

耐赋康[®]

(布地奈德肠溶胶囊)

靶向肠道 || **减少66%肾功能下降**
直击病因 || **延缓12.8年进展至透析或肾移植**

全球首个IgA肾病对因治疗药物

简明处方

【药品名称】

通用名称:布地奈德肠溶胶囊 英文名称:Budesonide Enteric Capsules

【成份】

活性成份为布地奈德。白色或类白色包衣胶囊,内容为白色或类白色微丸。

【适应症】

NEFECON用于治疗具有进展风险的原发性免疫球蛋白A肾病(IgAN)成人患者,降低蛋白尿水平。

一般来说,这类患者的尿蛋白肌酐比值(UPCR) ≥ 1.5 g/g

【用法用量】

推荐的疗程为9个月,剂量为16 mg,每日口服一次。完成9个月疗程或需提前终止治疗时,需减少剂量至8 mg,每日一次,共2周。根据医生的判断,完成8 mg每日一次共2周治疗后,可将剂量进一步减至4 mg,每日一次,持续2周。

胶囊应在早餐前至少1小时整颗吞下。请勿打开、压碎或咀嚼。如果漏服,请在下一个预定时间服用规定的剂量,请勿将剂量加倍。

【不良反应】本品最常报告的药物不良反应包括痤疮、高血压、外周水肿、面部水肿和消化不良;严重程度主要为轻度或中度且可逆,详见说明书。

【禁忌】对本品中任何成分过敏的患者禁用,包括应用其他布地奈德剂型曾发生包括过敏反应在内的严重超敏反应的患者。重度肝功能损害患者禁用。

【注意事项】

皮质醇增多症和肾上腺轴抑制

长期使用皮质类固醇可能会发生全身效应,如皮质醇增多症和肾上腺轴抑制。在患者接受手术或其他紧急状态的情况下,建议补充全身性皮质类固醇。当停止治疗或在全身皮质类固醇之间转换时,请监测肾上腺轴抑制的征象。

肝损害

应避免用于严重肝损害患者。对于中度肝损害患者,需要监测皮质醇增多症的体征和/或症状有无增加。

免疫抑制风险

使用免疫抑制药物的患者比健康个体更容易发生感染。

活动性或静止期结核感染、未经治疗的真菌、细菌、全身病毒或寄生虫感染或眼部单纯疱疹患者,应避免使用糖皮质激素。

全身性皮质类固醇进行转换而引起的类固醇戒断症状

对于从全身利用度较高的糖皮质激素治疗转换为全身利用度较低的糖皮质激素(如布地奈德)治疗的患者,应对其进行监测。

采用布地奈德替代全身性糖皮质激素,可能会导致既往通过全身性药物已控制的过敏(例如,鼻炎和湿疹)再次出现。

特殊疾病慎用

应对患有高血压、糖尿病前期、糖尿病、骨质疏松症、消化性溃疡、青光眼或白内障,有糖尿病或青光眼家族史,或有可能受到皮质类固醇不利影响的任何其他病症的患者进行监测。

视觉障碍

使用全身和局部糖皮质激素时可能会报告视觉障碍。

与强效CYP3A4抑制剂合并治疗

与强效CYP3A4抑制剂(包括酮康唑和含可比司他的产品)合并治疗,预期可增加布地奈德所致全身副作用的风险。

大量摄入葡萄柚汁(主要在肠粘膜中抑制CYP3A4活性)后,口服给药后布地奈德的全身暴露量可增加约2倍。

其他注意事项请详见说明书。

【药物分类】处方药

【生产企业】

企业名称:Patheon Pharmaceuticals Inc.

生产地址:2110 East Galbraith Road, Cincinnati, OH 45237-1625, USA

【境内联系人】

名称:云顶新耀医药科技有限公司

地址:浙江省嘉兴市嘉善县惠民街道鑫达路8号4号厂房二楼西侧

【说明书版本】

核准日期:2024年6月4日

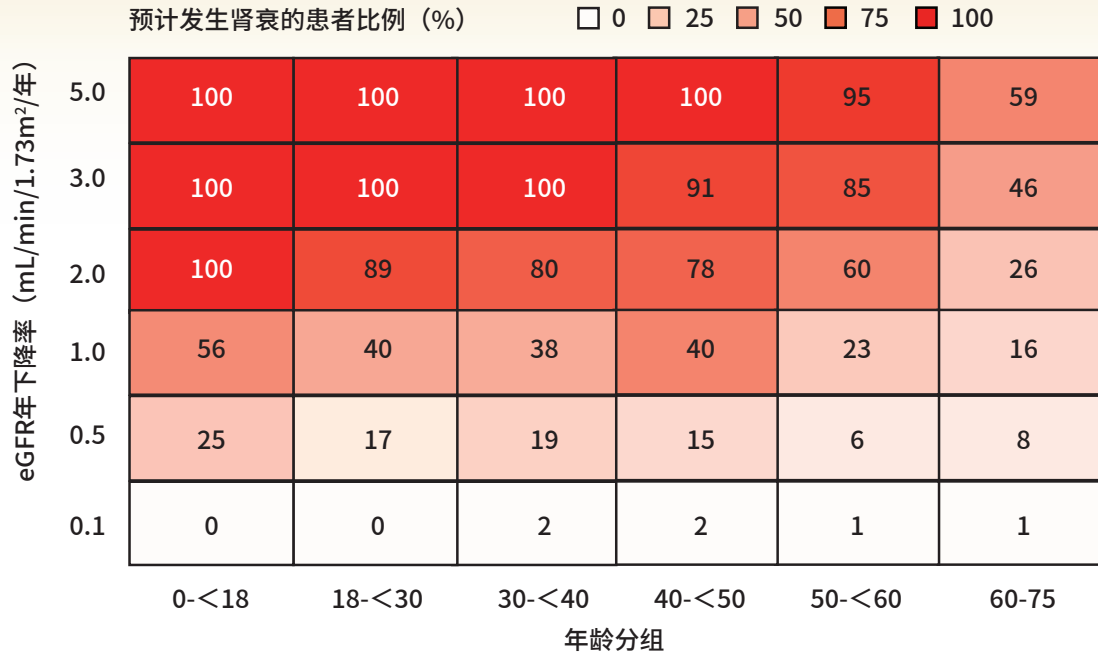
关于本产品完整的处方信息请参阅产品说明书。

插页文献

- Pitcher D, et al. Clin J Am Soc Nephrol. 2023 Apr 13.
- Sean J. Barbour, et al. Kidney International (2013) 84, 1017–1024.
- Jonathan Barratt. 2023 IgAN. Redefining standards for IgAN treatment in a rapidly evolving landscape.
- Jonathan Barratt. 2024 ERA presentation.
- ASN 2022. Abstract: SA-PO654.
- Vicky Cotton, et al. 2023 IgAN. Analysis of the NeflgArd Part A study population confirms.
- 2023ASN. Oral presentation.
- Barratt J, et al. WCN24-1777.
- Karen M, et al. 2023ERA. E-poster 1165.
- KDIGO Glomerular Diseases Work Group. Kidney Int. 2021 Oct;100(4S):S1-S276.
- Rauen T, et al. N Engl J Med. 2015 Dec 3;373(23):2225-36.
- Rauen T, et al. Kidney Int. 2020 Oct;98(4):1044-1052.
- Jonathan Barratt, et al. 2023 ASN. Poster no. SA-PO886.
- Lafayette R, et al. Lancet. 2023;402:859-870.
- <https://www.nmpa.gov.cn/zfwf/sdxx/sdxxyp/yppjfb/20231124144653113.html>
- FDA approves first drug to decrease urine protein in IgA nephropathy, a rare kidney disease
- <https://www.calliditas.se/en/calliditas-therapeutics-announces-full-fda-approval-of-tarpeyo-the-only-fda-approved-treatment-for-iga-nephropathy-to-significantly-reduce-the-loss-of-kidney-function/>
- <https://www.everestmedicines.com/zh-hans/news/yundingxinyaohezhuohuobancalliditasxuanbunaifukang-huodemeiguofdanquanpizhunyongyuzhiliaoyujinzhanfengxiandeigashenbinghuanzhe-wulunqijixiandanbainiaoshuiping/936f18ac-566a-4b3d-8cd0-036f720b62e6/>
- <https://news.cision.com/calliditas-therapeutics/r/european-commission-approves-kinpegyo--for-adults-with-primary-iga-nephropathy,c3600434>
- Stamellou E, et al. Nat Rev Dis Primers. 2023 Nov 30;9(1):67. 38036542.
- Lv J, Wong MG, Hladunewich MA, et al. JAMA. 2022;327(19):1888-1898.
- Patel M, et al. ERA 2024. Abstract: 2533.
- Locatelli F, et al. Clin Kidney J. 2023 Dec 4;16(Suppl 2):ii40-ii46. 38053978.
- Xue Zhang, et al. Clin J Am Soc Nephrol. 2021 Nov;16(11):1652-1664.

若eGFR下降率不能够维持在<1 mL/min/1.73m²/年，则几乎所有IgA肾病患者在其预期寿命内都有进展为肾衰竭的风险

eGFR下降率与预期寿命内发生肾衰风险的关系¹



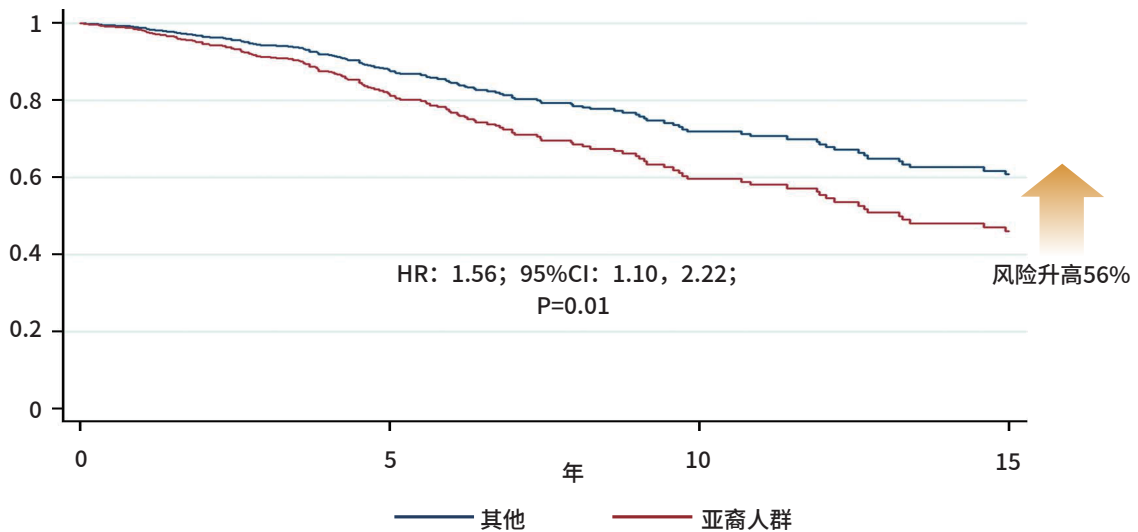
一项回顾性队列研究¹，分析来自英国罕见肾脏疾病国家登记处 (RaDaR) 的IgA肾病患者队列，纳入2299例成人与140例未成年IgA肾病患者，且基线蛋白尿>0.5 g/d或eGFR<60 mL/min/1.73m²，以肾衰发生风险，蛋白尿和eGFR斜率与肾衰发生风险之间的关系为主要终点，旨在评估IgA肾病患者的长期预后

eGFR: 估算的肾小球滤过率; IgA: 免疫球蛋白A

相较其他人群，IgA肾病亚裔人群发生终末期肾病的风险增加56%

- 在调整了年龄、性别、活检时的eGFR、蛋白尿、MAP、ACEi/ARB使用和免疫抑制剂使用的影响后，**亚裔人群**发生ESRD的风险显著增加56%²

无ESRD的校正COX生存率²



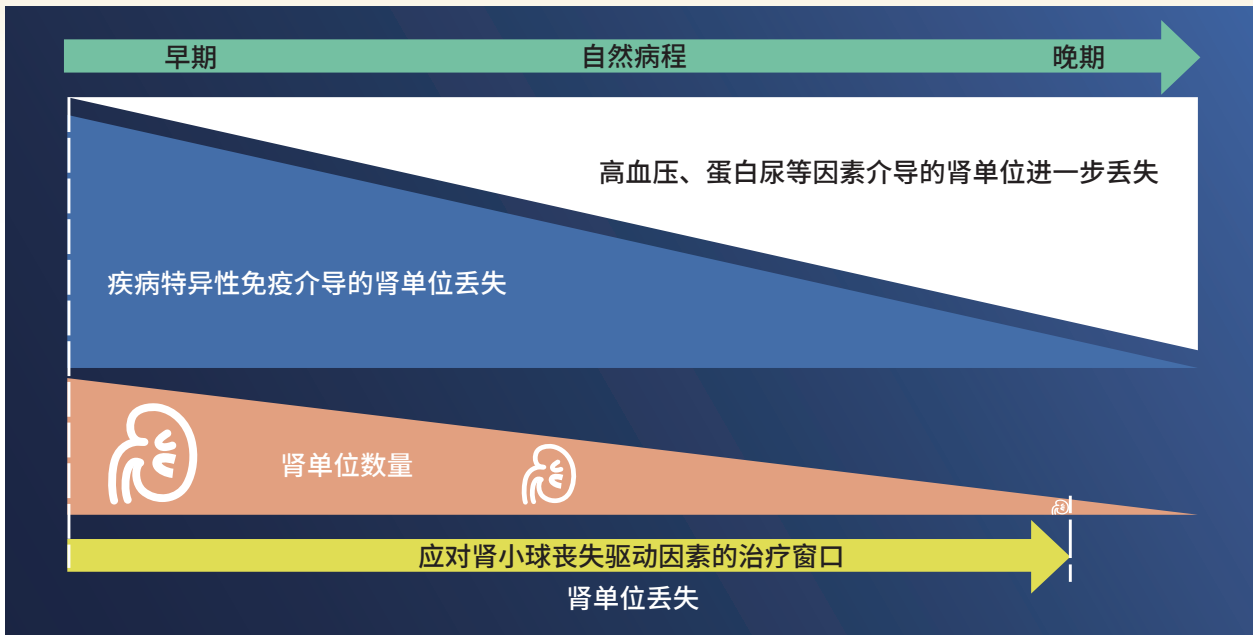
校正后的Cox比例风险生存曲线显示，亚裔人群和其他群体之间在ESRD风险方面存在显著差异 (P=0.01)

一项多伦多肾小球肾炎注册中心的多种族队列研究²，纳入669例IgA肾病患者 (基线eGFR为59.6 mL/min/1.73m²，中位蛋白尿为1.8 g/d)，202例患者为太平洋亚裔，467例患者来自其他来源，随访中位数为46.4个月。采用Cox回归分析ESRD的主要终点 (透析、移植或eGFR<15 mL/min/1.73m²)

ESRD: 终末期肾病; IgA: 免疫球蛋白A; eGFR: 估算的肾小球滤过率; MAP: 平均动脉压; ACEi: 血管紧张素转化酶抑制剂; ARB: 血管紧张素II受体阻滞剂

IgA肾病早期表现为免疫介导的肾单位丢失，继发疾病进展后出现高血压、蛋白尿等慢性肾脏病表现

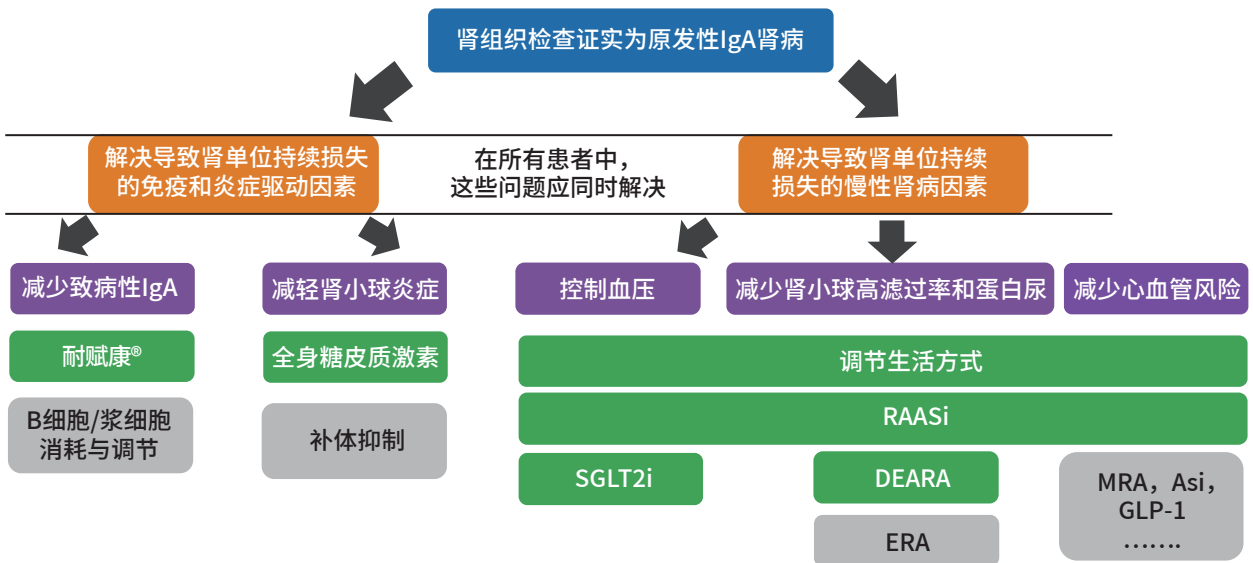
IgA肾病自然病程³



IgA: 免疫球蛋白A

IgA肾病治疗策略展望：对因治疗与支持治疗双管齐下

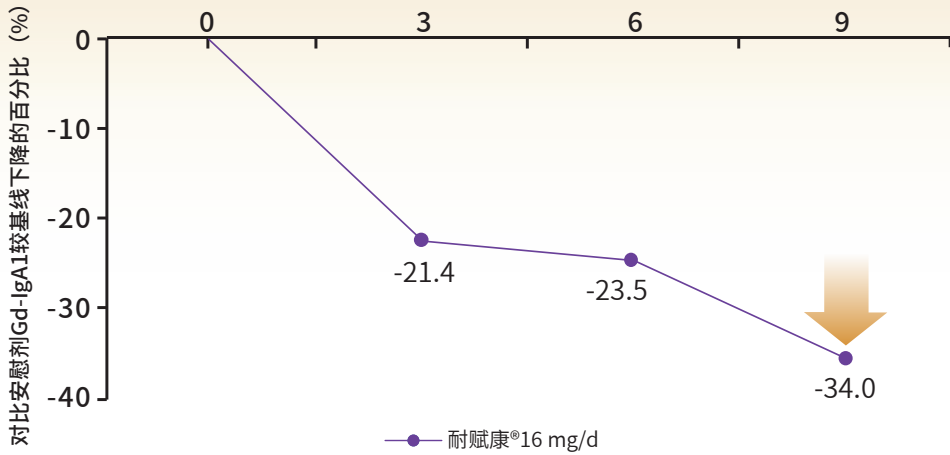
IgA肾病的治疗策略⁴



IgA: 免疫球蛋白A; RAASi: 肾素-血管紧张素-醛固酮系统抑制剂; SGLT2i: 钠-葡萄糖共转运蛋白2抑制剂; DEARA: 双效内皮素-血管紧张素受体拮抗剂; ERA: 内皮素A受体拮抗剂; GLP-1: 胰高血糖素样肽-1; MRA: 盐皮质激素受体拮抗剂; Asi: 醛固酮合酶抑制剂

耐赋康®治疗9个月，显著降低34% Gd-IgA1水平

- 与安慰剂组相比，耐赋康®组的Gd-IgA1平均水平在第3个月下降21.4% (P<0.0005)，在第6个月下降23.5% (P<0.0017)，在第9个月下降34% (P<0.0001) ⁵

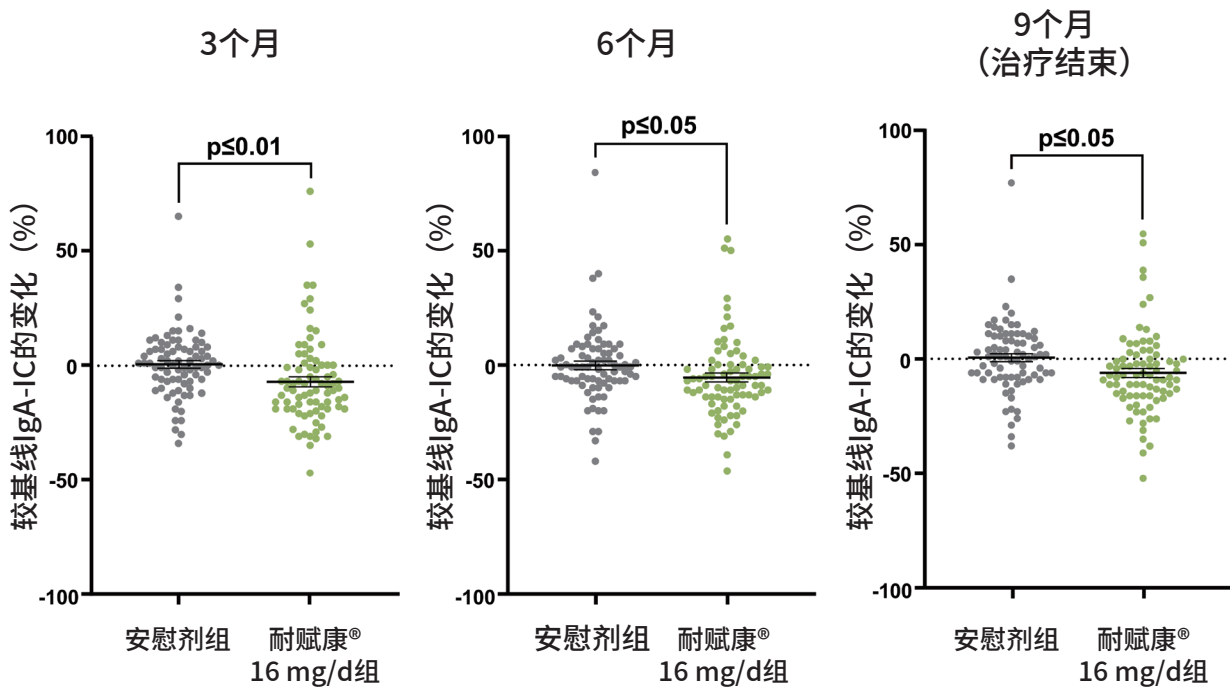


NeflgArd 是一项随机、双盲、安慰剂对照的 III 期试验⁵，其中 A 部分包括 9 个月的治疗期和 3 个月的随访期，通过 ELISA 法，在筛查时（安慰剂 n=81；耐赋康® n=81）、第 3 个月（安慰剂 n=81；耐赋康® n=81）、第 6 个月（安慰剂 n=81；耐赋康® n=79）和第 9 个月（治疗结束：安慰剂 n=79；耐赋康® n=81）时收集血清样本，测量 Gd-IgA1 水平，旨在评估耐赋康®对 Gd-IgA1 水平的影响

Gd-IgA1: 半乳糖缺陷型免疫球蛋白 A1; ELISA: 酶联免疫吸附试验

耐赋康®治疗3、6、9个月，均能显著抑制IgA-IC

- 耐赋康®组循环 IgA-IC 水平在 3 个月 (P=0.0055)、6 个月 (P= 0.047) 和 9 个月 (P=0.0169) 均显著低于安慰剂组⁶

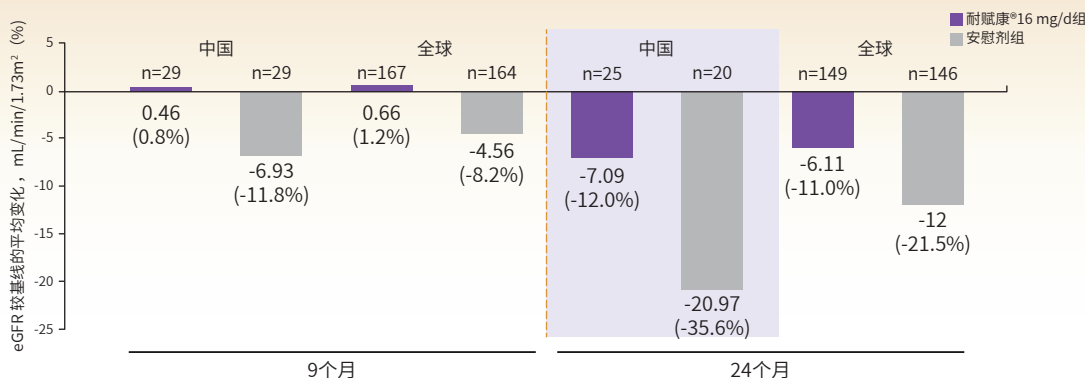


NeflgArd 是一项随机、双盲、安慰剂对照的 III 期试验⁶，其中 A 部分包括 9 个月的治疗期和 3 个月的随访期，纳入 160 例参与者，通过 ELISA 法，在基线和随机分组后 3、6、9 和 12 个月收集血清样本，检测 IgA-IC 水平，旨在评估耐赋康®对 IgA-IC 水平的影响

IgA-IC: 循环免疫球蛋白 A 免疫复合物; ELISA: 酶联免疫吸附试验

耐赋康®治疗中国患者9个月，随访15个月，较安慰剂组减少66%的肾功能下降

◎ 第24个月时eGFR相比基线水平，与安慰剂组相比，中国人群耐赋康®组肾功能恶化减少约66%⁷



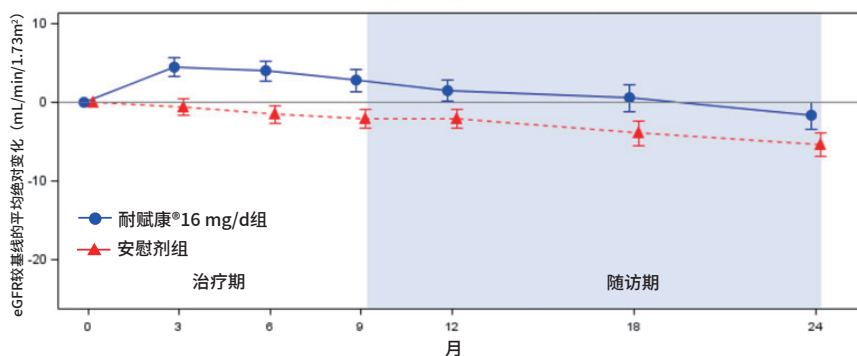
NefIgArd是一项全球双盲III期研究⁷，364例原发性IgA肾病患者（eGFR为35-90 mL/min/1.73 m²）以1:1随机分配给耐赋康®或安慰剂，治疗9个月，随后观察15个月，2年的主要终点是2年内eGFR的时间加权平均值。另外，62例中国大陆的患者也被纳入此分析，其基线特征与全球研究中的患者特征类似

eGFR: 估算的肾小球滤过率; IgA: 免疫球蛋白A

即便UPCR<0.8 g/g的IgA肾病患者，耐赋康®治疗下eGFR仍有获益

◎ 对于基线UPCR<0.8 g/g的患者，耐赋康®虽然仅治疗9个月，但eGFR获益可从起始用药起延续至治疗第18个月，且eGFR斜率为-0.25 mL/min/1.73m²/年，表明耐赋康®治疗可能支持患者实现eGFR下降<1 mL/min/1.73m²/年的治疗目标⁸

UPCR<0.8 g/g的亚组中，耐赋康®组较安慰剂组延缓eGFR下降

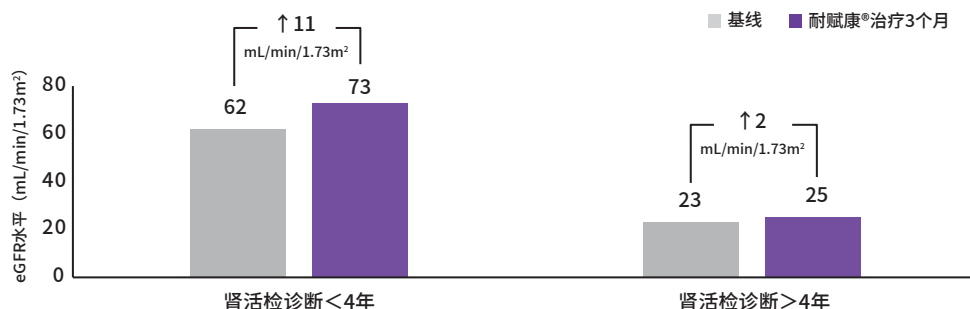


NefIgArd是一项全球双盲III期研究⁸，364例原发性IgA肾病患者（eGFR为35-90 mL/min/1.73 m²）以1:1随机分配给耐赋康®或安慰剂，治疗9个月，随后观察15个月。其中，72例患者的基线UPCR<0.8 g/g，分析耐赋康®在UPCR<0.8 g/g患者中的eGFR获益

UPCR: 尿蛋白肌酐比; IgA: 免疫球蛋白A; eGFR: 估算的肾小球滤过率

肾活检诊断4年内，基线eGFR>60 mL/min/1.73m²的IgA肾病患者，使用耐赋康®治疗eGFR获益更大

肾活检诊断<4年的患者使用耐赋康®治疗的eGFR获益大于肾活检诊断>4年的患者



一项前瞻性、先导性研究⁹纳入15例肾活检诊断51.6个月，接受标准支持治疗（基线eGFR>30 mL/min/1.73m²、蛋白尿>750 mg/24h）的IgA肾病成年患者，使用耐赋康® 16 mg/d治疗3个月，评估影响耐赋康®治疗早期的eGFR获益

eGFR: 估算的肾小球滤过率; IgA: 免疫球蛋白A

最新KDIGO指南： 对接受最佳支持治疗后仍存在高进展风险的IgA肾病患者的管理

KDIGO：接受最佳支持治疗后仍存在高进展风险的IgA肾病患者的管理¹⁰



IgA肾病高进展风险定义为：尽管进行了≥90天的最佳支持治疗，蛋白尿> 0.75-1 g/d

IgA：免疫球蛋白A；KDIGO：改善全球肾脏病预后组织；ACEi：血管紧张素转换酶抑制剂；ARB：血管紧张素II受体阻滞剂；eGFR：估算的肾小球滤过率；TB：结核；HBV：乙型肝炎病毒；HIV：人类免疫缺陷病毒

KDIGO指南对现有免疫抑制剂的使用建议



吗替麦考酚酯 (MMF)¹⁰

中国患者：对正在考虑使用糖皮质激素的中国患者，MMF可用作减激素的替代治疗

非中国患者：无足够证据支持使用MMF



羟氯喹 (HCQ)¹⁰

中国患者：尽管采取最佳支持治疗仍处于高进展风险的患者

非中国患者：无足够证据支持使用HCQ



环磷酰胺 (CTX)¹⁰

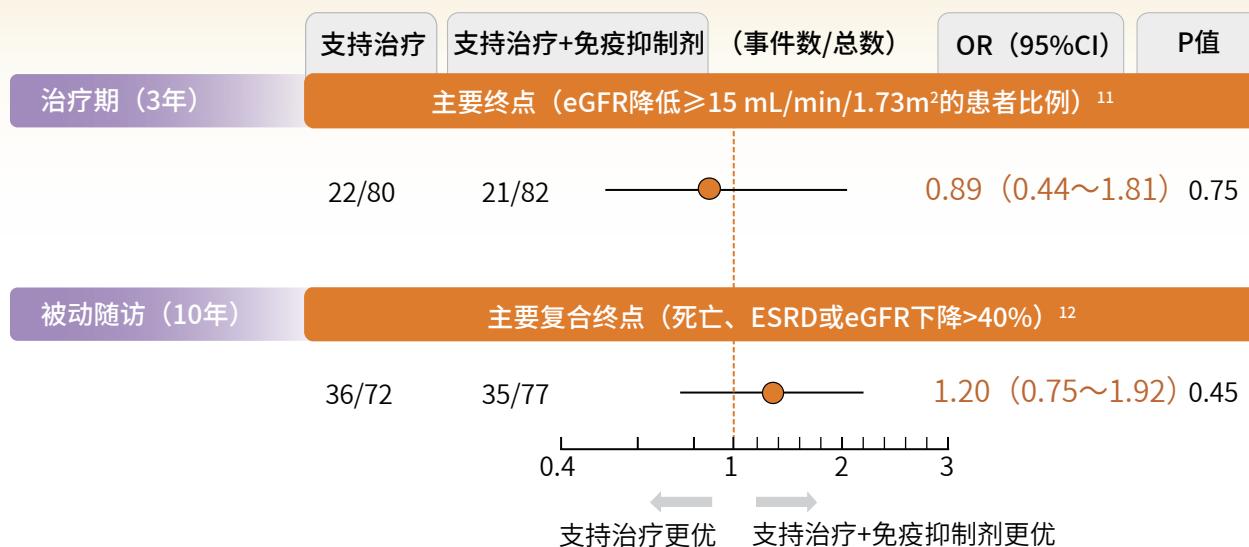
对于快速进展的IgA肾病患者，可推荐使用CTX

现有免疫抑制剂暂未获得IgA肾病适应症

IgA：免疫球蛋白A；KDIGO：改善全球肾脏病预后组织

STOP-IgAN研究 免疫抑制剂联合支持治疗IgA肾病患者未观察到eGFR显著获益

支持治疗基础上联合免疫抑制剂治疗IgA肾病无明显获益



IgA: 免疫球蛋白A; ESRD: 终末期肾病; eGFR: 估算的肾小球滤过率; OR: 比值比; CI: 置信区间

STOP-IgAN研究 免疫抑制剂联合支持治疗组的感染事件等不良反应发生率较高

免疫抑制剂联合支持治疗组有**1例患者死于肺源性败血症** (可疑非预期严重不良反应)¹¹

研究期间不良事件	支持治疗 (n=80)	支持治疗+免疫抑制剂 (n=82)	P值	研究期间不良事件	支持治疗 (n=80)	支持治疗+免疫抑制剂 (n=82)	P值
发生 ≥ 1 次严重不良事件患者数	21	29	0.24	其他相关不良事件的患者数量			
严重不良事件总数	29	33	0.18	• 肝酶水平升高 ≥ 1 例 (即丙氨酸氨基转移酶 >50 IU/mL)	12	13	1.00
感染事件总数	111	174	0.07	• ≥ 1 例观察到白细胞减少 (即白细胞计数 $<4000/\mu\text{L}$)	3	2	1.00
严重感染不良事件总数	3	8	0.21	• 恶性肿瘤	0	2	0.50
• 憩室炎或阑尾炎	1	3	0.62	• 糖耐量受损或糖尿病	1	9	0.02
• 肺炎或呼吸道感染	1	3	0.62	• 消化道出血	0	0	未确定
• 病毒疹	1	1	1.00	• 骨折	0	1	1.00
• 膝关节积液	0	1	1.00	• 骨坏死	0	0	未确定
死亡数*	1	1	1.00	• 体重增加 (一年内 ≥ 5 公斤)	5	14	0.049

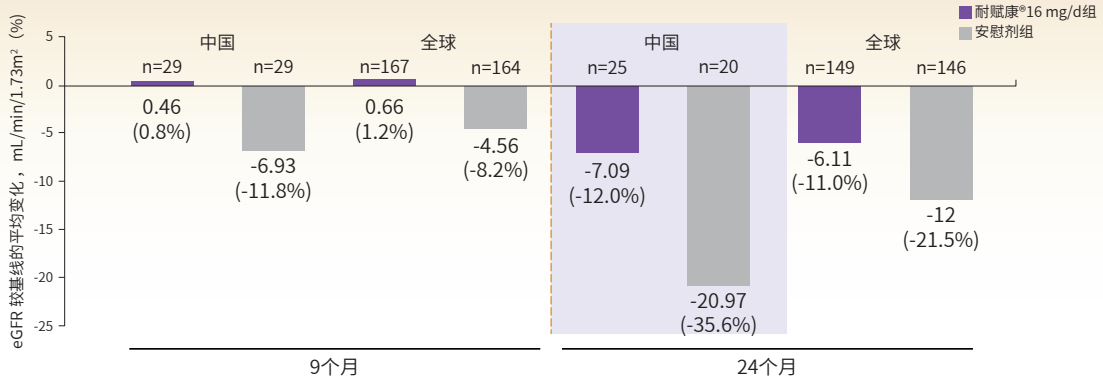
一项多中心、开放标签、RCT研究^{11,12}, 纳入尿蛋白 >0.75 g/d和/eGFR在30-90 mL/min/1.73m²之间的IgA肾病患者, 经过6个月强化支持治疗后, 随机分为免疫抑制剂+支持治疗组 (n=82, eGFR ≥ 60 mL/min/1.73m²的患者, 单独全身糖皮质激素治疗6个月; eGFR在30-59 mL/min/1.73m²之间的患者, 接受免疫抑制剂[环磷酰胺 3个月+硫唑嘌呤 4-36个月]联合全身糖皮质激素治疗) 和单独支持治疗组 (n=80), 治疗3年后的主要终点为eGFR下降超过15 mL/min/1.73m²的患者比例, 被动随访10年后的主要复合终点为死亡、ESRD或eGFR下降 $>40\%$

*1例支持性治疗患者死于机动车事故; 1例支持治疗+免疫抑制剂患者死于肺源性败血症 (可疑非预期严重不良反应)

IgA: 免疫球蛋白A; ESRD: 终末期肾病; eGFR: 估算的肾小球滤过率

耐赋康®治疗中国患者9个月，随访15个月，较安慰剂组减少66%的肾功能下降

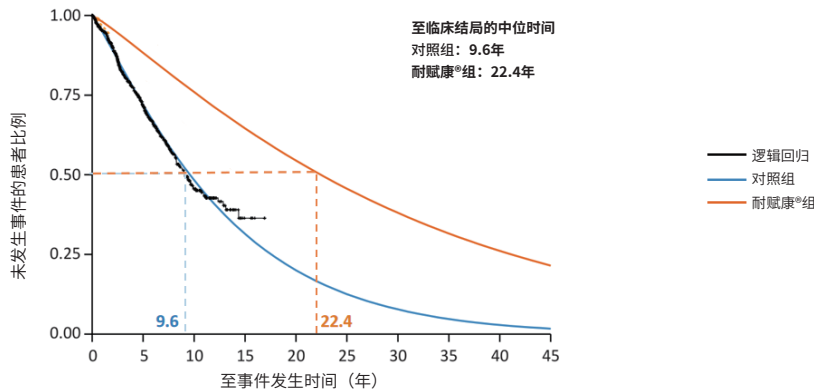
第24个月时eGFR相比基线水平，与安慰剂组相比，中国人群耐赋康®组肾功能恶化减少约66%⁷



NeflgArd是一项全球双盲III期研究⁷，364例原发性IgA肾病患者（eGFR为35-90 mL/min/1.73 m²）以1:1随机分配给耐赋康®或安慰剂，治疗9个月，随后观察15个月，主要终点是2年内eGFR的时间加权平均值。另外，62例中国大陆的患者也被纳入此分析，其基线特征与全球研究中的患者特征类似
eGFR：估算的肾小球滤过率；IgA：免疫球蛋白A

耐赋康®延缓12.8年进展至透析或肾移植

基于2年eGFR总斜率，通过建模分析预测耐赋康®治疗或标准支持治疗患者发生肾脏不良结局（肾衰竭、eGFR<15 mL/min/1.73m²）或持续血清肌酐倍增的中位时间，耐赋康®组延迟至临床结局的最佳中位估计值为12.8年¹³

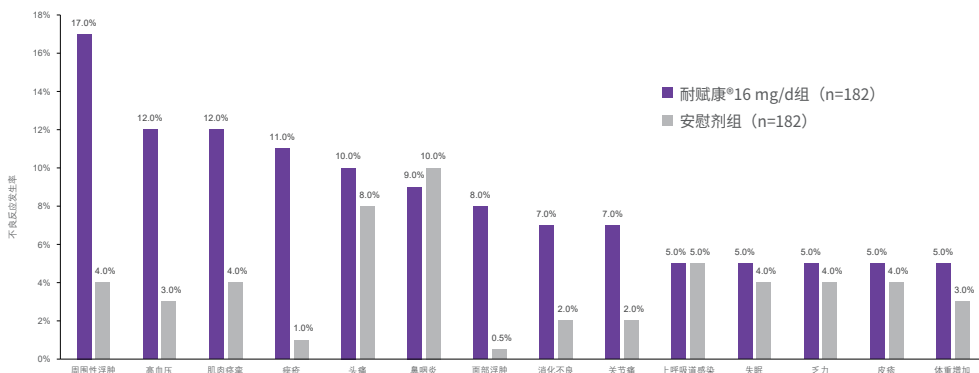


一项建模分析¹³，根据莱斯特总医院的患者（n=804例）记录，模拟仅接受支持性治疗（对照组）到达肾脏不良结局的估计中位时间。根据一项已发表的涉及60620名慢性肾脏疾病患者的荟萃分析，利用耐赋康®与安慰剂的eGFR斜率和log HR值拟合线性回归模型，将试验组的eGFR斜率带入到拟合的线性模型中，得到log HR值。利用Weibull模型，对匹配后的莱斯特总医院数据进行拟合，利用HR值进而预测耐赋康®治疗对达到肾脏不良结局或血清肌酐持续翻倍的延迟时间

eGFR：估算的肾小球滤过率；HR：风险比；weibull：韦布尔

耐赋康®治疗9个月，整体耐受性良好

耐赋康®总体耐受性良好，无严重不良反应，最常见的不良反应为周围性浮肿、高血压、肌肉痉挛和痤疮¹⁴



NeflgArd是一项全球双盲III期研究¹⁴，364例原发性IgA肾病患者（eGFR为35-90 mL/min/1.73 m²）以1:1随机分配给耐赋康®或安慰剂，治疗9个月，随后观察15个月，主要终点为2年内eGFR的时间加权平均值，评估耐赋康®治疗IgA肾病的有效性和安全性

IgA：免疫球蛋白A；eGFR：估算的肾小球滤过率

靶向肠道直击病因（目标人群-免疫抑制治疗）

耐赋康®是全球首个获得FDA完全批准用于治疗有进展风险的IgA肾病的药物，且已在中国获批用于治疗IgA肾病

国家药品监督管理局
National Medical Products Administration

国家药品监督管理局 (NMPA) ¹⁵

- 2023年11月21日，NMPA批准耐赋康®的新药上市许可申请 (NDA)，用于治疗具有进展风险的原发性IgA肾病成人患者

FDA U.S. FOOD & DRUG
ADMINISTRATION

美国食品药品监督管理局 (FDA)

- 2021年12月15日，耐赋康®在美国获得FDA有条件批准¹⁶，成为全球首个获批专为IgA肾病研制的靶向治疗药物，用于治疗具有进展风险的成人原发性IgA肾病，降低尿蛋白水平
- 2023年12月20日，耐赋康®在美国获得FDA完全批准^{17,18}，成为全球首个且唯一获得FDA完全批准用于治疗有进展风险的IgA肾病的药物，减少肾功能减退，且无基线蛋白尿水平限制

EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

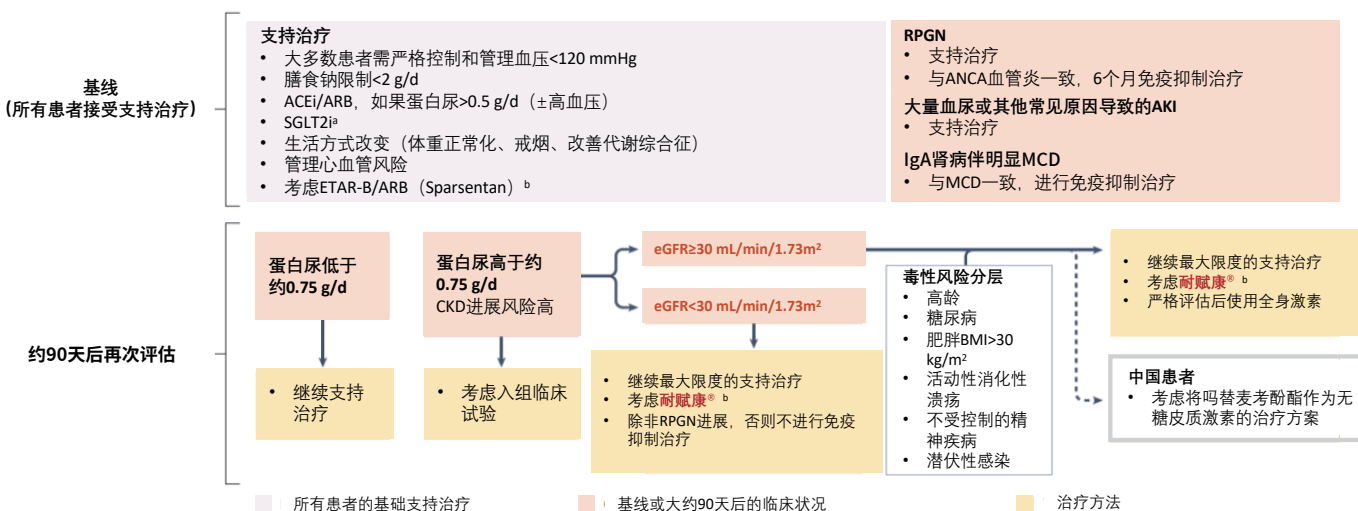
欧洲药品管理局 (EMA) ¹⁹

- 2022年7月15日，EMA批准耐赋康®在欧盟用于成人原发性IgA肾病的治疗

IgA: 免疫球蛋白A

KDIGO指南治疗改良路径：推荐使用耐赋康®，无eGFR水平限制

改良KDIGO 2021治疗路径²⁰



eGFR: 估算的肾小球滤过率; KDIGO: 改善全球肾脏病预后组织; ACEi: 血管紧张素转化酶抑制剂; ARB: 血管紧张素II受体阻滞剂; SGLT2i: 钠-葡萄糖共转运蛋白2抑制剂; ETAR-B: 内皮素A受体阻滞剂;

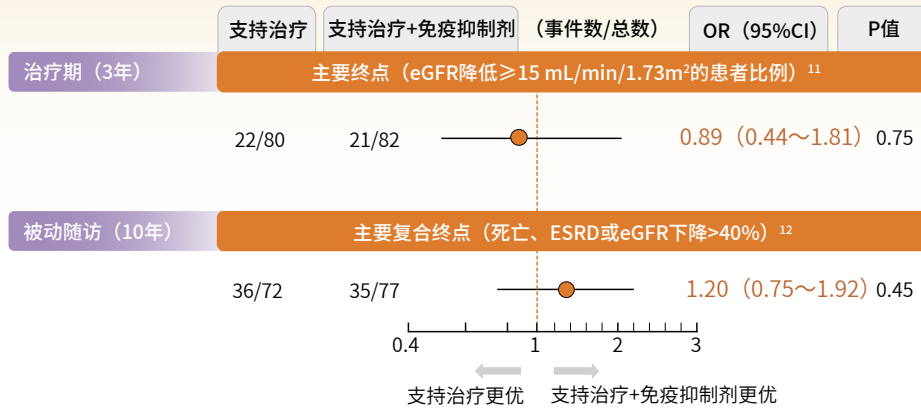
CKD: 慢性肾脏病; RPGN: 急进性肾小球肾炎; ANCA: 抗中性粒细胞胞浆抗体; AKI: 急性肾损伤; MCD: 微小病变肾病; BMI: 身体质量指数

^a在世界大多数地区, 只要eGFR > 25 mL/min, SGLT2i就被批准用于非糖尿病CKD; 然而, 如果eGFR持续降至 < 25 mL/min, 不应停用SGLT2i

^b迄今为止, Sparsentan和耐赋康®均获得FDA和/或EMA有条件批准, 以降低高危IgA肾病 (定义为尿蛋白肌酐比 ≥ 1.5 g/g) 患者的蛋白尿

STOP-IgAN研究 支持治疗联合全身糖皮质激素等免疫抑制剂治疗IgA肾病未观察到eGFR显著获益，且出现严重不良事件

支持治疗基础上联合免疫抑制剂治疗IgA肾病无明显获益



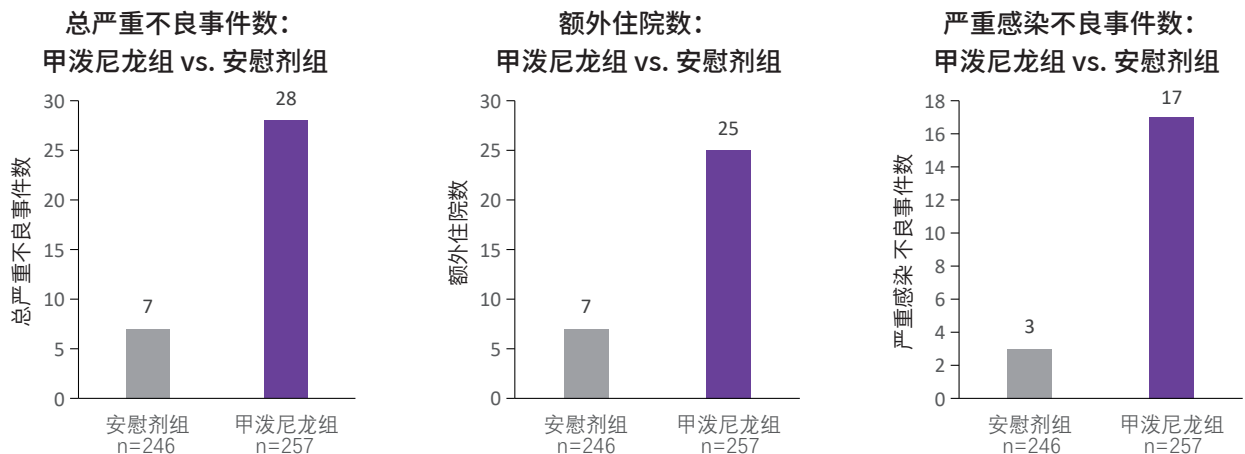
研究期间不良事件	支持治疗 (n=80)	支持治疗+免疫抑制剂 (n=82)	P值
发生 ≥ 1 次严重不良事件患者数	21	29	0.24
严重不良事件总数	29	33	0.18
感染事件总数	111	174	0.07
严重感染不良事件总数	3	8	0.21
• 憩室炎或阑尾炎	1	3	0.62
• 肺炎或呼吸道感染	1	3	0.62
• 病毒疹	1	1	1.00
• 膝关节积液	0	1	1.00
死亡数*	1	1	1.00

*1例支持性治疗患者死于机动车事故；1例支持治疗+免疫抑制剂患者死于肺源性败血症（可疑非预期严重不良反应）

一项多中心、开放标签、RCT研究^{11,12}，纳入尿蛋白 >0.75 g/d和/eGFR在30-90 mL/min/1.73m²之间的IgA肾病成人患者，经过6个月强化支持治疗后，随机分为免疫抑制剂+支持治疗组（n=82，eGFR ≥ 60 mL/min/1.73m²的患者，单独全身糖皮质激素治疗6个月；eGFR在30-59 mL/min/1.73m²之间的患者，接受免疫抑制剂[环磷酰胺 3个月+硫唑嘌呤 4-36个月]联合全身糖皮质激素治疗）和单独支持治疗组（n=80），治疗3年后的主要终点为eGFR下降超过15 mL/min/1.73m²的患者比例，被动随访10年后的主要复合终点为死亡、ESRD或eGFR下降 $>40\%$

IgA：免疫球蛋白A；eGFR：估算的肾小球滤过率；OR：比值比；CI：置信区间；ESRD：终末期肾病

TESTING研究 全身糖皮质激素治疗IgA肾病可能引发严重不良事件，临床需谨慎评估获益风险比



TESTING研究是一项全球、多中心、双盲、RCT研究¹³，共计纳入503例IgA肾病患者，其中全身糖皮质激素组257例（足量全身糖皮质激素方案136例，减量全身糖皮质激素方案121例），安慰剂组246例（足量全身糖皮质激素方案126例，减量全身糖皮质激素方案120例），主要复合终点为eGFR首次下降 $>40\%$ 或ESRD或死于肾脏疾病

IgA：免疫球蛋白A；ESRD：终末期肾病；eGFR：估算的肾小球滤过率

真实世界队列研究 与未接受全身糖皮质激素相比，全身糖皮质激素治疗显著增加不良事件的发生率

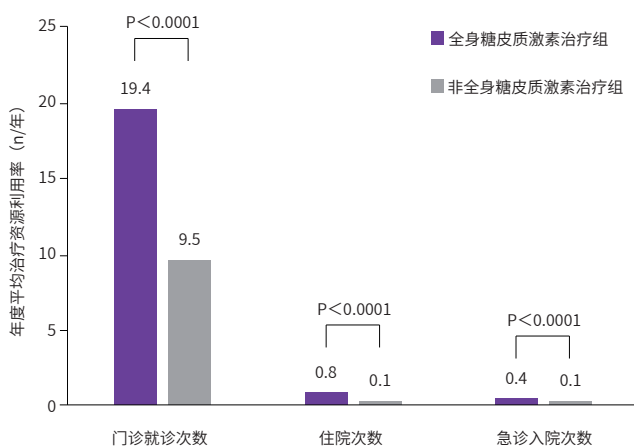
不良事件, n (%)	全身糖皮质激素 (n=401)	非全身糖皮质激素 (n=401)	P值
高血压	294 (73.3)	252 (62.8)	0.002
突发高血压	65 (42.2)	53 (28.7)	0.009
关节痛	131 (32.7)	83 (20.7)	<0.001
呼吸困难	109 (27.2)	46 (11.5)	<0.001
疲劳	99 (24.7)	57 (14.2)	<0.001
上呼吸道感染	87 (21.7)	50 (12.5)	0.001
新发糖尿病	67 (16.7)	57 (14.2)	0.330
周围/面部水肿	59 (14.7)	17 (4.2)	<0.001
白细胞计数增加	36 (9.0)	13 (3.2)	0.001
皮炎	35 (8.7)	21 (5.2)	0.050
消化不良	31 (7.7)	15 (3.7)	0.020
骨折	21 (5.2)	24 (6.0)	0.650
痤疮	19 (4.7)	8 (2.0)	0.030
体重增加	17 (4.2)	5 (1.3)	0.010
需要住院治疗的严重感染	14 (3.5)	1 (0.3)	0.001
需要住院治疗的消化道出血	9 (2.2)	2 (0.5)	0.030
出现青光眼	8 (2.0)	10 (2.5)	0.630

- 802例患者中，至少10人出现了不良事件，除了骨折、新发糖尿病和报告的青光眼外，接受全身糖皮质激素治疗的患者所有不良事件的发生率均显著增加
- 与非全身糖皮质激素治疗组相比，接受全身糖皮质激素治疗的患者需要住院治疗的严重感染发生率增加了**12倍**

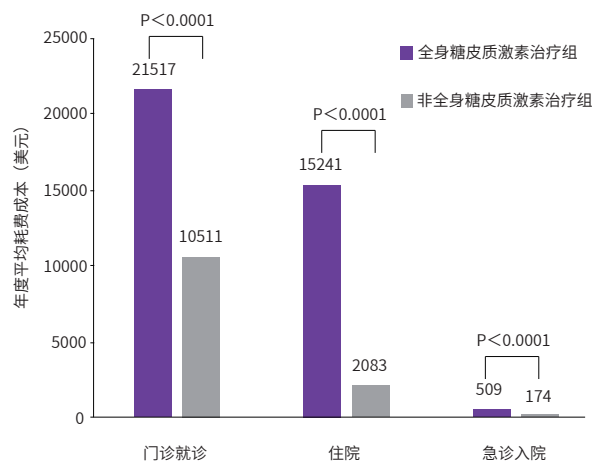
真实世界队列研究 与未接受全身糖皮质激素相比，全身糖皮质激素治疗显著增加治疗资源利用率和耗费成本

- ◎ 接受全身糖皮质激素治疗的患者的年度平均治疗资源利用率和耗费成本明显高于未接受全身糖皮质激素治疗的患者，包括住院次数增加8倍，急诊入院次数增加4倍，门诊就诊次数增加2倍²²

年度平均治疗资源利用率



年度平均耗费成本

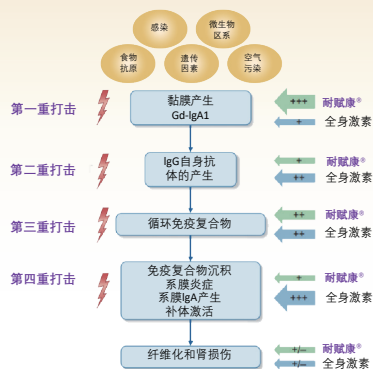


一项真实世界队列研究²²通过美国TriNetX数据库筛选出19687例IgA肾病患者，基于患者诊断时的特征，使用倾向性评分（PS）方法将初始全身糖皮质激素（地塞米松、强的松、泼尼松、甲基泼尼松龙）治疗组患者与未接受过全身糖皮质激素治疗组患者进行匹配，最终纳入802例患者（401对PS匹配）进行分析，比较初始全身糖皮质激素组患者与未使用全身糖皮质激素组患者常见不良事件的发生率、治疗资源利用和耗费成本

IgA: 免疫球蛋白A

耐赋康®靶向“四重打击”源头，与全身激素的作用机制不同

耐赋康®、全身激素作用于“四重打击”学说的部位²³

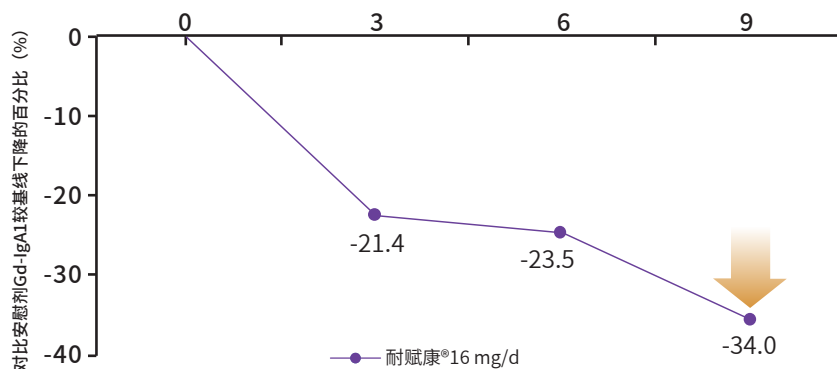


- 耐赋康®对上游机制的作用程度高，从机制源头针对黏膜免疫异常持续作用，并影响后续多个环节
- 全身激素通过抑制炎症反应，主要针对下游机制的补体激活

IgA: 免疫球蛋白A; Gd-IgA1: 半乳糖缺陷型免疫球蛋白A1; IgG: 免疫球蛋白G

耐赋康®治疗9个月，显著降低34% Gd-IgA1水平

- ◎ 与安慰剂组相比，耐赋康®组的Gd-IgA1平均水平在第3个月下降21.4% ($P < 0.0005$)，在第6个月下降23.5% ($P < 0.0017$)，在第9个月下降34% ($P < 0.0001$)⁵

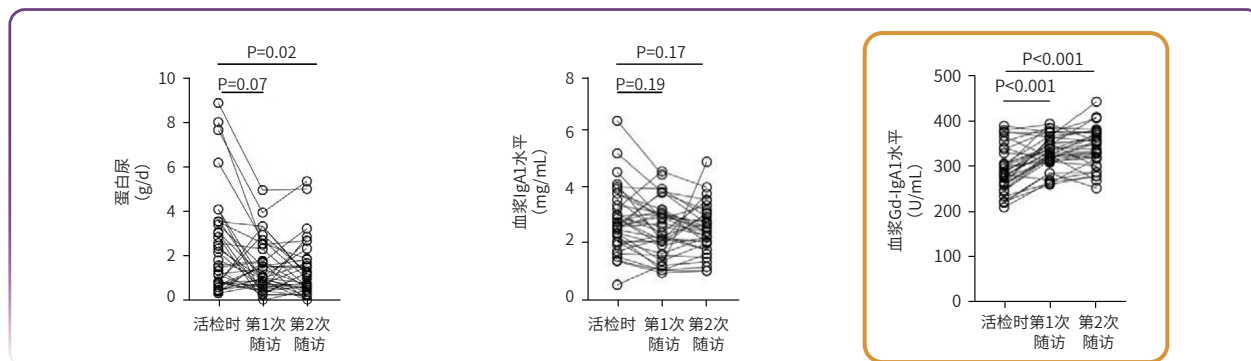


NeflgArd 是一项随机、双盲、安慰剂对照的 III 期试验⁵，其中 A 部分包括 9 个月的治疗期和 3 个月的随访期，通过 ELISA 法，在筛查时（安慰剂 n=81；耐赋康® n=81）、第 3 个月（安慰剂 n=81；耐赋康® n=81）、第 6 个月（安慰剂 n=81；耐赋康® n=79）和第 9 个月（治疗结束：安慰剂 n=79；耐赋康® n=81）时收集血清样本，测量 Gd-IgA1 水平，旨在评估耐赋康®对 Gd-IgA1 水平的影响

Gd-IgA1: 半乳糖缺陷型免疫球蛋白A1; ELISA: 酶联免疫吸附试验

全身激素或免疫抑制剂有导致血浆Gd-IgA1上升的趋势

全身激素或免疫抑制剂对Gd-IgA1的影响²⁴



研究²⁴分析了37例接受类固醇或免疫抑制剂治疗的患者的纵向样本，通过ELISA法，在肾活检时和随后两次随访（两次随访之间至少间隔3个月）时收集样本，测定Gd-IgA1水平，旨在评估全身激素或免疫抑制剂对Gd-IgA1水平的影响

Gd-IgA1: 半乳糖缺陷型免疫球蛋白A1; ELISA: 酶联免疫吸附试验

耐赋康®是全球首个获得FDA完全批准用于治疗有进展风险的IgA肾病的药物，且已在中国获批用于治疗IgA肾病

国家药品监督管理局
National Medical Products Administration

国家药品监督管理局 (NMPA) ¹⁵

- 2023年11月21日，NMPA批准耐赋康®的新药上市许可申请 (NDA)，用于治疗具有进展风险的原发性IgA肾病成人患者

FDA U.S. FOOD & DRUG
ADMINISTRATION

美国食品药品监督管理局 (FDA)

- 2021年12月15日，耐赋康®在美国获得FDA有条件批准¹⁶，成为全球首个获批专为IgA肾病研制的靶向治疗药物，用于治疗具有进展风险的成人原发性IgA肾病，降低尿蛋白水平
- 2023年12月20日，耐赋康®在美国获得FDA完全批准^{17,18}，成为全球首个且唯一获得FDA完全批准用于治疗有进展风险的IgA肾病的药物，减少肾功能减退，且无基线蛋白尿水平限制

EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE. MEDICINES. HEALTH

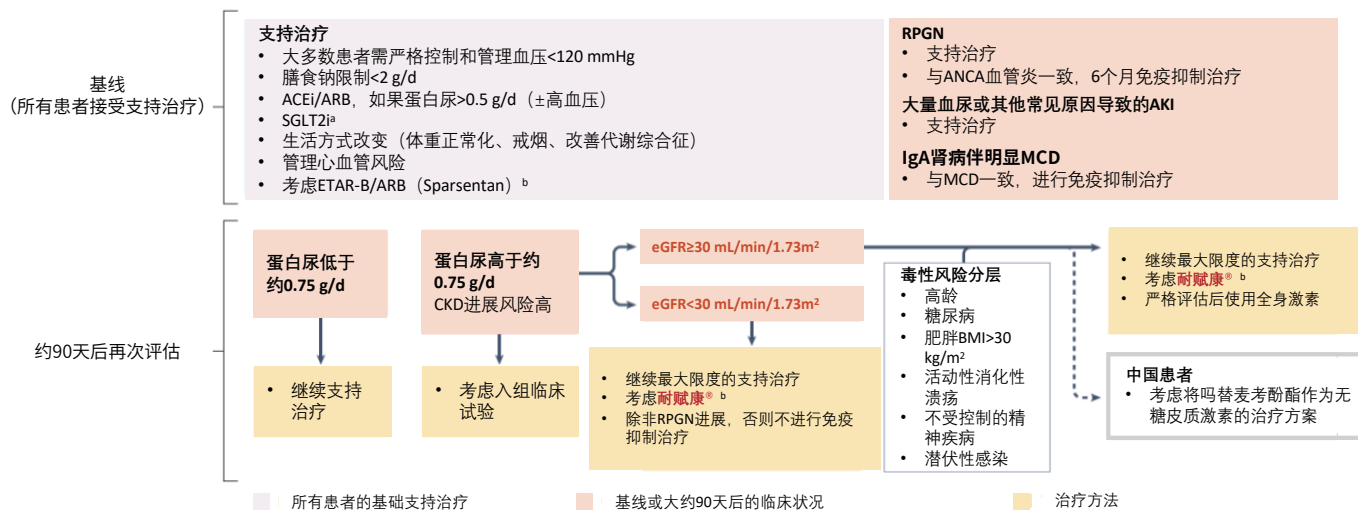
欧洲药品管理局 (EMA) ¹⁹

- 2022年7月15日，EMA批准耐赋康®在欧盟用于成人原发性IgA肾病的治疗

IgA: 免疫球蛋白A

KDIGO指南治疗改良路径：推荐耐赋康®优先于全身激素，且无eGFR水平限制

改良KDIGO 2021治疗路径²⁰



eGFR: 估算的肾小球滤过率; KDIGO: 改善全球肾脏病预后组织; ACEi: 血管紧张素转化酶抑制剂; ARB: 血管紧张素II受体阻滞剂; SGLT2i: 钠-葡萄糖共转运蛋白2抑制剂; ETAR-B: 内皮素A受体阻滞剂;

CKD: 慢性肾脏病; RPN: 急性肾小球肾炎; ANCA: 抗中性粒细胞胞浆抗体; AKI: 急性肾损伤; MCD: 微小病变肾病; BMI: 身体质量指数

^a在世界大多数地区, 只要eGFR > 25 mL/min, SGLT2i就被批准用于非糖尿病CDK; 然而, 如果eGFR持续降至 < 25 mL/min, 不应停用SGLT2i

^b迄今为止, Sparsentan和耐赋康®均获得FDA和/或EMA有条件批准, 以降低高危IgA肾病 (定义为尿蛋白肌酐比 ≥ 1.5 g/g) 患者的蛋白尿