr langsamen Abfall der eGFR, die in der TESTING Studie dagegen einen deutlich schnelleren), liegt einer der offensichtlichsten Unterschiede in der Ethnie der Studienteilnehmer. Wie oben schon erwähnt wurde die STOP-IGAN Studie in deutschen Zentren mit nahezu 100% Kaukasiern durchgeführt, während die TESTING Studie nur 3% Kaukasier einschloss. Das ist insofern von Bedeutung, da es bei der IgAN zwar weltweit gemeinsame Merkmale gibt, aber auch eine erhebliche Heterogenität in der Epidemiologie, dem klinischen Erscheinungsbild, der Nierenprogression und den Langzeitergebnissen von IgAN in verschiedenen ethnischen Populationen (19). Als Beispiele seien angeführt die Wirksamkeit von Mycophenolatmofetil (MMF), dessen Wirksamkeit nur in chinesischen IgAN Kohorten gezeigt wurde (KDIGO Empfehlung: *The use of mycophenolate mofetil (MMF) in IgAN is not recommended in non-Chinese patients, whereas it may be used as a glucocorticoid-sparing agent in Chinese patients*) oder die Effektivität einer Tonsillektomie in japanischen IgAN Kohorten nicht aber in kaukasischen (KDIGO Empfehlung: *Similarly, in non-Japanese patients there are no data to support the routine use of tonsillectomy in high risk IgAN patients*) (11).

**Zusammenfassend muss man sagen, dass die Daten zur Effektivität von systemischen Kortikosteroiden bei einer progressiven IgAN v.a. in kaukasischen Populationen limitiert sind, während die Daten zur Sicherheit besorgniserregend sind. Seit der Publikation der STOP-IGAN Studie im Jahr 2015 wurde der Einsatz von systemischen Kortikosteroiden in Deutschland und in Österreich sehr restriktiv gehandhabt, um die Patient:innen nicht zu gefährden. Insofern ist diese Therapie keine „Standardtherapie“ in dieser Patientenkohorte und es besteht ein signifikanter *unmet need* für weitere effektive und sichere therapeutische Optionen.**

### Analyse der NeflgArd Studie

Man nimmt an, dass es bei der IgAN primär zu einer Störung des Immunsystems mit Bildung von Galaktose-defizientem IgA1 (GdIgA1) in den Payer'schen Plaques im terminalen Ileum kommt. Sekundär soll es dann zur Bildung von Antikörpern gegen GdIgA1 und zu Ablagerung von Antikörper-GdIgA1-Komplexen in den Glomerula mit konsekutiver glomerulärer Inflammation und dem bekannten Phänotyp der IgAN. Folglich erscheint es schlüssig, dass eine zielgerichtete Formulierung eines hauptsächlich lokal wirksamen Kortikosteroids (*targeted-release formulation of budesonide, TRF-Budesonid*) in der Therapie der IgAN effektiv

sein könnte. In der Phase 2 Studie NEFIGAN (Proteinurie  $>0.75$  g/Tag, eGFR  $>45$  ml/min/1.73m<sup>2</sup>) konnte gezeigt werden, dass eine 9-monatige Therapie mit 8mg und 16mg TRF-Budesonid die Proteinurie signifikant um -21.5% bzw. -27.3% senkte, während die Proteinurie in der Placebogruppe um +2.7% anstieg. Nach 9 Monaten wurde die Therapie getapert und abgesetzt, aber der Effekt auf die Proteinurie blieb auch zum Zeitpunkt 12 Monate erhalten (20). Daraufhin wurde eine randomisierte prospektive Phase 3 Studie mit 16 mg TRF-Budesonid vs Placebo durchgeführt, diese besteht aus einem Teil A und einem Teil B. Einschlusskriterien sind eine bioptisch gesicherte IgAN, eine Proteinurie  $>1$ g/Tag trotz optimaler supportiver Therapie und eine eGFR zwischen 35 und 90 ml/min/1.73m<sup>2</sup>. Die Studienmedikation wurde 9 Monate verabreicht, danach über 2 Wochen getapert und schließlich abgesetzt. Der primäre Endpunkt des Teils A der NeflgArd Studie war der Unterschied in der Proteinurie nach 9 Monaten. Sekundäre Endpunkte waren der Unterschied in der Proteinurie nach 12 Monaten, sowie eGFR-Abfall nach 9 und nach 12 Monaten. Der Teil B der Studie hatte den Endpunkt Unterschied im eGFR-Abfall nach 24 Monaten (d.h. 15 Monate nach dem Beginn des Tapers der Studienmedikation). Die Studie wurde in einer hauptsächlich weißen Bevölkerung durchgeführt (85.9%).

Die Therapie mit TRF-Budesonid führte nach 9 Monaten zu einem Abfall der Proteinurie von -27% gegenüber Placebo, und nach 12 Monaten (3 Monate ohne Therapie), zu einem weiteren Abfall von -48% gegenüber Placebo, dieser Unterschied war signifikant ( $p=0.0003$ ). Der sekundäre Endpunkt  $\Delta$  eGFR war zum Zeitpunkt 9 Monate  $-0.17$  ml/min/1.73m<sup>2</sup> in der TRF-Budesonid-Gruppe und  $-4.04$  ml/min/1.73m<sup>2</sup> in der Placebo Gruppe, das ergibt einen hochsignifikanten Unterschied von  $3.87$  ml/min/1.73m<sup>2</sup> ( $p=0.0014$ ). Umgerechnet auf den jährlichen  $\Delta$  eGFR ergibt das einen Unterschied von  $3.37$  ml/min/1.73m<sup>2</sup> pro Jahr ( $p=0.0111$ ). Diese Unterschiede sind nicht nur statistisch signifikant, sondern auch medizinisch relevant und valide und werden z.B. von der FDA für eine zumindest konditionelle Zulassung akzeptiert, da davon auszugehen ist, dass dieser Unterschied im jährlichen eGFR-Abfall sich im Langzeitverlauf in einer Reduktion des Risikos eine dialysepflichtige Nierenerkrankung zu erleiden manifestiert.

Im Vergleich zu systemischen Steroiden war die Therapie mit TRF-Budesonid relativ sicher, insbesondere gab es gleich viele infektiöse AEs in der Placebo und der TRF-Budesonid Gruppe, und keine Infektionen, die zu einer Hospitalisierung geführt haben. Es gab 2 Fälle von Prädiabetes in der TRF-Budesonid Gruppe zum Anfang der Studie, die einen Diabetes entwickelten, einer dieser Patienten remittierte nach Ende der Therapie, der andere erhielt eine Diabetes Therapie. Die anderen AEs waren mild bis moderat.

**In der Zusammenschau der Studien NEFIGAN und NeflgArd zeigt sich bei Patient:innen mit einer progressiven IgAN TRF-Budesonid effektiv in der Senkung der Proteinurie und der Stabilisierung der eGFR, beides sind klinisch relevante, valide und mittlerweile anerkannte Endpunkte bei Patient:innen mit einer progressiven renalen Erkrankung, wie der IgAN. Diese Therapie ist eine vielversprechende und nebenwirkungsarme Therapieoption bei diesen Patienten, die bekannterweise keine anderen und schon gar keine kausalen Optionen haben. Systemische Kortikosteroide sind mit erheblichen Nebenwirkungen insbesondere**

mit einem nicht akzeptablen Infektionsrisiko verbunden, die Effektivität in kaukasischen Populationen ist stark zu hinterfragen, insofern ist eine systemische Kortikosteroidtherapie kein *standard of care* bei Patient:innen mit einer progressiven IgAN

Hochachtungsvoll

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'M. Rudnicki', written in a cursive style.

Priv.-Doz. Dr. Michael Rudnicki

## Literatur

1. 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.
2. Coppo R, Troyanov S, Bellur S, Cattran D, Cook HT, Feehally J, et al. Validation of the Oxford classification of IgA nephropathy in cohorts with different presentations and treatments. *Kidney Int.* 2014;86(4):828-36.
3. Le W, Liang S, Hu Y, Deng K, Bao H, Zeng C, et al. Long-term renal survival and related risk factors in patients with IgA nephropathy: results from a cohort of 1155 cases in a Chinese adult population. *Nephrol Dial Transplant.* 2012;27(4):1479-85.
4. Reich HN, Troyanov S, Scholey JW, Cattran DC, Toronto Glomerulonephritis R. Remission of proteinuria improves prognosis in IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18(12):3177-83.
5. Thompson A, Carroll K, L Al, Floege J, Perkovic V, Boyer-Suavet S, et al. Proteinuria Reduction as a Surrogate End Point in Trials of IgA Nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2019;14(3):469-81.
6. Levey AS, Gansevoort RT, Coresh J, Inker LA, Heerspink HL, Grams ME, 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.
7. The E-KCG, Herrington WG, Staplin N, Wanner C, Green JB, Hauske SJ, et al. Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med.* 2023;388(2):117-27.
8. Heerspink HJL, Stefansson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med.* 2020;383(15):1436-46.
9. Wheeler DC, Toto RD, Stefansson BV, Jongs N, Chertow GM, 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.
10. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. *Kidney Int Suppl.* 2012;2(Suppl 2):139-274.
11. Rovin BH, Adler SG, Barratt J, Bridoux F, Burdige KA, Chan TM, et al. Executive summary of the KDIGO 2021 Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney Int.* 2021;100(4):753-79.
12. Pozzi C, Andrulli S, Del Vecchio L, Melis P, Fogazzi GB, Altieri P, et al. Corticosteroid effectiveness in IgA nephropathy: long-term results of a randomized, controlled trial. *J Am Soc Nephrol.* 2004;15(1):157-63.
13. Pozzi C, Bolasco PG, Fogazzi GB, Andrulli S, Altieri P, Ponticelli C, et al. Corticosteroids in IgA nephropathy: a randomised controlled trial. *Lancet.* 1999;353(9156):883-7.
14. Manno C, Torres DD, Rossini M, Pesce F, Schena FP. Randomized controlled clinical trial of corticosteroids plus ACE-inhibitors with long-term follow-up in proteinuric IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant.* 2009;24(12):3694-701.
15. Lv J, Zhang H, Chen Y, Li G, Jiang L, Singh AK, et al. Combination therapy of prednisone and ACE inhibitor versus ACE-inhibitor therapy alone in patients with IgA nephropathy: a randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis.* 2009;53(1):26-32.

16. Lv J, Zhang H, Wong MG, Jardine MJ, Hladunewich M, Jha V, et al. Effect of Oral Methylprednisolone on Clinical Outcomes in Patients With IgA Nephropathy: The TESTING Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2017;318(5):432-42.
17. 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(23):2225-36.
18. Lv J, Wong MG, Hladunewich MA, Jha V, Hooi LS, 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):1888-98.
19. Yeo SC, Goh SM, Barratt J. Is immunoglobulin A nephropathy different in different ethnic populations? *Nephrology (Carlton)*. 2019;24(9):885-95.
20. Fellstrom BC, Barratt J, Cook H, Coppo R, Feehally J, de Fijter JW, 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):2117-27.

## Michael Rudnicki, MD, FASN, Priv.-Doz.



Date of birth September 10<sup>th</sup>, 1973  
Place of birth Warsaw, Poland  
Nationality Austrian  
Affiliation Medical University Innsbruck  
Dept. of Internal Medicine IV – Nephrology and Hypertension  
Anichstrasse 35  
6020 Innsbruck, Austria  
Phone +43 512 504 81337 (office)  
Email [michael.rudnicki@i-med.ac.at](mailto:michael.rudnicki@i-med.ac.at), [michael.rudnicki@tirol-kliniken.at](mailto:michael.rudnicki@tirol-kliniken.at)  
ORCID ID 0000-0002-7896-2600

---

**Since 2021** ERKNet Postgraduate Curriculum in Rare Kidney Diseases

**2018** Designation of the Centre for Rare Kidney Diseases Innsbruck as an Associated National Centre of the European Reference Networks (ERN - ERKNet) by the Federal Ministry Republic of Austria (Labour, Social Affairs, Health, and Consumer Protection) and by the European Commission

**Since 2017** Head of the Peritoneal Dialysis Unit at the Dept. of Internal Medicine IV – Nephrology, Medical University Innsbruck

**01-10/2017** Diploma in Genetics (Austrian Medical Association)

**Since 2015** Board member of the Austrian Society of Nephrology (ÖGN)

**Since 2015** Head of the Rare Kidney Disease Unit at the Dept. of Internal Medicine IV – Nephrology, Medical University Innsbruck

**11/2013** Habilitation (postdoctoral qualification): "Systembiologic Analyses of Renal Genexpression in Stable and Progressive Chronic Kidney Diseases"

**02-03/2012** Visiting scientist/clinician at the Dept. of Nephrology and Dialysis at the Ospedali Riuniti di Bergamo, Italy, Dir. Prof. Giuseppe Remuzzi

**02/2010** FASN – Fellow of the American Society of Nephrology

**12/2009 until present** Senior Nephrologist (Oberarzt)

**11/2009** Certification in Nephrology (Austria)

**11/2007-10/2009** Nephrology fellow at the Dept. of Internal Medicine IV - Nephrology and Hypertension at the University Hospital Innsbruck/Medical University Innsbruck

**11/2007** Certification in Internal Medicine (Austria)

**10/2001-10/2007** Internal Medicine fellow at the Division of Nephrology and at the Dept. of Internal Medicine at the University Hospital Innsbruck/Medical University Innsbruck

**08-10/2001**                    **Post-doctoral fellow at the Div. of Nephrology, Innsbruck; visiting scientist at Stanford University School of Medicine, Department of Nephrology, CA, USA.**

10/1993-05/2001            Medical School at the University of Vienna, Austria

12/1994-02/1999            Technician at the research laboratories of the Div. of Nephrology at the University Hospital of Vienna

*Research experience: basic science*

2019-2022                    **(Austrian) Principal Investigator** of the FWF funded multi-center ERA PerMed project: "PersTlgAN: Personalized Treatment in IgA Nephropathy"

2010-2012                    **Principal Investigator** of the collaborative research project "PD-associated peritonitis – epidemiology and risk factors in Austrian centers"

2009-2014                    Co-Investigator of the collaborative large scale integrating research project funded by the EU: "*Systems Biology towards Novel Chronic Kidney Disease Diagnosis and Treatment (SysKid)*", grant no. HEALTH-F2-2009-241544

2007-2012                    Co-Investigator of the research project funded by the Fonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung (FWF) "*Functional significance of gene expression changes associated with renal ageing*"

2002-2006                    Supervising scientist of the research project funded by the Fonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung (FWF) "*Gene expression pattern in renal tubular epithelial cells obtained from patients with kidney diseases*"

08-10/2001                    Visiting scientist at Stanford University School of Medicine, Department of Nephrology, CA, USA. Main interest: "*Gene expression profiling using cDNA microarrays*"

1999-2001                    MD-Thesis: "*VDJ-recombination, somatic hypermutation, polymerase  $\mu$  and their potential relationship to the mechanism of chromosomal translocation in follicular lymphoma*", group of Prof.U.Jaeger, Division of Hematology, University of Vienna

1994-1999                    Technical research assistant, group Dr.G.Cohen, Division of Nephrology (head: Prof.W.H.Hörl), Department of Internal Medicine III, University of Vienna (*main research interest: isolation, characterisation and functional testing of uremic toxins from serum, HD-fluid and PD-fluid from uremic patients*)

*Research experience: sponsored studies*

Efficacy and Safety of Iptacopan (LNP023) in Adult Patients With Atypical Hemolytic Uremic Syndrome Naive to Complement Inhibitor Therapy (**principal investigator**)

A 6-year, Multicentre, Non-interventional, Postauthorization Safety Study for Patients Prescribed Jinarc® for Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease (**principal investigator, national coordinator**)

A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study to Evaluate the Safety and Efficacy of CCX168 (Avacopan) in Patients with ANCA-Associated Vasculitis Treated Concomitantly with Rituximab or Cyclophosphamide/Azathioprin (*sub-investigator*)

Study of Diabetic Nephropathy with Atrasentan (SONAR) NCT01858532 (*sub-investigator*)

A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of CCX168 in Subjects With ANCA-Associated Renal Vasculitis NCT01363388 (**principal investigator**)

CONNECT: Evaluation of the Benefits and Risks in Maintenance Renal Transplant Recipients Following Conversion to Nulojix® (belatacept)-based Immunosuppression NCT01820572 (*sub-investigator*)

ARTS-DN: Safety and Efficacy of Different Oral Doses of BAY94-8862 in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus and the Clinical Diagnosis of Diabetic Nephropathy NCT01874431 (*sub-investigator*)

FIND-CKD: Ferric Carboxymaltose Assessment in Subjects With Iron Deficiency Anaemia and Non-dialysis-dependent CKD NCT00994318 (*sub-investigator*)

A multicenter, randomized, placebo-controlled, double-blind study on the efficacy, safety and tolerability of Certican in preventing end-stage renal disease (ESRD) in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD) NCT00414440 (*sub-investigator*)

The Effect of Sulodexide in Overt Type 2 Diabetic Nephropathy NCT00130312 (*sub-investigator*)

The Effect of Sulodexide in Patients with Type 2 Diabetes and Microalbuminuria NCT00130208 (*sub-investigator*)

#### Original manuscripts

---

71. Peters B, et al., Dynamics of urine proteomics biomarker and disease progression in patients with IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2023, in press.

70. Denicolò S, Nair V, Leierer J, **Rudnicki M**, Kretzler M, Mayer G, Ju W, Perco P. Assessment of Fibrinogen-like 2 (FGL2) in Human Chronic Kidney Disease through Transcriptomics Data Analysis. *Biomolecules*. 2022 Dec 31;13(1):89.

69. Bösmüller C, Demmelbauer N, Antlanger M, Oppelt P, **Rudnicki M**, Krendl FJ, Messner F, Öfner D, Schneeberger S, Margreiter C. Successful Pregnancy in a Kidney-Pancreas Transplanted Patient on LifeCycle Pharma Tacrolimus (LCPT)-Based Immunosuppression. *Am J Case Rep*. 2022 Nov 26;23:e937386.

68. Stigler J, Buchwinkler L, Solagna CA, **Rudnicki M**, Pirklbauer M, Mayer G, Kerschbaum J. Humoral Immune Response to a Timely Booster mRNA Vaccination in Non-Responders to a Standard Vaccination Schedule against COVID-19 in Kidney Transplant Recipients. *J Clin Med*. 2022 Oct 30;11(21):6439.

67. Ranches G, Zeidler M, Kessler R, Hoelzl M, Hess MW, Vosper J, Perco P, Schramek H, Kummer KK, Kress M, Krogsdam A, **Rudnicki M**, Mayer G, Huettenhofer A. Exosomal mitochondrial tRNAs and miRNAs as potential predictors of inflammation in renal proximal tubular epithelial cells. *Mol Ther Nucleic Acids*. 2022 May 4;28:794-813.

66. Buchwinkler L, Solagna CA, Messner J, Pirklbauer M, **Rudnicki M**, Mayer G, Kerschbaum J. Antibody Response to mRNA Vaccines against SARS-CoV-2 with Chronic Kidney Disease, Hemodialysis, and after Kidney Transplantation. *J. Clin. Med*. 2021 Dec 28;11(1):148.

65. Zhou D, **Rudnicki M**, Chua GT, Lawrance SK, Zhou B, Drew JL, Barbar-Smiley F, Armstrong TK, Hilt ME, Birmingham DJ, Passler W, Auletta JJ, Bowden SA, Hoffman RP, Wu YL, Jarjour WN, Mok CC, Ardoin SP, Lau YL, Yu CY. Human Complement C4B Allotypes and Deficiencies in Selected Cases With Autoimmune Diseases. *Front Immunol*. 2021 Oct 26;12:739430.

64. Garam N, Cserhalmi M, Prohászka Z, Szilágyi Á, Veszeli N, Szabó E, Uzonyi B, Iliás A, Aigner C, Schmidt A, Gaggl M, Sunder-Plassmann G, Bajcsi D, Brunner J, Dumfarth A, Cejka D, Flaschberger S, Flögelova H, Haris Á, Hartmann Á, Heilos A, Mueller T, Rusai K, Arbeiter K, Hofer J, Jakab D, Sinkó M, Szigeti E, Bereczki C, Janko V, Kelen K, Reusz GS, Szabó AJ, Klenk N, Kóbor K, Kojc N, Knechtelsdorfer M, Laganovic M, Lungu AC, Meglic A, Rus R, Kersnik Levart T, Macioniene E, Miglinas M, Pawłowska A, Stompór T, Podracka L, **Rudnicki M**, Mayer G, Rysava R, Reiterova J, Saraga M, Seeman T, Zieg J, Sládková E, Stajic N, Szabó T, Capitanescu A, Stancu S, Tisljar M, Galesic K, Tislér A, Vainumäe I, Windpessl M, Zaoral T, Zlatanova G, Józsi M, Csuka D. FHR-5 Serum Levels and *CFHR5* Genetic



Variations in Patients With Immune Complex-Mediated Membranoproliferative Glomerulonephritis and C3-Glomerulopathy. *Front Immunol.* 2021 Sep 10;12:720183.

63. Leierer J, Perco P, Hofer B, Eder S, Dzien A, Kerschbaum J, **Rudnicki M**, Mayer G. Coregulation Analysis of Mechanistic Biomarkers in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *Int J Mol Sci.* 2021 Jun 26;22(13):6885.

62. Kerschbaum J, **Rudnicki M**, Dzien A, Dzien-Bischinger C, Winner W, Heerspink HL, Rosivall L, Wiecek A, Mark PB, Eder S, Denicolò S, Mayer G. Intra-individual variability of eGFR trajectories in early diabetic kidney disease and lack of performance of prognostic biomarkers. *Sci Rep.* 2020 Nov 12;10(1):19743.

61. **Rudnicki M**, Siwy J, Wendt R, Lipphardt L, Koziolok MJ, Maixnerova D, Peters B, Kerschbaum J, Leierer J, Neprasova M, Banasik M, Sanz AB, Perez-Gomez MV, Ortiz A, Stegmayr B, Tesar V, Mischak H, Beige J, Reich HN 11,12 on behalf of the PERSTIGAN working group. Urine Proteomics for Prediction of Disease Progression in Patients with IgA Nephropathy. *Nephrol Dial Transplant.* 2021 Dec 31;37(1):42-52.

60. Gasteiger S, Berchtold V, Bösmüller C, Dostal L, Ulmer H, Bogensperger C, Resch T, **Rudnicki M**, Neuwirt H, Oberhuber R, Cardini B, Scheidl S, Mayer G, Öfner D, Weissenbacher A, Schneeberger S. A Retrospective Propensity Score Matched Analysis Reveals Superiority of Hypothermic Machine Perfusion over Static Cold Storage in Deceased Donor Kidney Transplantation. *J Clin Med.* 2020 Jul 21;9(7):2311.

59. Kronbichler A, Effenberger M, Shin JI, Koppelstätter C, Denicolò S, **Rudnicki M**, Neuwirt H, Soler MJ, Stevens K, Bruchfeld A, Tilg H, Mayer G, Perco P. Is There Decreasing Public Interest in Renal Transplantation? A Google Trends Analysis. *J Clin Med.* 2020 Apr 7;9(4).

58. Kerschbaum J, Bitter S, Weitlaner M, Kienzl-Wagner K, Neuwirt H, Bösmüller C, Mayer G, Schneeberger S, **Rudnicki M**. Arterial Hypertension as a Risk Factor for Reduced Glomerular Filtration Rate After Living Kidney Donation. *J Clin Med.* 2020 Jan 25;9(2).

57. Garam N, Prohászka Z, Szilágyi Á, Aigner C, Schmidt A, Gaggl M, Sunder-Plassmann G, Bajcsi D, Brunner J, Dumfarth A, Cejka D, Flaschberger S, Flögelova H, Haris Á, Hartmann Á, Heilos A, Mueller T, Rusai K, Arbeiter K, Hofer J, Jakab D, Sinkó M, Szigeti E, Bereczki C, Janko V, Kelen K, Reusz GS, Szabó AJ, Klenk N, Kóbor K, Kojc N, Knechtelsdorfer M, Laganovic M, Lungu AC, Meglic A, Rus R, Kersnik-Levart T, Macioniene E, Miglinas M, Pawłowska A, Stompór T, Podracka L, **Rudnicki M**, Mayer G, Rysava R, Reiterova J, Saraga M, Seeman T, Zieg J, Sládková E, Szabó T, Capitanescu A, Stancu S, Tisljar M, Galesic K, Tislér A, Vainumäe I, Windpessl M, Zaoral T, Zlatanova G, Csuka D. Validation of distinct pathogenic patterns in a cohort of membranoproliferative glomerulonephritis patients by cluster analysis. *Clin Kidney J.* 2020; 13(2); 225-234.

56. Garam N, Prohászka Z, Szilágyi Á, Aigner C, Schmidt A, Gaggl M, Sunder-Plassmann G, Bajcsi D, Brunner J, Dumfarth A, Cejka D, Flaschberger S, Flögelova H, Haris Á, Hartmann Á, Heilos A, Mueller T, Rusai K, Arbeiter K, Hofer J, Jakab D, Sinkó M, Szigeti E, Bereczki C, Janko V, Kelen K, Reusz GS, Szabó AJ, Klenk N, Kóbor K, Kojc N, Knechtelsdorfer M, Laganovic M, Lungu AC, Meglic A, Rus R, Kersnik-Levart T, Macioniene E, Miglinas M, Pawłowska A, Stompór T, Podracka L, **Rudnicki M**, Mayer G, Romana Rysava, Reiterova J, Saraga M, Tomáš Seeman, Zieg J, Sládková E, Szabó T, Capitanescu A, Stancu S, Tisljar M, Galesic K, Tislér A, Vainumäe I, Windpessl M, Zaoral T, Zlatanova G, Csuka D. C4 nephritic factor in patients with immune-complex-mediated membranoproliferative glomerulonephritis and C3-glomerulopathy. *Orphanet J Rare Dis.* 2019 Nov 8;14(1):247.

55. Neuwirt H, Leitner-Lechner I, Kerschbaum J, Ertl M, Pöggsteiner F, Pölt N, Mätzler J, Sprenger-Mähr H, **Rudnicki M**, Schratzberger P, Eder IE, Mayer G. Efficacy and Safety of Belatacept Treatment in Renal Allograft Recipients at High Cardiovascular Risk-A Single Center Experience. *J Clin Med.* 2019 Aug 3;8(8).

54. Perco P, Ju W, Kerschbaum J, Leierer J, Menon R, Zhu C, Kretzler M, Mayer G, **Rudnicki M**; Nephrotic Syndrome Study Network (NEPTUNE). Identification of dicarbonyl and L-xylulose reductase as a therapeutic target in human chronic kidney disease. *JCI Insight.* 2019 Jun 20;4(12). pii: 128120.

53. Koppelstätter C, Leierer J, **Rudnicki M**, Kerschbaum J, Kronbichler A, Melk A, Mayer G, Perco P. Computational Drug Screening Identifies Compounds Targeting Renal Age-associated Molecular Profiles. *Comput Struct Biotechnol J.* 2019 Jun 25;17:843-853.

52. Kienzl-Wagner K, Rosales A, Scheidl S, Giner T, Bösmüller C, **Rudnicki M**, Oberhuber R, Margreiter C, Soleiman A, Öfner D, Waldegger S, Schneeberger S. Successful management of recurrent focal segmental glomerulosclerosis. *Am J Transplant*. 2018 Nov;18(11):2818-2822.
51. Zewinger S, Rauen T, **Rudnicki M**, Federico G, Wagner M, Triem S, Schunk SJ, Petrakis I, Schmit D, Wagenpfeil S, Heine GH, Mayer G, Floege J, Fliser D, Gröne HJ, Speer T. Dickkopf-3 (DKK3) in urine identifies patients with progressive chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2018 Nov;29(11):2722-2733.
50. Lenders M, Neusser L, **Rudnicki M**, Nordbeck P, Canaan-Kühl S, Nowak A, Cybulla M, Schmitz B, Lukas J, Wanner C, Brand S-M, Brand E. Dose-dependent impact of enzyme replacement therapy on anti-drug antibody titers and clinical outcomes in patients with Fabry disease. *J Am Soc Nephrol*. 2018 Nov 1.
49. Loeschenberger B, Niess L, Würzner R, Schwelberger H, Eder IE, Pühr M, Guenther J, Troppmair J, **Rudnicki M**, Neuwirt H. Calcineurin inhibitor induced complement system activation via MAPK signaling is inhibited by SOCS-3. *Eur J Immunol*. 2018 Feb;48(2):330-343.
48. Bösmüller C, Messner F, Margreiter C, **Rudnicki M**, Öllinger R, Öfner D, Schneeberger S, Maglione M. Outcome in Pancreas Grafts After BK Virus Viremia in Simultaneous Pancreas-Kidney Transplants: A Single-Center Case Report. *Transplant Direct*. 2017 Apr 13;3(5):e154.
47. **Rudnicki M**. Rituximab for treatment of membranoproliferative glomerulonephritis and C3 glomerulopathies. *Biomed Res Int*. 2017;2017:2180508.
46. Zanchi C, Macconi D, Trionfini P, Tomasoni S, Rottoli D, Locatelli L, **Rudnicki M**, Vandesompele J, Mestdagh P, Remuzzi G, Benigni A, Zoja C. MicroRNA-184 is a down-stream effector of albuminuria in driving renal fibrosis in rats with diabetic nephropathy. *Diabetologia*. 2017 Jun;60(6):1114-1125.
45. Khurana R, Ranches G, Schafferer S, Lukasser M, **Rudnicki M**, Mayer G, Hüttenhofer A. Identification of urinary exosomal non-coding RNAs as novel biomarkers in Chronic Kidney Disease. *RNA*. 2017 Feb;23(2):142-152.
44. **Rudnicki M**, Mayr JA, Zschocke J, Antretter H, Regele H, Feichtinger RG, Windpessl M, Mayer G, Pözl G. MELAS Syndrome and Kidney Disease Without Fanconi Syndrome or Proteinuria: A Case Report. *Am J Kidney Dis* 2016 Dec;68(6):949-953.
43. **Rudnicki M**. FSGS Recurrence in Adults after Renal Transplantation. *Biomed Res Int*. 2016;2016:3295618.
42. Leierer J, **Rudnicki M**, Braniff SJ, Perco P, Koppelstaetter C, Mühlberger I, Eder S, Kerschbaum J, Schwarzer C, Schroll A, Weiss G, Schneeberger S, Wagner S, Königsrainer A, Böhmig GA, Mayer G. Metallothioneins and renal ageing. *Nephrol Dial Transplant*. 2016 Sep;31(9):1444-52.
41. **Rudnicki M**, Perco P, D'haene B, Leierer J, Heinzl A, Mühlberger I, Schweibert N, Sunzenauer J, Regele H, Kronbichler A, Mestdagh P, Vandesompele J, Mayer B, Mayer G. Renal microRNA- and RNA-profiles in progressive chronic kidney disease. *Eur J Clin Invest*. 2016 Mar;46(3):213-26.
40. Kronbichler A, Kerschbaum J, Gründlinger G, Leierer J, Mayer G, **Rudnicki M**. Evaluation and validation of biomarkers in granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis. *Nephrol Dial Transplant*. 2016 Jun;31(6):930-6.
39. **Rudnicki M**, Beckers A, Neuwirt H, Vandesompele J. RNA expression signatures and posttranscriptional regulation in diabetic nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*. 2015 Aug;30 Suppl 4:iv35-42.
38. Kronbichler A, Gut N, Zwerina J, Neuwirt H, **Rudnicki M**, Mayer G. Extending the spectrum of a chameleon: IgG4-related disease appearing as interstitial nephritis and mimicking anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Rheumatology (Oxford)*. 2015 Jul 9.
37. Biegstraaten M, Arngrímsson R, Barbey F, Boks L, Cecchi F, Deegan PB, Feldt-Rasmussen U, Geberhiwot T, Germain DP, Hendriksz C, Hughes DA, Kantola I, Karabul N, Lavery C, Linthorst GE, Mehta A, van de Mheen E,

- Oliveira JP, Parini R, Ramaswami U, **Rudnicki M**, Serra A, Sommer C, Sunder-Plassmann G, Svarstad E, Sweeb A, Terry W, Tyłki-Szymanska A, Tøndel C, Vujkovic B, Weidemann F, Wijburg FA, Woolfson P, Hollak CE. Recommendations for initiation and cessation of enzyme replacement therapy in patients with Fabry disease: the European Fabry Working Group consensus document. *Orphanet J Rare Dis*. 2015 Mar 27;10(1):36.
36. Neuwirt H, Perco P, Kainz A, Mühlberger I, Leierer J, Noppert SJ, Mayer B, Mayer G, **Rudnicki M**. A 3-biomarker-panel predicts renal outcome in patients with proteinuric renal diseases. *BMC Med Genomics*. 2014 Dec 24;7(1):4.
35. Kern G, Mair S, Noppert SJ, Jennings P, Schramek H, **Rudnicki M**, Mueller GA, Mayer G, Koppelstaetter C. Tacrolimus increases nox4 expression in human renal fibroblasts and induces fibrosis-related genes by aberrant tgf-Beta receptor signalling. *PLoS One*. 2014 May 9;9(5):e96377.
34. Kronbichler A, Kerschbaum J, Fernandez-Fresnedo G, Hoxha E, Kurschat CE, Busch M, Bruchfeld A, Mayer G, **Rudnicki M**. Rituximab treatment for relapsing minimal change disease and focal segmental glomerulosclerosis: a systematic review. *Am J Nephrol*. 2014 Apr 15;39(4):322-330.
33. Ruggenti P, Ruggiero B, Cravedi P, Vivarelli M, Massella L, Marasà M, Chianca A, Rubis N, Ene-Iordache B, **Rudnicki M**, Pollastro RM, Capasso G, Pisani A, Pennesi M, Emma F, Remuzzi G. Rituximab in Steroid-Dependent or Frequently Relapsing Idiopathic Nephrotic Syndrome. *J Am Soc Nephrol*. 2014 Apr;25(4):850-63.
32. Bartel T, Bonaros N, Edlinger M, Velik-Salchner C, Feuchtnner G, **Rudnicki M**, Müller S. Intracardiac Echo and Reduced Radiocontrast Requirements During TAVR. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2014 Mar;7(3):319-20.
31. Kronbichler A, Kerschbaum J **Rudnicki M**. Induction regimens for ANCA-Associated Vasculitis. *N Engl J Med*. 2013 Nov 7;369(19):1864. (comment)
30. Kerschbaum J, Vychytil A, Lhotta K, Prischl FC, Wiesholzer M, Machhold-Fabrizii V, Kopriva-Altfahrt G, Schwarz C, Balcke P, Oberbauer R, Kramar R, König P, **Rudnicki M**. Treatment with oral active vitamin D is associated with decreased risk of peritonitis and improved survival in patients on peritoneal dialysis. *PLoS One*. 2013;8(7):e67836.
29. Kronbichler A, König P, Busch M, Wolf G, Mayer G, **Rudnicki M**. Rituximab in Adult Patients with Multi-Relapsing/Steroid-Dependent Minimal Change Disease and Focal Segmental Glomerulosclerosis: A report of 5 cases. *Wien Klin Wochenschr*. 2013 Apr 27.
28. Zitt E, König M, Vychytil A, Auinger M, Wallner M, Lingenhel G, Schilcher G, **Rudnicki M**, Salmhofer H, Lhotta K. Use of sodium thiosulphate in a multi-interventional setting for the treatment of calciphylaxis in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2013 May;28(5):1232-40.
27. Poelzl G, Ess M, Von der Heide A, **Rudnicki M**, Frick M, Ulmer H. Concomitant renal and hepatic dysfunctions in chronic heart failure: Clinical implications and prognostic significance. *Eur J Intern Med*. 2013 Mar;24(2):177-82.
26. Kerschbaum J, König P, **Rudnicki M**. Risk Factors Associated with Peritoneal Dialysis-Related Peritonitis. *Int J Nephrol*. 2012;2012:483250.
25. Neuwirt H, Eder I, Pühr M, **Rudnicki M**. SOCS-3 is down-regulated in progressive CKD patients and regulates proliferation in human renal proximal tubule cells in a STAT1/-3 independent manner. *Lab Invest*. 2013 Jan;93(1):123-34.
24. **Rudnicki M**, Perco P, Neuwirt H, Noppert SJ, Leierer J, Sunzenauer J, Eder S, Zoja C, Eller K, Rosenkranz AR, Müller GA, Mayer B, Mayer G. Increased Renal Versican Expression Is Associated With Progression of Chronic Kidney Disease. *PLoS One*. 2012;7(9):e44891.
23. Kirsch AH, Riegelbauer V, Tagwerker A, **Rudnicki M**, Rosenkranz AR, Eller K. The mTOR-inhibitor Rapamycin mediates proteinuria in nephrotoxic serum nephritis by activating the innate immune response. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2012 Aug;303(4):F569-75.

22. Hellemons ME, Kerschbaum J, Bakker SJL, Neuwirt H, Mayer B, Mayer G, de Zeeuw D, Lambers Heerspink HJ, **Rudnicki M**. Validity of Biomarkers Predicting Onset or Progression of Nephropathy in Patients with Type 2 Diabetes: A Systematic Review. *Diabet Med*. 2012 May;29(5):567-77.
21. Noppert SJ, Eder S, **Rudnicki M**. Laser-Capture Microdissection of Renal Tubule Cells and Linear Amplification of RNA for Microarray Profiling and Real-Time PCR. *Methods Mol Biol*. 2011;755:257-66.
20. Kerschbaum J, König P, Hausdorfer J, Mayer G, **Rudnicki M**. Sevelamer use and incidence of peritonitis in peritoneal dialysis. *Wien Klin Wochenschr*. 2011 Mar 28.
19. **Rudnicki M**, Kerschbaum J, Hausdorfer J, Mayer G, Koenig P. Risk factors for peritoneal dialysis-associated peritonitis: The role of oral active vitamin D. *Perit Dial Int*. 2010 Sep;30(5):541-548.
18. Kopriva-Altfahrt G, König P, Mündle M, Prischl F, Roob JM, Wiesholzer M, Vychytil A; Austrian Study Group for Prevention of Peritoneal Catheter-Associated Infections, Arneitz K, Karner A, Artes R, Wolf E, Auinger M, Pawlak A, Fraberger J, Hofbauer S, Galvan G, Salmhofer H, Pichler B, Wazel M, Gruber M, Thonhofer A, Hager A, Malajner S, Heiss S, Braunsteiner T, Zweiffler M, König P, **Rudnicki M**, Kogler R, Kohlhauser D, Wiesinger T, Kopriva-Altfahrt G, Moser E, Kotanko P, Loibner H, Nitz H, Miska HJ, Wenzel R, Wölfer M, Mündle M, Breuss H, Hölzl B, Prischl F, Schmekal B, Riener EM, Roob JM, Wonisch W, Vikydal R, Vychytil A, Frank B, Wieser C, Wiesholzer M, Pokorny K. Exit-site care in Austrian peritoneal dialysis centers -- a nationwide survey. *Perit Dial Int*. 2009 May-Jun;29(3):330-9.
17. Schramek H, Sarközi R, Lauterberg C, Kronbichler A, Pirklbauer M, Albrecht R, Noppert SJ, Perco P, **Rudnicki M**, Strutz FM, Mayer G. Neuropilin-1 and neuropilin-2 are differentially expressed in human proteinuric nephropathies and cytokine-stimulated proximal tubular cells. *Lab Invest*. 2009 Sep 7.
16. **Rudnicki M**, Mayer G. Significance of genetic polymorphisms of the renin-angiotensin-aldosterone system in cardiovascular and renal disease. *Pharmacogenomics*. 2009 Mar;10(3):463-76.
15. Hochegger K, **Rudnicki M**, Auinger M, Mark W, Margreiter R, Mayer G, Rosenkranz AR. Fever of unknown origin in renal transplant patients with tacrolimus. *Clin Transplant*. 2009 Aug;23(4):575-9.
14. **Rudnicki M**, Perco P, Enrich J, Eder S, Heining D, Bernthaler A, Wiesinger M, Sarközi R, Noppert SJ, Schramek H, Mayer B, Oberbauer R, Mayer G. Hypoxia response and VEGF-A expression in human proximal tubular epithelial cells in stable and progressive renal disease. *Lab Invest*. 2009 Jan 12.
13. Sarközi R, Perco P, Hochegger K, Enrich J, Wiesinger M, Pirklbauer M, Eder S, **Rudnicki M**, Rosenkranz AR, Mayer B, Mayer G, Schramek H. Bortezomib-Induced Survival Signals and Genes in Human Proximal Tubular Cells. *J Pharmacol Exp Ther*. 2008 Dec;327(3):645-56.
12. Perco P, Wilflingseder J, Bernthaler A, Wiesinger M, **Rudnicki M**, Wimmer B, Mayer B, Oberbauer R. Biomarker candidates for cardiovascular disease and bone metabolism disorders in chronic kidney disease: a systems biology perspective. *J Cell Mol Med*. 2008 Aug;12(4):1177-87.
11. Hochegger K, Perco P, Enrich J, Mayer B, Mayer G, Rosenkranz AR, **Rudnicki M**. In vitro--transcriptional response of polymorphonuclear leukocytes following contact with different antigens. *Eur J Clin Invest*. 2007 Nov;37(11):860-9.
10. **Rudnicki M**, Eder S, Perco P, Enrich J, Scheiber K, Koppelstätter C, Schratzberger G, Mayer B, Oberbauer R, Meyer TW, Mayer G. Gene expression profiles of human proximal tubular epithelial cells in proteinuric nephropathies. *Kidney Int*. 2007 Feb;71(4):325-35.
9. **Rudnicki M**, Eder S, Schratzberger G, Mayer B, Meyer TW, Tonko M, Mayer G. Reliability of t7-based mRNA linear amplification validated by gene expression analysis of human kidney cells using cDNA microarrays. *Nephron Exp Nephrol*. 2004;97(3):e86-95.

8. Cohen G, **Rudnicki M**, Deicher R, Hörl WH. Immunoglobulin light chains modulate polymorphonuclear leucocyte apoptosis. Eur J Clin Invest. 2003 Aug;33(8):669-76.
7. **Rudnicki M**, Mayer G. Pharmacogenomics of angiotensin converting enzyme inhibitors in renal disease--pathophysiological considerations. Pharmacogenomics. 2003 Mar;4(2):153-62.
6. Cohen G, **Rudnicki M**, Schmaldienst S, Hörl WH. Effect of dialysis on serum/plasma levels of free immunoglobulin light chains in end-stage renal disease patients. Nephrol Dial Transplant. 2002 May;17(5):879-83.
5. Nadel B, Marculescu R, Le T, **Rudnicki M**, Böcskő S, Jäger U. Novel insights into the mechanism of t(14;18)(q32;q21) translocation in follicular lymphoma. Leuk Lymphoma. 2001 Nov-Dec;42(6):1181-94.
4. Cohen G, **Rudnicki M**, Walter F, Niwa T, Hörl WH. Glucose-modified proteins modulate essential functions and apoptosis of polymorphonuclear leukocytes. J Am Soc Nephrol. 2001 Jun;12(6):1264-71.
3. Cohen G, **Rudnicki M**, Hörl WH. Uremic toxins modulate the spontaneous apoptotic cell death and essential functions of neutrophils. Kidney Int Suppl. 2001 Feb;78:S48-52.
2. Cohen G, **Rudnicki M**, Hörl WH. Isolation of modified ubiquitin as a neutrophil chemotaxis inhibitor from uremic patients. J Am Soc Nephrol. 1998 Mar;9(3):451-6.
1. Cohen G, **Rudnicki M**, Hörl WH. A peptide isolated from a patient on continuous ambulatory peritoneal dialysis has homology to ubiquitin and inhibits the chemotactic response of polymorphonuclear leukocytes. Miner Electrolyte Metab. 1997;23(3-6):210-3.

Innsbruck, Austria

7 June 2023



Priv.-Doz. Dr. Michael Rudnicki, FASN

Langzeitdaten bei IgA-Nephropathie (IgAN)

**Kinpeygo® zeigt nach 9-monatiger Behandlung einen signifikanten und klinisch relevanten Effekt auf die geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) über 24 Monate.<sup>2,3</sup>**

## Zusammenfassung der Studienergebnisse NeflgArd III A und B

### Studiendesign

- Teil A: Die Wirksamkeit und Sicherheit von Kinpeygo® wurde bereits im Teil A der Phase III-Studie NeflgArd an Patienten mit primärer IgAN untersucht. Die Studienteilnehmer wurden über 9 Monate mit einmal täglich 16 mg Kinpeygo® oder Placebo behandelt und für 3 Monate ohne Behandlung nachbeobachtet<sup>4</sup>.
- Teil B umfasste eine weitere Nachbeobachtungsperiode über 12 Monate ohne Behandlung mit Kinpeygo®.

### Erste Ergebnisse zur Gesamtauswertung<sup>2,3,5</sup>

- 50%:ige Reduktion von Verlust der Nierenfunktion gegenüber Placebo über 2 Jahre (eGFR, primärer Endpunkt,  $p < 0,0001$ )
- Nutzen hinsichtlich der eGFR wurde in der Gesamtstudienpopulation beobachtet, unabhängig von der individuellen Urin-Protein-Kreatinin-Ratio (UPCR) zu Studienbeginn.
- Die nach 9 Monaten beobachtete Reduktion der UPCR um ~ 30 % wurde über den gesamten 15-monatigen Nachbeobachtungszeitraum bestätigt, mit einem maximalen Effekt nach 12 Monaten (3 Monate nach Abschluss der Behandlung).

### Daten bestätigen das Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil aus Teil A der Studie

Im Teil B der Studie waren 364 Patientinnen und Patienten mit primärer IgAN vor dem Hintergrund einer optimierten RAS-Inhibitor-Therapie eingeschlossen. Die 1:1 randomisierten Patientinnen und Patienten erhielten zusätzlich zur RAS-Blockade über 9 Monate täglich 16 mg Kinpeygo® bzw. Placebo und wurden anschließend 15 Monate unter Fortführung der RAS-Blockade nachbeobachtet.

Ziel der Behandlung war die Stabilisierung der eGFR über 2 Jahre. Nach 2 Jahren Behandlung erbrachte Kinpeygo® 16 mg einmal täglich im Vergleich zu Placebo einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Nutzen hinsichtlich der eGFR.

Die eGFR war durchschnittlich 5,05 ml/min/1,73m<sup>2</sup> höher als mit Placebo ( $p < 0,0001$ ).

Die mittlere Abnahme der eGFR über 2 Jahre betrug bei Kinpeygo® -2,47 ml/min/1,73m<sup>2</sup> gegenüber 7,52 ml/min/1,73m<sup>2</sup> bei Placebo.

Ähnlich wie im Teil A der Studie wurde die Behandlung allgemein gut vertragen und die meisten auf die Behandlung bezogenen unerwünschten Nebenwirkungen wurden als mild bis moderat eingestuft.<sup>2,3,5</sup>

Diese Daten wurden auch beim Kongress der ERA (European Renal Association) im Juni 2023 vorgestellt.

Weitere Informationen auf:



coliquio.de\*\*

\*\* Dieser Link ist ausschließlich zu Ihrer eigenen Nutzung bestimmt und darf nicht öffentlich gemacht oder verbreitet werden, da die Inhalte ausschließlich für Fachkreise bestimmt sind.

\* Kinpeygo® ist zur Behandlung von primärer Immunglobulin A (IgA)-Nephropathie (IgAN) bei Erwachsenen mit einem Risiko für eine rasche Krankheitsprogression mit einer (UPCR) von  $\geq 1,5\text{g}/\text{Gramm}$  zugelassen.

1 Fachinformation Kinpeygo®, Stand Nov 2022. 2 Bratulic A. Calliditas touts new Phase III data for IgA nephropathy drug Tarpeyo. FirstWord, 13.03.2023, <https://firstwordpharma.com/story/5715303?aid=5715303>. 3 Calliditas Announces Primary Endpoint Successfully Met in Phase 3 NeflgArd Trial Evaluating Nefecon in IgA Nephropathy. FirstWord, 12.03.2023, <https://firstwordpharma.com/story/5715264>. 4 Barratt J et al. Results from part A of the multi-center, double-blind, randomized, placebo-controlled NeflgArd trial evaluated targeted-release formulation of budesonide for the treatment of primary immunoglobulin A nephropathy. Kidney Int. 2022. 5 NEFIGARD TOPLINE DATA - PRESENTATION. Calliditas Therapeutics AB, 13.03.2023, [https://www.calliditas.se/en/investors/\(abgerufen am 16.03.2023\)](https://www.calliditas.se/en/investors/(abgerufen am 16.03.2023)).