

AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS

budésonide

KINPEYGO 4 mg,

gélule à libération modifiée

Inscription

Adopté par la Commission de la transparence le 4 mars 2026

- Néphropathie à IgA primitive
- Adulte
- Secteurs : Ville et Hôpital

Synthèse de l'avis

Avis favorable au remboursement uniquement dans le traitement des patients adultes atteints de néphropathie à immunoglobuline A primitive avec protéinurie $\geq 1,0$ g/jour (ou rapport protéines/créatinine urinaire $\geq 0,8$ g/gramme), après optimisation du traitement associé par IEC ou ARA II

Avis défavorable au remboursement dans les autres situations couvertes par l'indication AMM

Place dans la
stratégie thérapeutique

→ Dans le périmètre du remboursement :

KINPEYGO (budésonide) est un traitement de 1^{ère} intention des patients adultes atteints de néphropathie à immunoglobuline A (NlgA) primitive avec protéinurie $\geq 1,0$ g/jour (ou rapport protéines/créatinine urinaire $\geq 0,8$ g/gramme), après optimisation du traitement associé par IEC ou ARA II.

On ne dispose pas, à ce jour, de données comparatives permettant de situer la place du budésonide par rapport à une immunosuppression par corticothérapie systémique, ni de données spécifiques de co-administration ou d'interaction avec les inhibiteurs du SGLT-2 (développement concomitant du budésonide dans cette indication et des gliflozines en traitement de la maladie rénale chronique).

Les résultats de l'essai NeflgArd ne sont pas extrapolables en cas notamment d'insuffisance rénale plus avancée au diagnostic (DFGe < 35 mL/min/1,73 m²). Il n'y a pas de donnée clinique chez les patients transplantés rénaux. De nombreux facteurs de risque de décompensation cortico-induite de pathologies sous-jacentes étaient des critères de non-inclusion dans l'étude, rendant compte de mises en garde et précautions d'emploi en rapport avec l'instauration d'une corticothérapie. A noter également que la progression de l'insuffisance rénale observée dans l'étude reflète une évolution relativement rapide de la maladie, indiquant que la population d'analyse présente un risque élevé de progression de la néphropathie, qui limite la transposabilité des résultats chez les patients ayant une néphropathie plus stable.

Les effets systémiques du budésonide sont supposés moindres qu'avec une corticothérapie systémique (important effet de premier passage hépatique, libération retardée et prolongée dans l'iléon), sans démonstration d'une supériorité

	du budésonide en matière de tolérance en l'absence de comparaison directe. Des effets indésirables cortico-induits ont été rapportés (biodisponibilité non nulle), justifiant notamment un suivi métabolique, dont un contrôle glycémique, ainsi qu'une prise en compte et surveillance d'autres complications éventuelles de la corticothérapie. → Dans le périmètre inclus dans l'AMM mais non retenu pour le remboursement : En l'absence de données, KINPEYGO (budésonide) n'a pas de place dans les autres situations cliniques couvertes par l'indication de l'AMM.
Service médical rendu (SMR)	– IMPORTANT uniquement dans le traitement des patients adultes atteints de néphropathie à immunoglobuline A primitive avec protéinurie $\geq 1,0$ g/jour (ou rapport protéines/créatinine urinaire $\geq 0,8$ g/gramme), après optimisation du traitement associé par IEC ou ARA II. – INSUFFISANT pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale au regard des alternatives disponibles dans les autres situations de l'AMM.
Intérêt de santé publique (ISP)	Cette spécialité n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Amélioration du Service médical rendu (ASMR)	Un progrès thérapeutique mineur dans la prise en charge des patients adultes atteints de néphropathie à immunoglobuline A primitive avec protéinurie $\geq 1,0$ g/jour (ou rapport protéines/créatinine urinaire $\geq 0,8$ g/gramme), après optimisation du traitement associé par IEC ou ARA II. Compte-tenu : – du besoin médical partiellement couvert chez les patients atteints de néphropathie à IgA primitive avec protéinurie $\geq 1,0$ g/jour (ou rapport protéines/créatinine urinaire $\geq 0,8$ g/gramme), après optimisation du traitement associé par IEC ou ARA II ; – des résultats de l'essai de phase III NeflgArd, randomisé, en double aveugle, conduit chez des patients avec NIgA primitive à risque de progression vers l'insuffisance rénale chronique terminale, traités par inhibiteurs du système rénine-angiotensine, ayant démontré la supériorité du budésonide par rapport au placebo : • sur la réduction du rapport protéines/créatinine urinaire à 9 mois de traitement, • sur le gain du DFG_e, obtenu essentiellement au cours des 3 premiers mois de traitement, maintenu au terme de 2 ans (9 mois de traitement et 15 mois de suivi observationnel) ; Mais au regard : – de l'absence de réponse clinique durable en termes de stabilisation du DFG_e, le déclin du DFG_e se poursuivant de manière superposable à la progression de l'insuffisance rénale dans le groupe placebo après l'effet initial du budésonide ; – de l'absence de multiplicité contrôlée pour les analyses secondaires, dont la qualité de vie, considérées comme exploratoires ; – d'un critère composite associant réduction de 30 % du DFG_e ou insuffisance rénale terminale confirmée (définie par une dialyse ≥ 1 mois, une transplantation rénale, un DFG_e < 15 mL/min/1,73 m² maintenu ≥ 1 mois, ou un décès imputable à une cause rénale) devant être considéré comme exploratoire (non inclus dans la version définitive du plan d'analyses statistiques et ne figurant pas comme un test confirmatoire préspecifié dans la séquence de contrôle du risque alpha) ; – de l'absence de données comparatives versus comparateurs cliniquement pertinents, notamment corticothérapie systémique ;

	– de l'absence de donnée spécifique de co-administration ou d'interaction avec les gliflozines, en raison d'un développement concomitant des gliflozines dans la maladie rénale chronique ; – de l'absence de donnée comparative robuste permettant d'estimer la différence de toxicité cortico-induite entre le budésonide et la corticothérapie systémique dans cette indication ; – d'une durée de suivi limitée à 2 ans, rendant compte d'une incertitude des données d'efficacité et de tolérance à long terme ; la Commission considère que KINPEYGO 4 mg (budésonide), gélule à libération modifiée, apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) en association à un traitement optimisé par IEC ou ARA II, versus un traitement optimisé par IEC ou ARA II seul. Dans les autres situations de l'AMM : sans objet.
Population cible	La population cible est estimée à environ 8 930 patients.
Demande de données	La CT demande à être destinataire des variations d'AMM et données cliniques associées.
Recommandations particulières	La Commission indique que le profil de tolérance de KINPEYGO (budésonide) implique des mises en garde et précautions d'emploi relatives à la survenue possible d'effets indésirables cortico-induits, un suivi métabolique (dont glycémique) et des autres complications éventuelles en lien avec une corticothérapie. Conformément au RCP, la Commission rappelle que la prescription initiale est restreinte à certains spécialistes (néphrologues, internistes).

Sommaire

1. Contexte	5
2. Environnement médical	7
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	7
2.2 Prise en charge actuelle	8
2.3 Couverture du besoin médical	12
3. Synthèse des données	12
3.1 Données disponibles	12
3.2 Synthèse des données d'efficacité : étude NeflgArd	13
3.3 Profil de tolérance	24
3.3.1 Données issues du RCP	24
3.3.2 Données issues des études cliniques	26
3.3.3 Données issues du PGR	27
3.3.4 Données issues du PSUR	28
3.4 Synthèse des données d'utilisation	28
3.5 Modification du parcours de soins	28
3.6 Programme d'études	28
4. Discussion	29
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	32
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	32
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu	32
5.3 Service Médical Rendu	33
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	34
5.5 Population cible	35
5.6 Demande de données	35
5.7 Autres recommandations de la Commission	35

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – Mars 2026

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Inscription
Précisions	Il s'agit d'un médicament hybride ¹ de la spécialité de référence ENTOCORT (budésonide) autorisée dans l'UE depuis le 2 avril 1992, contenant la même substance active, mais ayant des différences en matière de forme pharmaceutique et d'indication thérapeutique ² .
Indication concernée par l'évaluation	Indication de l'AMM : « KINPEYGO est indiqué dans le traitement des adultes atteints de néphropathie à immunoglobulines A (IgA) primitive (NIgA) avec protéinurie $\geq 1,0$ g/jour (ou rapport protéines/créatinine urinaire $\geq 0,8$ g/gramme). »
DCI (code ATC) Présentations concernées	budésonide (A07EA06) KINPEYGO 4 mg, gélule à libération modifiée – 1 flacon(s) polyéthylène haute densité (PEHD) avec fermeture de sécurité enfant de 120 gélule(s) (CIP : 34009 302 634 6 4)
Listes concernées	Sécurité Sociale (article L.162-17 du CSS) Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
Laboratoire	EG LABO - LABORATOIRES EUROGENERIC (Exploitant) STADA ARZNEIMITTEL AG (Titulaire d'AMM)
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	Date initiale (procédure centralisée) : 15 juillet 2022 – AMM initiale (conditionnelle) : « KINPEYGO est indiqué pour le traitement de la néphropathie primitive à immunoglobulines A (IgA) chez les adultes présentant un risque de progression rapide de la maladie avec un rapport protéines/créatinine urinaire (RPCU) $\geq 1,5$ g/gramme » Date des rectificatifs et teneur, à la suite de l'analyse finale de l'essai confirmatoire de phase III NeflgArd : – 30 mai 2024 ³ (variation d'AMM de type II, modification de l'indication thérapeutique) : « Traitement des adultes atteints de néphropathie à immunoglobulines A (IgA) primitive (N-IgA) avec une protéinurie $\geq 1,0$ g/jour (ou un rapport protéines/créatinine urinaire $\geq 0,8$ g/gramme) » (indication concernée par le présent dossier) – 24 juillet 2024 : conversion de l'AMM conditionnelle en AMM standard ⁴ Spécificités : – PGR : version 2.1 (24 juillet 2024) ⁵ – Médicament hybride de la spécialité de référence ENTOCORT Plan d'investigation pédiatrique associé à l'AMM : Non
Conditions et statuts	Conditions de prescription et de délivrance – Liste I – Prescription réservée aux spécialistes et services MEDECINE INTERNE

¹ Art. L.5121-1 5° du code de la santé publique (CSP), disponible sur : https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000048701765

² Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) summary of positive opinion (initial autorisation) for Kinpeygo - 19 May 2022 - EMA/253572/2022. disponible en ligne : [Kinpeygo \(budesonide\)](#)

³ CHMP-post-authorisation-summary-positive-opinion-kinpeygo_2024.pdf

⁴ EMEA/H/C/005653. Kinpeygo (budesonide) Disponible en ligne : [Kinpeygo, INN - budesonide](#)

⁵ EU-Risk Management Plan for Budesonide (Kinpeygo), EMEA/H/C/005653, V2.1. Disponible en ligne : [kinpeygo-epar-risk-management-plan_en.pdf](#)

	– Prescription réservée aux spécialistes et services NEPHROLOGIE Statut particulier – Médicament orphelin (18 novembre 2016)⁶
Posologie dans l'indication évaluée	« La dose recommandée est de 16 mg une fois par jour le matin, au moins une heure avant le repas, pendant une durée initiale de 9 mois. Lorsque le traitement doit être interrompu, la dose doit être réduite à 8 mg une fois par jour pendant 2 semaines [...] ; la dose peut être réduite à 4 mg une fois par jour pendant 2 semaines supplémentaires, à la discrétion du médecin traitant. Un nouveau traitement peut être envisagé à la discrétion du médecin traitant. La sécurité et l'efficacité du traitement par des cures ultérieures de Kinpeygo n'ont pas été établies. » Pour plus de précisions, cf. RCP.
Classe pharmacothérapeutique (CPT)	Il s'agit d'un anti-inflammatoire intestinal, corticoïde à action locale. Il s'agit de la première spécialité de la CPT ayant l'AMM dans l'indication considérée.
Mécanisme d'action	« Kinpeygo est une formulation orale de budésonide sous forme de gélule à libération modifiée qui combine une désintégration retardée de la gélule et une libération prolongée de la substance active budésonide dans l'iléon. » D'après le RCP, le mécanisme d'action présumé de KINPEYGO (budésonide) cible les cellules B des plaques de Peyer dans la muqueuse iléale, site principal de production des immunoglobulines IgA1 galactose-déficientes (Gd-IgA1). L'inhibition de la prolifération des lymphocytes B et de leur différenciation en plasmocytes réduirait la production de Gd-IgA1 et ainsi la formation de complexes immuns pathogènes et leurs dépôts glomérulaires mésangiaux, en lien avec la glomérulonéphrite et la perte de fonction rénale.
Information au niveau international	Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier : En Europe, prise en charge : – dans une indication superposable en Allemagne, Autriche ; – dans l'indication de l'AMM initiale (« traitement de la néphropathie primitive à immunoglobulines A (IgA) chez les adultes présentant un risque de progression rapide de la maladie, avec un rapport protéines/créatinine urinaire (RPCU) $\geq 1,5$ g/gramme ») au Royaume-Uni⁷, Belgique, République Tchèque, Estonie, Slovaquie, Pologne. Aux Etats-Unis : <i>TARPEYO is indicated to reduce the loss of kidney function in adults with primary immunoglobulin A nephropathy (IgAN) who are at risk for disease progression.</i> »⁸
Autres indications de l'AMM	Sans objet
Rappel des évaluations précédentes	Sans objet
Evaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation : • Date d'examen : 10 décembre 2025. • Date d'adoption : 14 janvier 2026.

⁶ Orphan Maintenance Assessment Report - Kinpeygo (budesonide) - Treatment of primary IgA nephropathy EU/3/16/1778. disponible en ligne : [kinpeygo-orphan-maintenance-assessment-report-post-authorisation_en.pdf](#)

⁷ NICE- Targeted-release budesonide for treating primary IgA nephropathy. Octobre 2025. Disponible en ligne : [Targeted-release budesonide for treating primary IgA nephropathy](#)

⁸ FDA TARPEYO (budesonide) delayed release capsules, for oral use. 06/2024. Disponible en ligne : [label](#)

- Date d'audition du laboratoire et d'adoption de l'avis définitif : 4 mars 2026
- Contributions de parties prenantes : Oui (contribution écrite), association RENALOO
- Expertise externe : Non

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

Description de la maladie

La néphropathie à IgA (NIgA) primitive (ou glomérulonéphrite à dépôts mésangiaux d'IgA, ou anciennement maladie de Berger) est la première cause de glomérulonéphrite primaire⁹. Les causes secondaires (infections, cirrhose, maladies auto-immunes, etc.) de dépôts mésangiaux d'IgA ne sont pas concernées par le présent avis^{12, 19}.

Au cours de la NIgA primitive, une augmentation de production des IgA1 d'origine muqueuse dans le tube digestif et un défaut de galactosylation de ces IgA1 ont été mis en évidence. Des autoanticorps dirigés contre ces IgA1 hypogalactosylées (gd-IgA1) forment des complexes immuns IgG ou IgA1 anti-gd-IgA1 qui se déposent dans les glomérules au niveau mésangial, entraînant des lésions histologiques rénales inflammatoires et prolifératives^{9, 10, 19}. Ces altérations structurales rénales favorisent la perte progressive de la fonction rénale voire à terme, l'évolution vers une insuffisance rénale terminale.

La présentation clinique est variable^{10, 14}. La NIgA peut se manifester par des épisodes d'hématurie macroscopique récidivante, typiquement au décours d'une symptomatologie infectieuse des voies aériennes supérieures, une hématurie microscopique ou un syndrome de néphropathie glomérulaire chronique : protéinurie glomérulaire, hématurie microscopique, +/- hypertension artérielle secondaire à la néphropathie, insuffisance rénale chronique. Un syndrome néphrotique ou une glomérulonéphrite rapidement progressive (GNRP) peuvent rarement être présents. Le diagnostic est histologique avec mise en évidence sur la biopsie rénale, notamment à l'examen en immunofluorescence, de dépôts glomérulaires mésangiaux prédominants d'IgA, caractéristiques. Des dépôts de C3 sont le plus souvent associés^{10, 19}.

Retentissement clinique, évolution de la maladie, complications et impact sur la qualité de vie

La NIgA est une maladie chronique grave et invalidante en raison de la perte progressive de la fonction rénale, associée à une morbidité significative et altérant la qualité de vie des patients⁹. Ces atteintes sont corroborées par les associations de patients.

L'évolution est variable allant d'une rémission spontanée à une progression lente ou, dans de rares cas, rapide, vers une insuffisance rénale¹⁹. Jusqu'à 20 à 40 % des patients évoluent vers l'insuffisance rénale terminale après 20 à 30 ans de progression¹⁰, avec indication à un traitement de suppléance rénale, dialyse et/ou transplantation rénale. La récurrence des dépôts mésangiaux d'IgA sur le greffon rénal est fréquente⁶.

Les facteurs de risque cliniques de progression de la maladie incluent une baisse du DFG, une hypertension artérielle et une protéinurie > 1 g/jour. D'autres facteurs de risque potentiellement modifiables

⁹ EPAR Assessment report– KINPEYGO (budésone) - EMA/291571/2024 -30 May 2024- disponible en ligne [Kinpeygo, INN - budésone](#)

¹⁰ Salvadè, V., Teta, D., Guzzo, G., Néphropathie à IgA : le début d'une nouvelle ère thérapeutique, Rev Med Suisse, 2024/863 (Vol.20), p. 445–450. DOI: 10.53738/REVMED.2024.20.863.445 URL: <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2024/revue-medicale-suisse-863/nephropathie-a-iga-le-debut-d-une-nouvelle-ere-therapeutique>

incluent l'obésité, l'hypertriglycéridémie, le tabagisme⁹. Un score histologique et clinique, l'*International IgAN Prediction Tool*¹¹ peut être utilisé à visée pronostique¹².

Épidémiologie

La prévalence est hétérogène selon la région géographique, plus élevée chez les individus d'origine est-asiatique par rapport aux caucasiens. La NlgA reste une maladie orpheline avec une prévalence estimée à 4 /10 000 dans l'Union européenne. Le début clinique est plus souvent au cours de la 2^{ème} ou 3^{ème} décennie de vie^{6,9}. Le sex-ratio est d'environ 2 :1 (patients européens)¹⁹.

2.2 Prise en charge actuelle

Les objectifs du traitement sont la prévention et le ralentissement de la progression de la maladie rénale chronique, pour améliorer la survie rénale et globale. La Société Francophone de Néphrologie, Dialyse et Transplantation (SFNDT) a publié une fiche de synthèse sur la prise en charge de la NlgA (2024)¹² et on dispose de recommandations internationales par les *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO) (2025)¹⁴ :

➔ Fiche de synthèse de la Société Francophone de Néphrologie, Dialyse et Transplantation (SFNDT) (2024)¹²

En 1^{ère} intention, instauration des mesures symptomatiques néphroprotectrices :

- Les mesures hygiéno-diététiques : restriction sodée < 5 g/j, exercice physique modérée, normalisation du poids (objectif IMC 25 kg/ m²), sevrage tabagique.
- Le contrôle de la pression artérielle par IEC ou ARA II (objectif PAS < 130/80 mmHg en mesure ambulatoire de la pression artérielle) +/- diurétiques si besoin.
- Le contrôle de la protéinurie, indépendamment de la présence d'une hypertension artérielle, si protéinurie > 0,5 g/24 h :
 - IEC ou ARA II à dose maximale tolérée, sans bénéfice du double blocage sur SRA ;
 - Inhibiteur du cotransporteur sodium-glucose de type 2 (SGLT2) ou gliflozines (dapagliflozine, empagliflozine), en cas de protéinurie persistante sous IEC ou ARA II.

A noter, le sparsentan, inhibiteur combiné des récepteurs de l'endothéline et de l'angiotensine 2, cité par la SFNDT, n'est actuellement pas commercialisé en France.

Après 3 à 6 mois de néphroprotection seule¹³, l'indication d'un traitement immunosuppresseur est évaluée si la protéinurie reste > 0,75-1 g/g et si la fonction rénale est préservée au stade modérée (DFG ≥ 30 mL/min/1,73 m²) :

- Corticothérapie systémique orale, après évaluation du risque infectieux et du risque de décompensation cortico-induite d'une pathologie sous-jacente, et mesures associées à la corticothérapie dont prophylaxie anti-infectieuse. Plusieurs schémas thérapeutiques sont cités :

¹¹ Disponible en ligne : [International IgAN Prediction Tool at biopsy - Adults | QxMD](#)

¹² Société Francophone de Néphrologie, Dialyse et Transplantation (SFNDT), Fiche synthèse : traitement de la néphropathie à IgA. Khalil El Karoui, Nicolas Maillard, Sabine Karam, Claire Cartery pour la Commission néphrologie clinique de la SFNDT ; Septembre 2024. Disponible en ligne : [Fiche SFNDT IgA.pdf](#)

¹³ Le traitement est immédiat en cas de syndrome néphrotique avec atteinte de type lésions glomérulaires minimales ou lié à des lésions prolifératives sévères, ou en cas de glomérulonéphrite rapidement progressive. Disponible en ligne : [Fiche SFNDT IgA.pdf](#)

- « Schéma Manno : prednisone 1 mg/kg/j pendant 2 mois puis décroissance 0,2 mg/kg/mois pour une durée totale de 6 mois
- Schéma Pozzi : prednisone 0,5 mg/kg, un jour sur 2, avec 3 jours de bolus méthylprednisolone 1g IV à M0, M2, M4 pour une durée totale de 6 mois (peu de données sur la tolérance)
- Schéma TESTING *low dose* : 0,4 mg/kg/j de méthylprednisolone (MEDROL) pendant 2 mois puis doses dégressives (- 4 mg/j tous les mois) pour une durée totale de 6 à 9 mois, testé principalement chez les patients d'origine asiatique »
- Corticothérapie « locale » : la SFNDT cite le budésonide « BUDESONIDE-TRF » 16 mg/jour pendant 9 mois, en précisant l'absence de disponibilité en France.

Le mycophénolate mofétil peut être utilisé en association pour l'épargne cortisonique chez les patients asiatiques ; il n'y a pas de donnée dans la population caucasienne. Le cyclophosphamide est réservé aux cas de glomérulonéphrite rapidement progressive (GNRP) (déclin du DFG de plus de 50 % en moins de 3 mois). D'autres traitements immunosuppresseurs pouvant être utilisés dans d'autres néphropathies glomérulaires tels que rituximab, azathioprine, anticalcineurines, plasmaphérèse n'ont pas de place dans le traitement de la NlgA. Pas d'indication à l'amygdalectomie ni aux huiles de poissons.

➔ Recommandations internationales de pratique clinique KDIGO (2025) ¹⁴

Les patients avec NlgA sont dits à risque de perte de fonction rénale progressive si la protéinurie est $\geq 0,5$ g/j (ou équivalent). Ces nouvelles recommandations suggèrent un objectif strict pour le contrôle de la protéinurie : $< 0,5$ g/j, idéalement $< 0,3$ g/j, et de réduire le déclin du DFG à l'état physiologique (< 1 ml/min/an pour la majorité des adultes).

Outre la réduction du risque cardio-vasculaire global, les recommandations 2025 introduisent une approche duale et simultanée du traitement, chez les patients avec NlgA à risque de perte progressive de fonction rénale (Figure 1) :

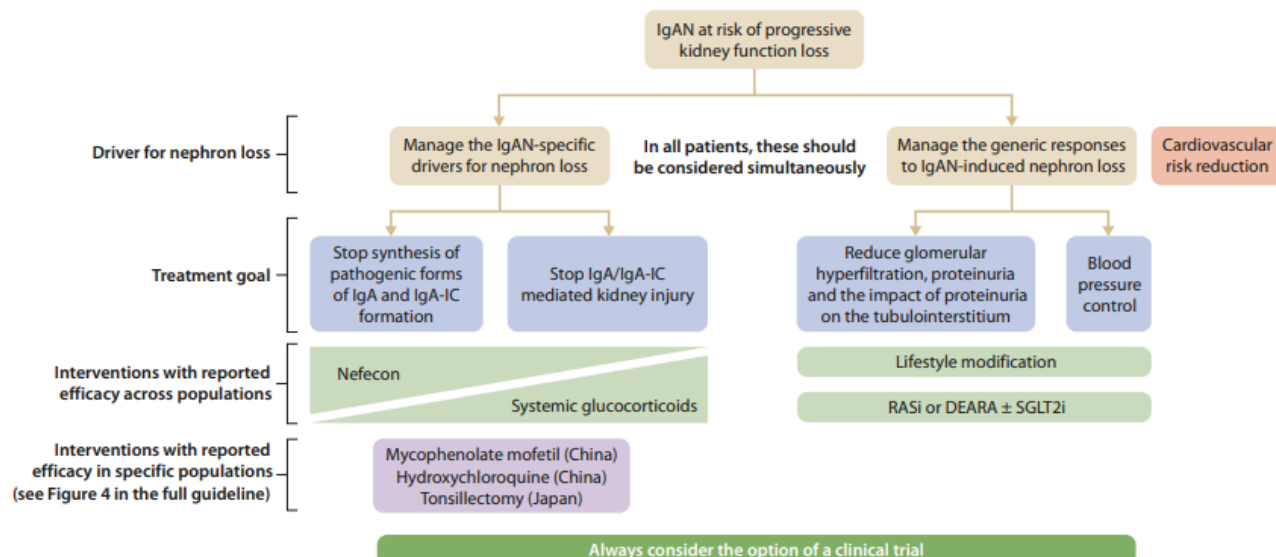
- en prévenant ou réduisant la formation de complexes immuns à IgA pathogènes (IgA-IC) et les lésions glomérulaires induites :
 - Il est suggéré que « chez les patients avec NlgA à risque de perte progressive de fonction rénale un traitement de 9 mois par budésonide » (recommandation de classe 2B). A noter, « étant donné qu'un traitement de 9 mois par budésonide peut ne pas entraîner une réponse clinique durable en termes de réduction de la protéinurie ou de stabilisation du DFG, les données sur la sécurité et l'efficacité de traitements prolongés ou supplémentaires sont attendues. »
 - Il est suggéré que « si le budésonide n'est pas disponible, que ces patients soient traités par une corticothérapie systémique à dose réduite associée à une prophylaxie anti-infectieuse » (recommandation de classe 2B) (schéma essai TESTING).
- en gérant les conséquences de la perte néphronique liée à la maladie (contrôle de la pression artérielle, réduction de l'hyperfiltration glomérulaire, de la protéinurie et des lésions tubulo-interstitielles induites). Outre les mesures hygiéno-diététiques dont restriction sodée < 2 g/24 h, contrôle de la pression artérielle $\leq 120/70$ mmHg :
 - Il est recommandé que « tous les patients ayant une NlgA soient traités avec une dose optimisée maximale tolérée soit d'un IEC soit d'un ARA II » (recommandation de classe 1B).

¹⁴ Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) IgAN and IgAV Work Group; Rovin BH, Barratt J, Cook HT, Noronha IL, Reich HN, Suzuki Y, Tang SCW, Trimarch H, Floege J. KDIGO 2025 Clinical Practice Guideline for the Management of Immunoglobulin A Nephropathy (IgAN) and Immunoglobulin A Vasculitis (IgAV). Kidney Int. 2025 Oct;108(4S):S1-S71. doi: 10.1016/j.kint.2025.04.004. PMID: 40975564.

- Il est suggéré que « les patients avec NlgA à risque de perte progressive de fonction rénale soient traités par sparsentan » (recommandation de classe 2B) (pas d'association avec un inhibiteur du SRA).
- Il est suggéré que « les patients avec NlgA à risque de perte progressive de fonction rénale soient traités avec un i SGLT2 » (recommandation de classe 2B).

L'inclusion des patients avec NlgA dans un essai clinique devrait toujours être considéré.

Figure 1 : Cibles thérapeutiques dans la NlgA et stratégie thérapeutique, selon les recommandations KDIGO 2025



DEARA : antagoniste double des récepteurs de l'endothéline et de l'angiotensine ; **RASi** : inhibiteur du système rénine-angiotensine ; **SGLT2i** : inhibiteur du cotransporteur sodium-glucose de type 2

La prise en charge en cas de situations particulières telles que syndrome néphrotique, insuffisance rénale aiguë, GNRP, chez la femme enceinte ou en pédiatrie n'est pas précisée ici.

Compartiments cliniquement pertinents (CCP) dans le périmètre de l'évaluation

→ Traitements médicamenteux

Les traitements suivants sont considérés comme des CCP dans le périmètre de l'évaluation :

- Traitement néphroprotecteur
 - **Inhibiteurs du SRA : IEC ou ARA II à la dose maximale tolérée**
 - **Inhibiteurs du SGLT2 (ou gliflozines) : FORXIGA 10 mg (dapagliflozine), comprimé (cp) pelliculé ou JARDIANCE 10 mg (empagliflozine), cp pelliculé**, en cas de persistance d'une protéinurie au-delà des objectifs thérapeutiques. Pour chacune de ces deux spécialités, une des indications de l'AMM est la suivante : « chez les adultes pour le traitement de la maladie rénale chronique », sans spécificité sur l'étiologie de la néphropathie. La CT a évalué les deux spécialités :
 - FORXIGA 10 mg (dapagliflozine) le 27 octobre 2021 (liste ville et coll.)¹⁵ et a octroyé :

¹⁵ HAS – Commission de la Transparence. Avis relatif à FORXIGA 10 mg (dapagliflozine) le 27 octobre 2021 _ disponible en ligne : [1](#)

- un SMR important uniquement dans le « traitement des patients adultes atteints de maladie rénale chronique, en ajout du traitement standard :
 - avec un DFG compris entre 25 et 75 mL/min/1,73m² et un rapport albumine/créatinine (RAC) urinaire compris entre 200 et 5 000 mg/g,
 - traités depuis au moins 4 semaines par IEC ou ARAII à la dose maximale tolérée »
- un SMR insuffisant pour une prise en charge par la solidarité nationale au regard des autres alternatives dans les autres populations de la maladie rénale chronique de l'adulte.
- une ASMR III dans la prise en charge
- un ISP
- JARDIANCE 10 mg (empagliflozine) le 31 janvier 2024 (liste ville et coll.)¹⁶ et a octroyé :
 - un SMR important uniquement dans le « traitement des patients adultes atteints de maladie rénale chronique, en ajout au traitement standard :
 - avec un DFG compris entre 20 et 45 mL/min/1,73 m² ou entre 45 et 90 mL/min/1,73 m² avec un rapport albumine/créatinine (RAC) urinaire ≥ 200 mg/g,
 - traités par un IEC ou un ARA II à la dose maximale tolérée »
 - un SMR insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale au regard des alternatives disponibles dans les autres situations de l'AMM
 - une ASMR IV dans la stratégie thérapeutique, à l'exclusion des autres gliflozines.
- **FILSPARI 200 mg et 400 mg (sparsentan), comprimé pelliculé, inhibiteur combiné des récepteurs de l'endothéline et de l'angiotensine II, n'est pas commercialisé en France à la date de rédaction du présent avis.** Il a l'AMM dans l'indication suivante : « Traitement de la néphropathie à immunoglobulines A primitive (N-IgA) chez les adultes avec une protéinurie ≥ 1,0 g/jour (ou un rapport protéines/créatinine urinaires (RPCU) ≥ 0,75 g/g). », et a été évalué par la CT le 20 novembre 2024 (liste ville et coll.) qui a octroyé :
 - un SMR faible, en monothérapie, dans le traitement des adultes atteints d'une N-IgA ayant une protéinurie ≥ 1,0 g/jour (ou un RPCU ≥ 0,75 g/g) après réponse insuffisante au traitement standard optimisé par IEC ou ARA II ; et
 - un SMR insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale au regard des alternatives disponibles dans les autres situations cliniques couvertes par l'AMM ;
 - une ASMR V dans la stratégie thérapeutique qui comprend les comparateurs pertinents (IEC, ARA II, inhibiteur du SGLT2)¹⁷.
- Traitement immunosuppresseur, après 3 à 6 mois de néphroprotection seule, en cas de persistance d'une protéinurie > 0,75-1 g/g et DFG ≥ 30 mL/min/1,73m² (selon la SFNDT) : **corticothérapie orale systémique par prednisone ou méthylprednisolone** (différents schémas thérapeutiques cités)¹².

¹⁶ HAS – Commission de la Transparence. Avis relatif à JARDIANCE 10 mg (empagliflozine) le 31 janvier 2024_ disponible en ligne : [JARDIANCE 10 mg](#).

¹⁷ HAS – Commission de la Transparence. Avis relatif à FILSPARI (sparsentan), le 20 novembre 2024_ disponible en ligne : [FILSPARI 200 mg et 400 mg](#).

Seul FILSPARI (sparsentan) a l'AMM spécifiquement dans la NlgA, mais n'est à ce jour pas disponible en France. Les autres thérapeutiques sont recommandées par la SFNDT¹² et par les guidelines internationales KDIGO 2025¹⁴. Leur utilisation en pratique courante est confirmée par avis d'experts.

A noter, de nouveaux inhibiteurs du complément sont en cours de développement dans l'indication considérée. Par exemple, FABHALTA (iptacopan) a l'AMM aux Etats-Unis dans l'indication suivante : « *FABHALTA is indicated to reduce proteinuria in adults with primary immunoglobulin A nephropathy (IgAN) at risk of rapid disease progression, generally a urine protein-to-creatinine ratio (UPCR) $\geq$ 1.5 g/g (procédure d'approbation accélérée)*¹⁸. Les médicaments en cours d'essai clinique comprennent également des inhibiteurs sélectifs du récepteur A de l'endothéline, des inhibiteurs de la prolifération et de la différenciation des cellules B (ciblant APRIL et/ou BAFF)¹⁹.

➔ Traitements non-médicamenteux

Les mesures hygiéno-diététiques sont indispensables à la prise en charge, en termes de néphroprotection. Le traitement de suppléance rénale (dialyse, transplantation rénale) ne se situant pas au même niveau de la stratégie thérapeutique n'est pas considéré comme un CCP.

2.3 Couverture du besoin médical

Le besoin médical est donc actuellement partiellement couvert par les alternatives disponibles incluant traitement néphroprotecteur (dont mesures hygiéno-diététiques) : IEC ou ARA II +/- inhibiteurs du SGLT2 (dapagliflozine, empagliflozine) ; et traitement immunosuppresseur (corticothérapie systémique).

A noter, le sparsentan (FILSPARI), inhibiteur combiné des récepteurs de l'endothéline et de l'angiotensine II, n'est à ce jour pas commercialisé en France.

Néanmoins, il persiste un besoin médical à disposer de traitements efficaces sur la progression de la NlgA et la perte de fonction rénale associée, et bien tolérés.

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

L'évaluation de KINPEYGO (budésoude) repose une étude de phase III (NeflgArd, NCT03643965) comparative vs placebo, randomisée, en groupe parallèles, multicentrique, d'une durée de 24 mois, ayant pour objectifs d'évaluer l'efficacité, la sécurité et la tolérance du budésoude administré pendant 9 mois, chez 364 patients adultes ayant une NlgA primitive et recevant un traitement optimisé par bloqueurs du SRA.

A noter, la spécialité KINPEYGO a été développée sous le nom NEFECON, autre dénomination commerciale de la formulation à libération prolongée du budésoude.

¹⁸ [DailyMed - FABHALTA- iptacopan capsule](#)

¹⁹ ORPHANET Néphropathie à immunoglobuline A. Disponible en ligne : [Orphanet: Néphropathie à immunoglobuline A](#)

3.2 Synthèse des données d'efficacité : étude NeflgArd

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase III comparative, randomisée, multicentrique (131 centres, 20 pays), dont l'objectif était de démontrer la supériorité du budésônide par rapport au placebo sur la réduction de la protéinurie à 9 mois, et sur l'évolution du DFGe à 2 ans, chez des patients adultes atteints de NlgA après 9 mois de traitement.

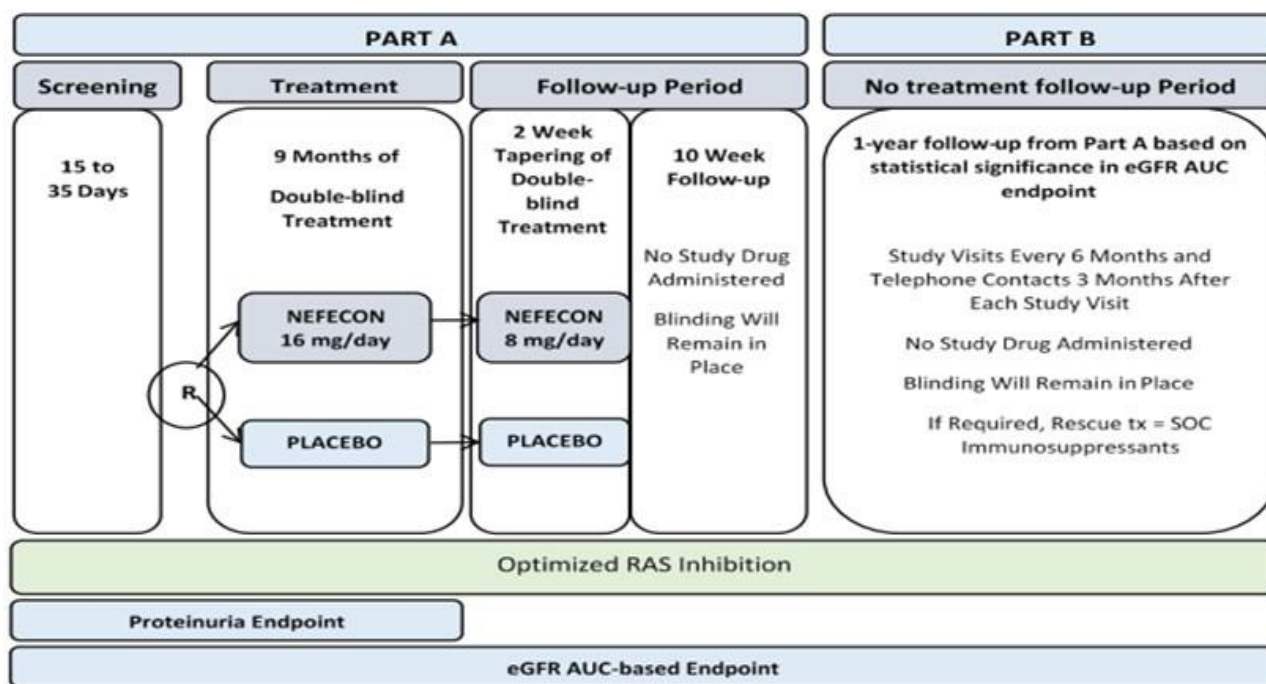
L'étude d'une durée de 2 ans en double aveugle a été conçue en 2 parties successives (Figure 2) :

- Partie A : une période de screening d'une durée maximale de 35 jours, une période de traitement de 9 mois et de suivi 3 mois supplémentaires incluant une décroissance progressive de la corticothérapie (2 semaines) et de suivi sans traitement (10 semaines) ;
- Partie B : une période d'extension sans traitement de 12 mois ($\pm$ 14 à 35 jours).

Après la randomisation, des visites ont été réalisées à J1, tous les 3 mois jusqu'à 12 mois, puis à 18 et 24 mois. Des entretiens additionnels par téléphone étaient programmés aux semaines 3, 6, 18, 30 et 42, au 15^{ème} et 21^{ème} mois.

L'étude a débuté le 05/09/2018 (1^{er} patient inclus). **La date d'extraction des données a eu lieu le 05 octobre 2020** lorsque les 201 premiers patients randomisés dans l'étude avaient complété leur visite de suivi à 9 mois (**analyse intermédiaire, partie A**), et le **06 février 2023** lorsque le dernier patient randomisé avait complété la visite de suivi à 24 mois (**analyse principale, partie B**).

Figure 2 : Schéma de l'étude NeflgArd (source : rapport public d'évaluation européen - EPAR)



AUC : aire sous la courbe ; eGFR : débit de filtration glomérulaire estimé ; R : randomisation ; RAS système rénine-angiotensine ; SOC : traitement standard ; tx : traitement

A noter, l'AMM initiale de 2022 (AMM conditionnelle) de KINPEYGO (budésônide) reposait sur l'analyse de la partie A de l'essai pivot NeflgArd, dont les résultats ont démontré l'efficacité de KINPEYGO (budésônide) en termes de réduction de la protéinurie chez les patients atteints de NlgA à haut risque de progression de la maladie. Compte tenu des données limitées de la partie A concernant l'efficacité et la sécurité de la spécialité, le CHMP a recommandé de restreindre la population de l'AMM aux patients ayant un RPCU $\geq$ 1,5 g/g, jusqu'à ce que des données supplémentaires soient disponibles. L'AMM était conditionnée à l'obtention de résultats confirmatoires,

à la demande du CHMP : « afin de confirmer l'efficacité et la sécurité du budésonide dans le traitement de la NIgA, et plus particulièrement d'évaluer les conséquences cliniques de la réduction de la protéinurie, mesurées par le débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe), le titulaire de l'AMM devra soumettre les résultats (incluant également un critère composite clinique et une analyse de sensibilité selon le traitement initial inhibiteur du SRA) de la Partie B de l'étude, qui consiste en une période de suivi observationnel de 15 mois suivant la fin de la période de traitement de 9 mois [...]»²⁰.

Critères de sélection

Les critères d'inclusion, similaires entre la partie A et B de l'essai, étaient les suivants :

- Patients adultes (≥ 18 ans) avec N-IgA confirmée histologiquement (biopsie rénale réalisée dans les 10 années précédant l'inclusion) ;
- Traitement stable par inhibiteurs du système rénine-angiotensine (IEC et/ou ARA II) à la dose maximale autorisée ou maximale tolérée conformément aux recommandations KDIGO 2012, pendant au moins 3 mois avant randomisation ;
- Protéinurie ≥ 1 g/jour ou RPCU $\geq 0,8$ g/g (≥ 90 mg/mmol), sur deux mesures consécutives (prélèvements urinaires sur 24 heures) espacées d'au moins deux semaines, et confirmée en laboratoire central ;
- DFGe (CKD-EPI) ≥ 35 mL/min/1,73 m² et ≤ 90 mL/min/1,73 m², et confirmé par le laboratoire central lors de la première ou troisième visite de l'étude.

Les principaux critères de non-inclusion (non-exhaustifs) étaient les suivants :

- une transplantation rénale ;
- des antécédents de maladies systémiques associées à des dépôts mésangiaux d'IgA (notamment purpura de *Henoch-Schönlein*, lupus érythémateux systémique, dermatite herpétiforme, spondylarthrite ankylosante), une cirrhose ;
- une autre glomérulopathie (incluant néphropathie diabétique), un syndrome néphrotique ;
- une infection aiguë, chronique ou latente (dont hépatite, infections urinaires chroniques, etc.) ;
- un diabète mal contrôlé (HbA1c > 8 % ou 64 mmol/mol) ; des antécédents cardiovasculaires incluant l'angor instable, l'insuffisance cardiaque congestive de classe III ou IV (NYHA), une arythmie cliniquement significative selon l'investigateur ; une pression artérielle systolique ≥ 140 mmHg ou diastolique ≥ 90 mmHg, évaluée par l'investigateur ;
- une ostéoporose à risque moyen ou élevé, selon les recommandations de l'*American College of Rheumatology* 2010 ; un antécédent de glaucome ou de cataracte non opérée ; un antécédent de cancer dans les 5 dernières années (à l'exception des carcinomes basocellulaires cutanés traités, des carcinomes épidermoïdes cutanés réséqués de manière curative, des polypes coliques ou d'un carcinome in situ du col de l'utérus) ;
- un traitement immunosuppresseur systémique dans les 12 mois précédant la randomisation, sauf glucocorticoïdes ; un traitement par glucocorticoïdes systémiques dans les 3 mois précédant la randomisation ; ou un traitement par glucocorticoïdes systémiques dans les 12 mois précédant la randomisation (sauf pour un maximum de trois périodes de 2 semaines avec une dose $\leq 0,5$ mg/kg/jour de prednisolone pour une indication non liée à la N-IgA) ; une administration d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 ;
- des troubles gastro-intestinaux susceptibles d'interférer les effets ou la libération du traitement (ulcère peptique, maladie inflammatoire chronique de l'intestin, diarrhée chronique) ; une

²⁰ Assessment report : Kinpeygo (Budesonide) Procedure. 30 May 2024; EMA/291571/2024 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Disponible en ligne : [Kinpeygo, INN - budesonide](#)

hypersensibilité connue au budésonide ou à l'un des composants ; des antécédents de réactions sévères aux stéroïdes, incluant des symptômes psychotiques ;

- la grossesse / allaitement.

Traitements reçus

Un total de 364 patients a été randomisé (ratio d'allocation 1 : 1) pour recevoir, pendant 9 mois :

- Groupe budésonide (n = 182) : 16 mg/jour en une prise (4 gélules de 4 mg de budésonide à libération modifiée), voie orale (posologie de l'AMM)
- Groupe placebo (n = 182) : 4 gélules en une prise, voie orale.

A l'issue des 9 mois de traitement, la dose du traitement était réduite à 2 gélules par jour pendant 2 semaines (décroissance progressive de la corticothérapie à 8 mg/jour pendant 2 semaines, ou placebo), jusqu'à l'arrêt du traitement. En cas d'événements indésirables cliniquement significatifs considérés comme liés au médicament selon l'investigateur, une réduction de la dose était possible, de 4 gélules par jour (budésonide 16 mg ou placebo) à 2 gélules par jour (budésonide 8 mg ou placebo). Elle ne pouvait pas être ré-augmentée à 4 gélules par jour.

Les patients devaient recevoir un traitement par inhibiteurs du SRA à dose stable, à la dose maximale autorisée ou tolérée, ≥ 3 mois avant la randomisation et tout au long de l'étude. Un traitement optimisé (contrôle de la pression artérielle, régime hyposodé) était poursuivi jusqu'à la fin de l'étude.

Le traitement de secours était défini comme tout traitement immunosuppresseur susceptible d'avoir un impact significatif sur l'efficacité, indiqué ou non dans le traitement de la NlgA. Les traitements immunosuppresseurs systémiques (dont glucocorticoïdes, sauf médications de secours) étaient interdits, à l'exception d'un maximum de 3 cures < 2 semaines de glucocorticoïdes ($\leq 0,5$ mg/kg/jour équivalent prednisolone) sur la période de 2 ans, pour des indications autres que la NlgA.

La randomisation (blocs de permutation de taille 4) a été stratifiée selon les critères suivants : protéinurie à l'inclusion (< 2 ou ≥ 2 g/24 h), DFGe à l'inclusion (< 60 ou ≥ 60 mL/min/1,73 m²), région géographique (Europe, Amérique du Nord, Amérique du Sud ou Asie-Pacifique).

Populations d'analyse

- Population de tolérance : ensemble des patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement à la date d'extraction des données du 5 octobre 2020 (partie A) et du 6 février 2023 (partie B) ;
- Population *Full Analysis Set* (FAS) de la partie A (FAS A) : 199 des 201 premiers patients randomisés ayant reçu ou non une dose de traitement (2 patients exclus de la Partie A et B, en raison d'une randomisation incorrecte) ;
- Population FAS de la partie B (FAS B) : ensemble des patients randomisés à la fin de l'inclusion (n = 364) (2 patients exclus (Partie A), et 29 patients recrutés en Chine après la fin du recrutement des 360 patients prévus exclus de l'analyse) ;
- Population *Per Protocol* (PP) : ensemble des patients de la population FAS sans déviation majeure au protocole.

Population de l'étude

➔ Partie A

A la date d'extraction des données, 306 patients avaient été randomisés et 294 patients traités dans 112 sites dans 20 pays. La population FAS de la Partie A comprenait 199 des 201 premiers patients

randomisés, âgés de 23 à 73 ans (médiane de 44 ans). La majorité était masculine (67,8 %) et caucasienne (85,9 %), 12,1 % étaient Asiatiques. Les caractéristiques de la maladie en termes de protéinurie et de DFG étaient similaires entre les deux groupes et reflétaient une population avec NlgA à haut risque de progression :

- RPCU médian 1,26 g/g (écart interquartile (IQR) 0,92 - 1,79), protéinurie ≥ 2 g/jour pour 60 % des patients.
- DFGe médian 55,3 mL/min/1,73 m² (IQR 45,5 - 68,1), 62,3 % des patients avaient un DFGe < 60 mL/min/m².

➔ Partie B

La population FAS de la partie B comprenait 364 patients, âgés de 20 à 73 ans (médiane 43 ans). La majorité était masculine (65,9 %) et caucasienne (75,5 %), et 22,5 % d'Asiatiques. Le temps médian entre le diagnostic de la NlgA et l'inclusion était de 2,5 années. Des traitements antérieurs par corticothérapie systémique ou autres immunosuppresseurs pour la NlgA ou pour d'autres indications étaient < 10 %. Les caractéristiques de la maladie étaient similaires entre les deux groupes :

- RCPU médian 1,26 g/g (IQR 0,89 - 1,75),
- Protéinurie médiane 2,2 g/24 h, protéinurie ≥ 2 g/24h pour 56,9 % des patients,
- DFGe médian 55,5 mL/min/1,73 m² (IQR 45,9 - 69,8), 59,9 % des patients avaient un DFG < 60 mL/min/1,73 m²,

La pression artérielle était contrôlée dans les 2 groupes. A noter une plus grande proportion de patients diabétiques (ou avec intolérance au glucose) dans le groupe budésone (46% vs 32%). L'usage d'un traitement inhibiteur du SRA (IEC ou ARAII) était de 98,4 %, 78,6% recevant ≥ 50 % de la dose maximale autorisée, 54,1 % recevant ≥ 80 % de la dose maximale autorisée. Les inhibiteurs SGLT2 ont été administrés chez 6,6 % des patients au cours de l'étude (12 patients dans chaque groupe).

Le taux global d'arrêts prématurés du traitement de l'étude (population FAS B) était de 23 patients (12,6 %) du groupe budésone et 15 patients (8,2 %) du groupe placebo, le plus souvent en raison d'événements indésirables : 14 patients (7,1 %) dans le groupe budésone et 4 patients (2,0 %) dans le groupe placebo. L'observance du traitement était importante dans les deux groupes (> 94 % des patients ayant pris au moins 80 % du nombre attendu de gélules). Dans la population FAS B, 161 patients (88,5 %) randomisés dans le groupe budésone et 165 patients (90,7 %) dans le groupe placebo ont terminé la période de suivi à long terme de la partie B. Au cours de l'étude, 20 patients (11,0 %) traités par budésone et 27 patients (14,8 %) traités par placebo ont reçu un traitement de secours pour la NlgA ou des médicaments immunosuppresseurs interdits pour des indications autres que la NlgA, et leurs données ont donc été exclues en partie ou en totalité des analyses d'efficacité pertinentes.

Critères de jugement

➔ Critère de jugement principal

- **Partie A** : Ratio du RPCU, basé sur les recueils d'urine sur 24h, à 9 mois par rapport à l'inclusion
- **Partie B** : Moyenne pondérée dans le temps du DFGe sur 2 ans définie par l'ASC du DFGe. Une analyse complémentaire de la pente du DFGe sur 2 ans (« *supportive endpoint* ») était préspecifiée dans le plan d'analyses statistiques et incluse dans la séquence hiérarchique.

→ Critères de jugement secondaires exploratoires

En l'absence de méthode de contrôle du risque alpha liée à la multiplicité des analyses, ces critères de jugement secondaires sont considérés exploratoires.

– Partie A :

- Ratio du DFG_e (CKD-EPI) à 9 et 12 mois par rapport à l'inclusion
- Ratio albumine/créatinine urinaire (RACU) à 9 mois par rapport à l'inclusion

– Partie B :

- Délai jusqu'à une réduction de 30 % du DFG_e (CKD-EPI) par rapport à la valeur à l'inclusion, confirmée par une seconde mesure espacée d'au moins 4 semaines
- Délai entre la 1^{ère} dose du traitement à l'étude et l'administration d'un traitement de secours
- Ratio du RPCU, RACU et DFG_e (CKD-EPI) par rapport à l'inclusion, à différents points temporels entre 12 et 24 mois (inclus), suivant la 1^{ère} dose du traitement à l'étude
- Proportion de patients sans microhématurie à au moins 2 des visites suivantes : 12, 18 et 24 mois suivant la 1^{ère} dose du traitement à l'étude
- Proportion de patients ayant reçu un traitement de secours
- Évaluation de la qualité de vie selon le questionnaire *Short Form 36* (SF-36)²¹ à 9 et 24 mois

Méthode d'analyse des résultats et de gestion du risque alpha global

Évaluation du critère de jugement principal de la partie A : le ratio logarithmique du RPCU était analysé en utilisant un modèle mixte pour mesures répétées (MMRM) sur la population FAS A et intégrant les données du RPCU à 3, 6, 9 et 12 mois. La valeur à l'inclusion du RPCU a été incluse comme covariable et a été calculée comme la moyenne géométrique des 2 mesures du RPCU pré-randomisation, avec une transformation logarithmique avant son intégration au modèle d'analyse. Les données impactées par l'administration d'un traitement de secours étaient considérées comme des données manquantes et exclues de l'analyse du critère de jugement principal.

Évaluation du critère de jugement principal de la partie B : il s'agit de la moyenne pondérée dans le temps des mesures du DFG_e (CKD-EPI) enregistrées sur 2 ans, où un poids, proportionnel au temps écoulé depuis la précédente mesure, était alloué à chaque évaluation. Les données impactées par l'administration d'un traitement de secours (incluant dialyse ou transplantation rénale) étaient exclues des analyses principales d'efficacité de la partie B, afin de pouvoir estimer l'effet intrinsèque du budésonide, indépendamment des effets propres de ces traitements.

Évaluation de l'analyse complémentaire hiérarchisée de la partie B : une analyse complémentaire de la pente du DFG_e sur 2 ans était réalisée en utilisant un modèle à coefficients aléatoires. Il s'agissait d'un MMRM permettant de réaliser l'analyse en tenant compte de la variabilité de la pente du DFG_e entre les patients. L'analyse avait été effectuée en utilisant toutes les données enregistrées jusqu'à la visite des 24 mois, en excluant les données affectées par un traitement de secours.

À la demande du CHMP, des analyses (post hoc) MMRM utilisant toutes les données disponibles ont été réalisées, indépendamment de l'utilisation d'un traitement de secours (stratégie *treatment policy*), ainsi que des analyses MMRM utilisant des techniques d'imputation pour traiter les données

²¹ Le SF-36 (Short Form-36 Health Survey) est un questionnaire standardisé évaluant la qualité de vie liée à la santé. Il mesure l'impact de la maladie et des traitements sur le bien-être des patients à travers 8 domaines : fonction physique, limitations dues à l'état physique, douleur corporelle, perception de la santé générale, vitalité, fonctionnement social, limitations émotionnelles et santé mentale. Chaque domaine est noté de 0 à 100, un score élevé indiquant une meilleure qualité de vie. Il permet de calculer deux scores globaux : composante physique (PCS) et composante mentale (MCS).

manquantes non aléatoires. Ces analyses ont été considérées par l'EMA comme les plus appropriées pour estimer la taille de l'effet à 24 mois.

Evaluation du critère de jugement secondaire de la partie B : délai jusqu'à réduction de 30 % du DFGe : pour éviter un biais lié aux censures informatives, si un patient décédait de cause rénale (déterminée par une revue médicale en aveugle), ou avait un traitement de suppléance rénale (dialyse ≥ 1 mois, transplantation rénale), ou une insuffisance rénale définie par un DFG < 15 mL/min/1,73 m² maintenu ≥ 1 mois avant la réduction de 30 %, il devait être inclus dans l'analyse comme ayant eu un événement clinique à ce moment-là. Pour estimer l'effet du budésônide en l'absence de traitement de secours, il était prévu d'utiliser un modèle de pondération inverse sur la probabilité de censure (*Inverse Probability of Censoring Weights – IPCW*). Un modèle de Cox pondéré a été appliqué.

Gestion de la multiplicité du risque : séquence hiérarchique des parties A et B

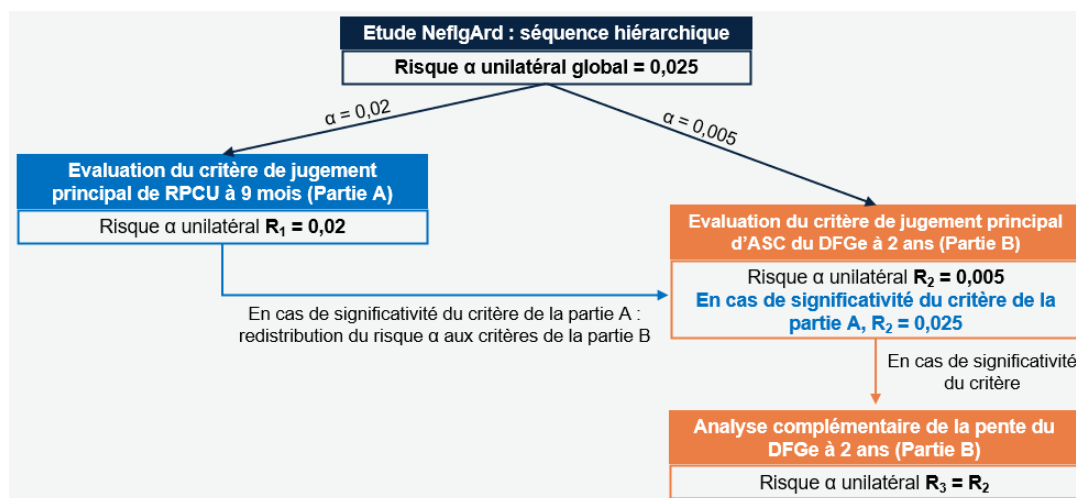
Une approche hiérarchique séquentielle était appliquée afin de contrôler le risque α global unilatéral à 2,5 % sur les parties A et B de l'étude. Les critères de jugement principaux du RPCU à 9 mois (partie A) et de l'ASC du DFGe sur 2 ans (partie B) étaient testés séquentiellement (Figure 3).

Le risque α était réparti entre les critères de jugement principaux des parties A et B : un risque α unilatéral de 2 % était alloué au critère de jugement principal de la partie A (RPCU à 9 mois) et un risque alpha unilatéral de 0,5 % était alloué au critère de jugement principal de la partie B (ASC du DFGe à 2 ans). En cas de significativité du critère précédent de la hiérarchie, le risque alpha était redistribué au critère suivant :

- En cas de significativité (p-value unilatérale $\leq 0,02$) du critère de jugement principal de la partie A (RPCU à 9 mois), le critère principal de la partie B, l'ASC du DFGe sur 2 ans, était testé avec un niveau de significativité unilatéral de 0,025 ;
- En cas d'absence de significativité (p-value unilatérale $> 0,02$) du critère de jugement principal de la partie A (RPCU à 9 mois), le critère principal de la partie B, l'ASC du DFGe sur 2 ans, était testé avec un niveau de significativité unilatéral de 0,005.

Par ailleurs, l'analyse complémentaire de la pente du DFG sur 2 ans était incluse dans la séquence hiérarchique. En cas de significativité du critère de jugement principal de la partie B (ASC du DFGe à 2 ans), la pente du DFGe sur 2 ans était testée au même niveau de significativité que celui appliqué au critère principal de la partie B.

Figure 3 : Séquence hiérarchique de l'essai NeflgArd, réallocation du risque alpha global (fournie par la laboratoire)



Principaux amendements

Au protocole (non exhaustifs)

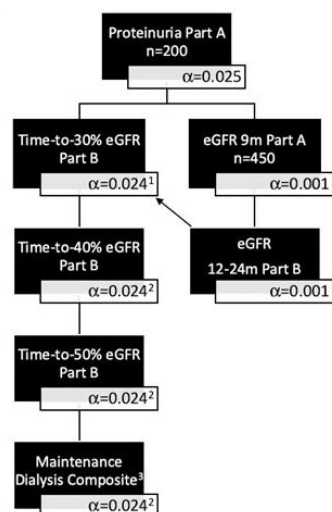
- 19 décembre 2019 (version 3.0)
 - Précision de l'objectif principal de la partie B qui était d'évaluer l'effet du traitement Nefecon (budésoude) 16 mg administré au cours de la partie A sur les conséquences cliniques de la réduction de la protéinurie, mesurées par l'évolution du DFGe sur 2 ans, par rapport au placebo et modification du critère de jugement principal de la partie B (ASC du DFGe)
 - Durée maximale de l'étude 26,5 mois (versus 6 ans initialement).
- 28 avril 2020 (version 4.0)
 - Ajout de la possibilité pour les patients d'être traités pendant une durée allant jusqu'à 10 mois en raison de la pandémie de COVID-19.

Au plan d'analyse statistique (SAP)

Les versions successives du SAP (v2.0, v3.0, v4.0 et v5.0) ont été révisées à la demande des Autorités, en particulier pour clarifier la prise en compte des événements intercurrents, préciser les analyses de pente sur deux ans et réorganiser la stratégie hiérarchique. Le SAP v4.0 marque une inflexion méthodologique majeure en recentrant la séquence confirmatoire sur des critères continus (RPCU à 9 mois et ASC du DFGe sur 2 ans), avec disparition des critères de réduction de 30 %, 40 % et 50 % du DFGe de la séquence hiérarchique de contrôle du risque alpha. Le SAP final (v5.0) complète cette réorientation en introduisant la pente du DFGe à 2 ans comme troisième niveau potentiel dans la hiérarchie confirmatoire tandis que les analyses de temps jusqu'à événement sont reléguées au rang de critères secondaires exploratoires. Cela conduit à un relâchement du risque alpha pour la mesure de la fonction rénale (0,02) comparativement à celui de la version 1.2 (0,0001).

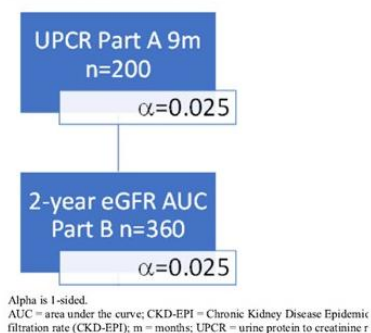
Les critères non-inclus dans la version définitive 5.0 doivent donc être considérés comme exploratoires, incluant le critère composite associant réduction de 30 % du DFGe (confirmée par deux valeurs espacées d'au moins quatre semaines) ou insuffisance rénale terminale confirmée (définie par une dialyse d'au moins un mois, une transplantation rénale, un DFGe inférieur à 15 mL/min/1,73 m² maintenu pendant au moins un mois, ou un décès imputable à une cause rénale) (Figure 4).

Figure 4 : Amendements, versions successives du SAP



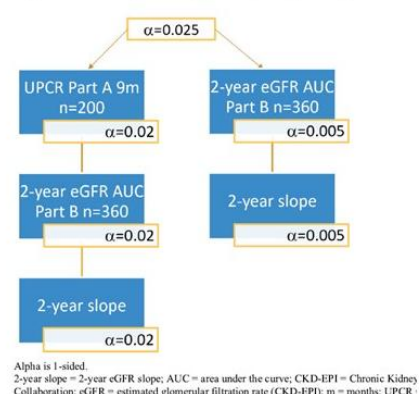
Version number 1.2 date 16 March 2018

Figure 2. Summary of the Hypothesis Testing Strategy



Version number 4.0 28 April 2020

Figure 2. Summary of the Hypothesis Testing Strategy



Version number 5.0 14 January 2021

Résultats sur le critère de jugement principal

→ Partie A :

Ratio du RPCU à 9 mois par rapport à l'inclusion (1^{er} critère de la séquence hiérarchisée)

L'analyse pour la partie A de l'étude repose sur les données de 97 patients dans le groupe budésonide et 102 patients dans le groupe placebo à la suite des 9 mois de traitement.

Budésonide a démontré sa supériorité par rapport au placebo sur la réduction du RPCU à 9 mois de traitement : 31 % vs 5 % : $\Delta = 27\%$, IC96% [12 % ; 39 %], $p = 0,0003$.

Les résultats d'analyse en sous-groupes prévue au protocole selon les critères de stratification ont été cohérents avec ceux présentés dans la population globale. Les tests d'interaction ($p > 0,05$ pour tous les sous-groupes) n'ont révélé aucun effet différentiel du traitement sur le RPCU à 9 mois, quelle que soit la caractéristique considérée. Les résultats des analyses de sensibilité réalisées sur le ratio du RPCU à 9 mois par rapport à l'inclusion étaient cohérents avec ceux de l'analyse principale.

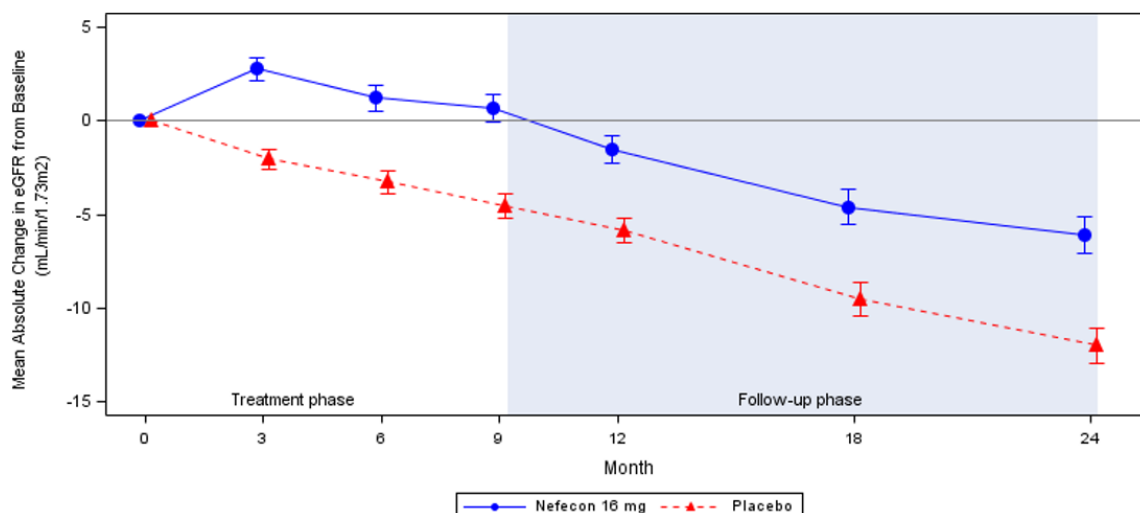
→ Partie B :

L'analyse pour la partie B de l'étude repose sur les données de 182 patients dans chaque groupe budésonide et placebo au terme de 2 ans dont 9 mois de traitement puis 15 mois de suivi observationnel.

Moyenne pondérée dans le temps du DFGe sur 2 ans (2^{ème} critère de la séquence hiérarchisée)

Budésonide a démontré sa supériorité par rapport au placebo sur la moyenne pondérée dans le temps du DFGe (ml/min/1,73 m²) sur 2 ans (9 mois de traitement puis 15 mois de suivi) : -2,47, IC95% [-3,88 ; -1,02] dans le groupe budésonide vs -7,52, IC95% [-8,83 ; -6,18] dans le groupe placebo : $\Delta = 5,05$ ml/min/1,73 m², IC95% [3,24 ; 7,38], $p < 0,0001$ (Figure 5).

Figure 5 : Variation absolue moyenne du DFGe par rapport à l'inclusion – Population FAS B - Source : Figure 8 p.104 du CSR de la partie B de l'étude NeflgArd

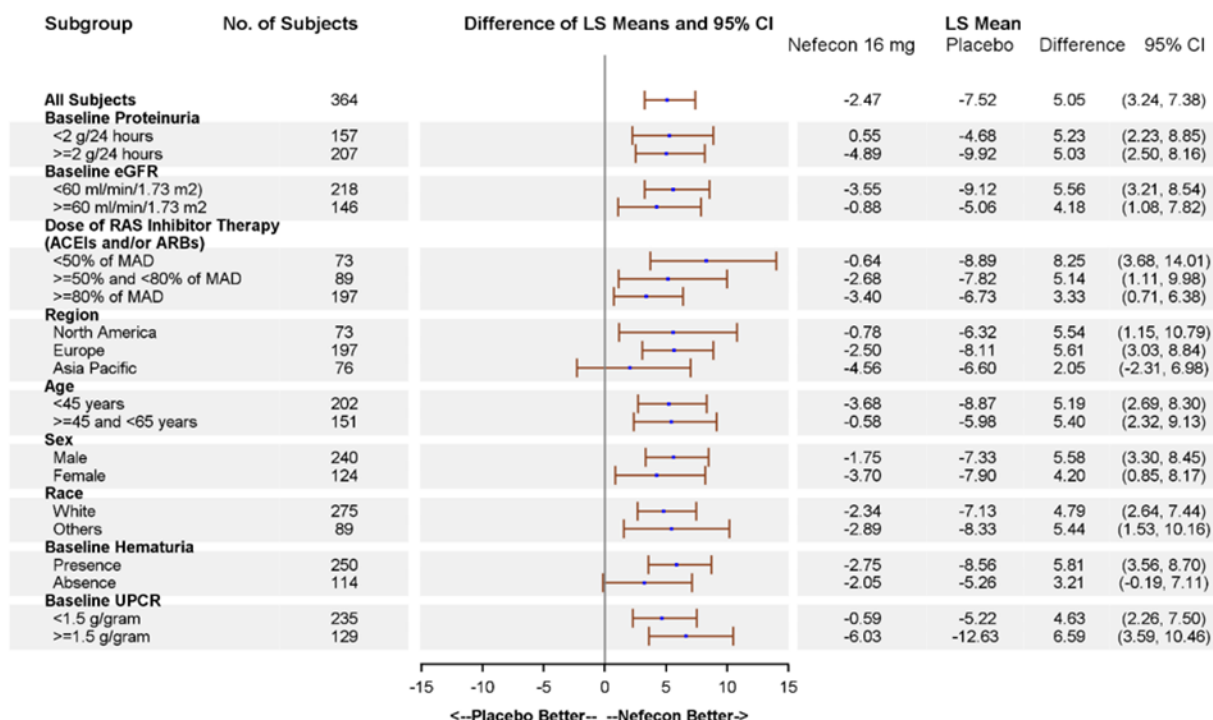


Les résultats des analyses de sensibilité ont été cohérents avec ceux de l'analyse principale, suggérant que les résultats n'ont pas été affectés par les données manquantes, les déviations au protocole ou l'utilisation de traitements de secours.

Les résultats d'analyses en sous-groupes prévues au protocole selon les critères de stratification ont été cohérents avec ceux présentés sur la population globale. Les tests d'interaction ($p > 0,1$ pour tous les sous-groupes) n'ont révélé aucun effet différentiel du traitement sur la moyenne pondérée dans le

temps du DFGe sur 2 ans (Figure 6). A noter que des sous-groupes selon le RPCU <1,5 g/gramme ou > 1,5 g/gramme à l'inclusion, prédéfinis pour la Partie A, ont été ajoutés à l'*addendum* du SAP.

Figure 6 : Analyse en sous-groupes : moyenne pondérée dans le temps du DFG sur 2 ans (mL/min/1,73 m²) à l'aide d'une régression robuste – population FAS B - Source : Figure 11 p.112 du CSR de la partie B de l'étude NeflgArd



ACEI = IEC ; ARB = ARA ; CI = intervalle de confiance ; CKD-EPI = Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration ; eGFR = DFGe ; FAS = Full Analysis Set ; LS = moindres carrés ; MAD = dose maximale autorisée ; RAS = système rénine-angiotensine ; RPCU = rapport protéines / créatinine urinaire.

Pente du DFGe sur 2 ans (3ème critère de la séquence hiérarchisée)

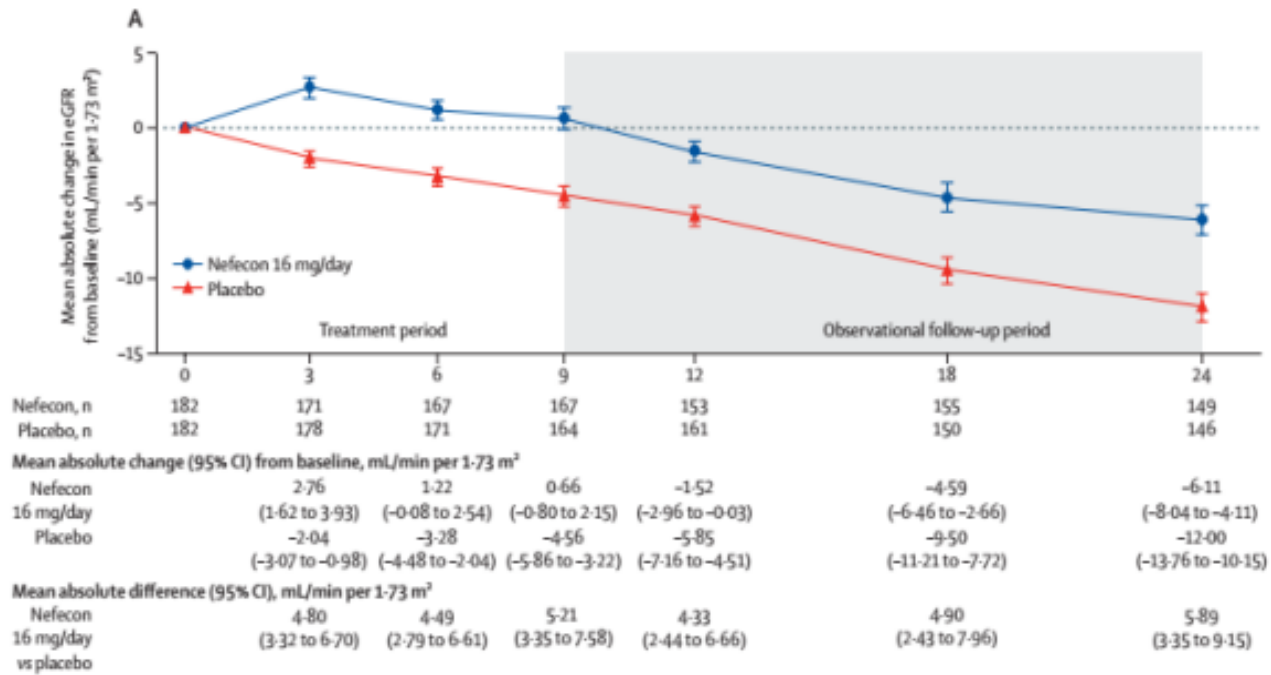
La pente totale du DFGe à 2 ans a été de -3,55 mL/min/1,73 m²/an, IC95% [-4,48 ; -2,62] dans le groupe budésonide vs -5,37 mL/min/1,73 m²/an, IC95% [-6,30 ; -4,43] dans le groupe placebo, soit une différence statistiquement significative de 1,82 mL/min/1,73 m²/an, IC95% [0,50 ; 3,13], p = 0,0035 en faveur du budésonide.

Les résultats d'analyses en sous-groupes prévues au protocole selon les critères de stratification ont été cohérents avec ceux présentés dans la population globale.

L'analyse de la pente totale du DFG sur 2 ans a utilisé un modèle mixte, et a été planifiée avant la levée d'aveugle de la Partie A, alors qu'aucune augmentation initiale (aiguë) du DFGe n'était attendue. Or une augmentation du DFGe sur les 3 premiers mois de traitement a été observée dans le groupe budésonide dans l'analyse de la Partie A, devant intervenir dans l'interprétation des résultats. Deux méthodes d'analyse supplémentaires ont été définies dans le SAP, version 2.0, avant la levée d'aveugle de la Partie B, pour une évaluation plus précise de la pente totale du DFGe sur 2 ans en présence d'un effet aigu :

- Une analyse de la variation du DFGe à 2 ans par rapport à la valeur initiale (régression robuste). **Au terme des 2 ans**, la réduction de DFGe par rapport à l'inclusion a été de -6,11 mL/min/1,73m² (-8,04 à -4,11) dans le groupe budésonide versus -12,00 mL/min/1,73m² (-13,76 à -10,15) dans le groupe placebo. **Ceci correspond à une différence de la pente de DFGe de 5,89 mL/min/1,73m², IC95% [3,35 - 9,15], p < 0,0001, en faveur de budésonide.** (Figure 7).

Figure 7 : Variation du DFGe (mL/min/1,73 m²) à 2 ans par rapport à la valeur initiale (régression robuste)²²



- Un modèle mixte avec splines. Dans cette analyse, le DFGe a été modélisé simultanément et séparément sur les phases aiguë (de la valeur initiale à 3 mois) et chronique (à partir de 3 mois), puis combiné pour fournir une estimation de la pente totale globale. Le « nœud », c'est-à-dire le point où la pente change de la phase aiguë à la phase chronique, a été fixé à 3 mois afin de coïncider avec la première visite d'évaluation et le point où la direction de la pente avait été observée comme changeant dans l'analyse de la Partie A.

Si la différence de pente aiguë (avant 3 mois, reflétant la réponse initiale) entre budésonide et placebo était significative, la pente chronique (correspondant à la période stabilisée) ne l'était pas. L'analyse a estimé l'amélioration de la pente totale du DFGe sur 2 ans, en l'absence de traitement de secours, à 2,78 mL/min/1,73 m² par an (IC 95 % : 1,39 à 4,17) avec budésonide par rapport au placebo (p < 0,0001) (Tableau 1). **Après l'effet aigu du budésonide, le bénéfice du traitement sur le DFGe par rapport au placebo a été maintenu jusqu'à 2 ans.**

A noter, lorsque les données observées après l'utilisation d'un traitement de secours ont été inclus, les résultats ont été similaires.

Tableau 1 : Pente aiguë, chronique et totale du DFGe, modèle mixte avec splines (issu du CSR, Tableau 29, p.127)

Modèle mixte avec splines	Différence entre nefecon 16 mg et placebo (mL/min/1,73 m ² /an) (IC 95 %) ; p unilatéral			Pente totale du DFGe sur 2 ans (mL/min/1,73 m ² par an) (IC 95 %)	
	Pente aiguë	Pente chronique	Pente totale sur 2 ans	nefecon 16 mg (n=182)	placebo (n=182)
Données après traitement de secours exclues	17,05 (10,35 à 23,75) p < 0,0001	0,74 (-0,84 à 2,33) p = 0,1790	2,78 (1,39 à 4,17) p < 0,0001	-2,65 (-3,59 à -1,72)	-5,44 (-6,50 à -4,37)

²² Lafayette R, Kristensen J, Stone A, et al. Efficacy and safety of a targeted-release formulation of budesonide in patients with primary IgA nephropathy (NeflgArd): 2-year results from a randomised phase 3 trial. Lancet 2023; 402: 859–70.

Analyses exploratoires post-hoc à la demande du CHMP : variation moyenne du DFGe à 24 mois par rapport à la valeur initiale

A la demande du CHMP, le titulaire d'AMM a fourni des analyses supplémentaires pour estimer la taille de l'effet résiduel à 24 mois. Un **MMRM** a été utilisé afin d'évaluer la différence de variation moyenne du DFGe par rapport à la valeur initiale entre le médicament étudié et le placebo dans la population FAS. L'estimation a été réalisée en utilisant différentes stratégies pour gérer les événements intercurrents, y compris l'utilisation d'un traitement de secours :

- Première stratégie : approche « *treatment policy* », utilisant toutes les données observées, sans pondération différentielle, indépendamment des événements intercurrents.
- Deuxième stratégie : approche hypothétique, utilisant des méthodes d'imputation pour remplacer les valeurs manquantes dues aux événements intercurrents.

Les méthodes d'imputation utilisées étaient « *copy reference* » (CR) et « *jump to reference* » (J2R).

Les résultats ont été cohérents avec ceux des analyses pré-spécifiées (Tableau 2).

Tableau 2 : Variation moyenne du DFGe à 24 mois par rapport à la valeur initiale, indépendamment des médicaments de secours, dialyse ou transplantation (MMRM), (issu de l'EPAR)

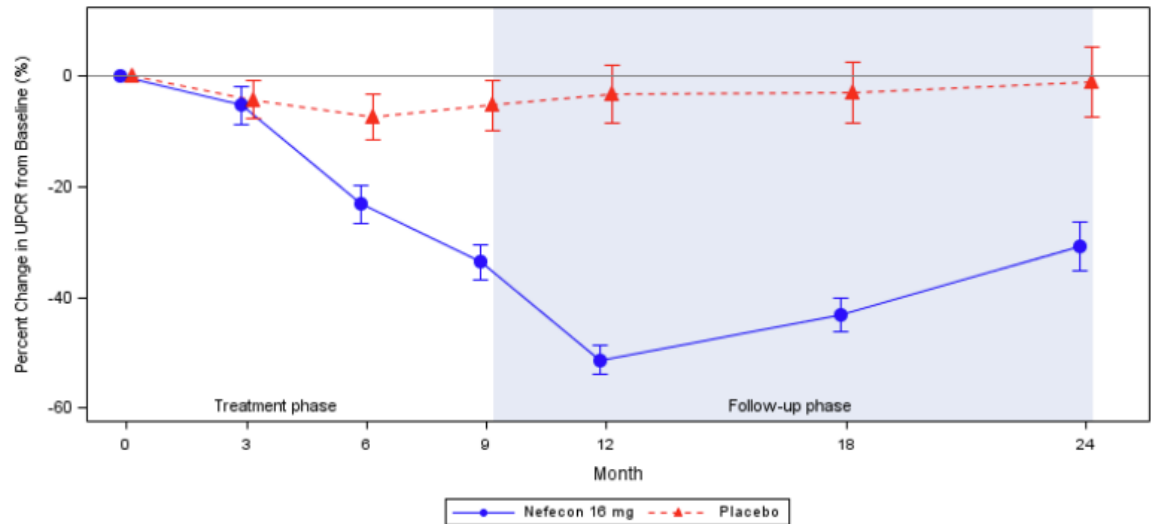
Analyse MMRM	Effet du traitement nefecon 16 mg versus placebo sur la variation du DFGe à 24 mois (IC 95%) (mL/min/1,73m ²) ; p unilatéral	Variation moyenne du DFGe à 24 mois par rapport à la valeur initiale (IC 95%) (mL/min/1,73m ²)	
		nefecon 16 mg (n=182)	placebo (n=182)
1 ^{ère} stratégie approche « <i>treatment policy</i> »	6,00 (2,76 à 10,08) p = 0,0002	-7,50 (-9,91 à -4,97) (n=161)	-13,50 (-15,60 à -11,29) (n=165)
2 ^{ème} stratégie imputation « <i>copy reference</i> »	5,91 (2,58 à 10,10) p = 0,0003	-7,73 (-10,19 à -5,13) (n=182)	-13,63 (-15,78 à -11,37) (n=182)
2 ^{ème} stratégie imputation « <i>jump to reference</i> »	5,71 (2,42 à 9,86) p = 0,0004	-8,03 (-10,51 à -5,41) (n=182)	-13,74 (-15,92 à -11,45) (n=182)

Résultats sur les critères de jugement secondaire (exploratoires)

En l'absence de contrôle du risque alpha global, ces critères de jugement sont exploratoires. Seuls les critères les plus pertinents cliniquement sont décrits dans cet avis. A titre informatif :

- Délai de réduction de 30 % du DFGe (CKD-EPI) par rapport à la valeur à l'inclusion : le délai avant une réduction confirmée de 30 % du DFGe a été prolongé dans le groupe budésonide par rapport au groupe placebo : HR = 0,45, IC95% [0,26 - 0,75] ; 11,5 % des patients du groupe budésonide vs 21,4% des patients du groupe placebo ont eu une réduction confirmée du DFGe de 30 %.
- Proportion de patients ayant reçu un traitement de secours : Quinze patients (8,2 %) traités par budésonide et vingt patients (11,0 %) traités par placebo ont reçu un traitement de secours au cours de l'étude de deux ans ;
- Ratio des valeurs de RPCU par rapport à l'inclusion, à différents points temporels entre 12 et 24 mois (inclus), suivant la 1^{ère} dose du traitement à l'étude : le budésonide a été supérieur au placebo sur la baisse du RPCU, à 9, 12 et 24 mois, suivant la 1^{ère} dose du traitement à l'étude (Figure 8). Cette réduction a été plus marquée à 12 mois avec un ratio de 50 % ; IC95% [42% - 57%]. La réduction en pourcentage du RPCU à 2 ans dans le groupe budésonide par rapport au placebo était similaire à celle observée à la fin de la période de traitement de 9 mois (Ratio des moyennes géométriques ajustées correspondant à une réduction en pourcentage de 30 %, IC95% [20 - 39] à 9 mois et de 30 %, IC95% [16 - 41] à 24 mois.

Figure 8 : Ratio des valeurs de RPCU (g/g) par rapport à l'inclusion – Partie B FAS, CSR



Note: Estimated mean percentage change $\pm$ standard error was estimated from MMRM analysis of log-transformed post-baseline to baseline ratios at 3, 6, 9, 12, 18, and 24 months.
Data included at baseline and 24 months are the log of the geometric mean of the 2 replicate values recorded at each time point, respectively.
FAS = Full Analysis Set; MMRM = Mixed-Effects Model for Repeated Measures; UPCR = urine protein to creatinine ratio.
Source: Post-text Figure 14.2.2.4.3

Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans l'étude NeflgArd à l'aide du questionnaire *Short Form 36* (SF-36). Compte tenu du caractère exploratoire de cette analyse, aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats.

3.3 Profil de tolérance

3.3.1 Données issues du RCP

Les effets indésirables (EI) les plus fréquemment rapportés dans l'essai clinique de phase 3 NeflgArd ont été l'acné (environ 10 % des patients), les œdèmes périphériques, l'œdème du visage, l'augmentation du poids et l'hyperleucocytose (environ 5 % des patients pour chacun). « Ces effets étaient principalement de gravité légère ou modérée et réversibles, ce qui reflète la faible exposition systémique au budésonide après administration orale. »

Les EI rapportés dans l'étude clinique pivot de phase 3 et selon les données post-marketing sont présentés dans le tableau 3. Les effets indésirables rapportés sont listés selon la fréquence suivante : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$) ; très rare ($< 1/10\,000$).

Tableau 3 : Effets indésirables par fréquence et par classe de systèmes d'organes

Classification MedDRA par classe d'organe	Fréquence	Réaction
Affections hématologiques et du système lymphatique	Fréquentes	Augmentation du nombre de globules blancs
	Fréquentes	Augmentation du nombre de neutrophiles
Affections endocriniennes	Fréquentes	Cushingoïdes
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Très fréquentes	Hypokaliémie
	Fréquents	Diabète sucré*

Affections oculaires	Rares	Vision, floue
Affections vasculaires	Fréquentes	Hypertension
Affections gastro-intestinales	Fréquentes	Dyspepsie
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Très fréquentes	Réactions cutanées (acné, dermatite)
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	Fréquentes	Spasmes musculaires
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquentes	Œdème périphérique
	Fréquentes	Œdème du visage
	Fréquentes	Prise de poids

*Tous les patients avec diabète *de novo* diagnostiqué pendant ou après le traitement par Kinpeygo avaient, avant le début du traitement, une glycémie à jeun et un taux de HbA1c en faveur d'un pré-diabète (HbA1c $\geq$ 5,7 % ou glycémie à jeun $\geq$ 100 mg/dl)

D'après le RCP, des effets potentiels de classe, avec EI typiques des glucocorticoïdes systémiques peuvent survenir, notamment : syndrome cushingoïde, augmentation de la pression artérielle, risque accru d'infections, retard de cicatrisation des plaies, diminution de la tolérance au glucose, rétention sodée avec formation d'œdèmes, faiblesse musculaire, ostéoporose, glaucome, troubles mentaux, ulcère peptique, risque accru de thrombose. « Ces effets indésirables dépendent de la dose, de la durée du traitement, de la prise concomitante et antérieure de glucocorticoïdes, et de la sensibilité individuelle. Tous ces effets indésirables n'ont pas été observés dans le programme d'études cliniques de Kinpeygo. »

Les mises en garde spéciales et précaution d'emploi rapportées dans le RCP concernant notamment :

- l'hypercorticisme et suppression de l'axe surrénalien ;
- l'insuffisance hépatique modérée ou sévère : « risque accru d'hypercorticisme et de suppression de l'axe surrénalien en raison d'une exposition systémique accrue au budésonide par voie orale », justifiant d'une surveillance (classe B de Child-Pugh) et d'une contre-indication au budésonide en cas d'insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh) ;
- les symptômes du sevrage des stéroïdes en relais d'une corticothérapie systémique (suppression aiguë de l'axe surrénalien, hypertension intracrânienne bénigne, etc.) ;
- le risque infectieux (notamment l'exposition aux maladies virales (varicelle, rougeole) et la prophylaxie associée, et toute infection active ou latente) ;
- certaines maladies (infections, hypertension artérielle, diabète, ostéoporose, ulcère peptique, glaucome ou cataracte, prédisposition familiale au diabète ou glaucome, ou toute affection pour laquelle l'utilisation de glucocorticoïdes peut être associée à un risque accru d'effets indésirables, cortico-induits) ;
- des troubles visuels favorisés par la prise de glucocorticoïdes systémiques et topiques ;
- un traitement concomitant par des inhibiteurs puissants du CYP3A4 y compris les produits contenant du kétoconazole et du cobicistat, jus de pamplemousse (augmentation du risque d'EI systémiques attribuables au budésonide) ;
- l'interprétation d'un test de stimulation de l'ACTH ;
- la teneur en saccharose de la spécialité.

Parmi les interactions médicamenteuses, « le budésonide est métabolisé par le CYP3A4. [...] Des interactions cliniquement pertinentes avec les inhibiteurs puissants du CYP3A, tels que le kétoconazole, l'itraconazole, le ritonavir, l'indinavir, le saquinavir, l'érythromycine, la ciclosporine et le jus de pamplemousse, sont à prévoir et peuvent augmenter les concentrations systémiques de budésonide. Un traitement concomitant par des inducteurs du CYP3A4 tels que la carbamazépine peut réduire

l'exposition systémique au budésonide. Compte tenu de sa faible affinité pour le CYP3A4 et la P-gp, ainsi que de sa formulation, de ses caractéristiques pharmacocinétiques et de sa faible exposition systémique, il est peu probable que Kinpeygo affecte l'exposition systémique d'autres médicaments. [...] La pharmacocinétique du budésonide n'a pas été évaluée en association avec des inhibiteurs de la pompe à protons [...]. » Les autres interactions à prendre en considération selon le RCP sont liées à la réduction possible de la kaliémie sous budésonide (association avec un médicament dont les effets pharmacologiques peuvent être potentialisés par un faible taux de potassium sérique, notamment les glucosides cardiaques, ou association notamment avec des diurétiques hypokaliémiants).

Parmi les populations particulières, l'expérience de l'utilisation de Kinpeygo chez les personnes âgées est limitée. Cependant, d'après les données cliniques disponibles, l'efficacité et la sécurité de Kinpeygo devraient être similaires à celles des autres groupes d'âge étudiés. La sécurité et l'efficacité chez les patients présentant une insuffisance hépatique n'ont pas été étudiées, Kinpeygo est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh). La pharmacocinétique du budésonide ne devrait pas être modifiée chez les patients présentant une insuffisance rénale. **En population pédiatrique, chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans, aucune donnée n'est disponible.**

3.3.2 Données issues des études cliniques

Dans l'ensemble de la population d'analyse (*Safety Analysis Set*, 389 patients), l'exposition médiane globale a été de 287 jours (9,4 mois) et la durée médiane du traitement avant décroissance de la posologie a été de 273 jours (9 mois) ; **173 (88,7 %) patients du groupe budésonide ont rapporté 895 événements indésirables émergents sous traitement (TEAE), et 140 (72,2 %) patients du groupe placebo ont rapporté 534 TEAE pendant le traitement.** La majorité des TEAE étaient d'intensité légère ou modérée. Pendant le traitement, **9 (4,6 %) patients du groupe budésonide ont présenté 12 TEAE sévères, et 4 (2,1 %) patients du groupe placebo ont présenté 5 TEAE sévères.** Les événements indésirables considérés comme potentiellement liés au traitement étaient plus fréquents dans le groupe budésonide : 109 (55,9 %) vs 39 (20,1 %) patients dans le groupe placebo.

Les TEAE les plus fréquemment rapportés avec une incidence > 5 % dans le groupe budésonide par rapport au groupe placebo sont décrits dans le RCP (œdèmes périphériques, hypertension artérielle, spasmes musculaires, acné, œdème du visage et augmentation des leucocytes). Ils étaient généralement d'intensité légère ou modérée et réversibles.

Un décès a été rapporté pendant le traitement par budésonide (une infection à coronavirus fatale considérée comme non liée au traitement de l'étude). **Le nombre de patients rapportant des événements indésirables graves émergents sous traitement était de 18 (9,2 %) avec budésonide versus 9 (4,6 %) avec placebo.** Ils ont été considérés possiblement liés au traitement par l'investigateur pour 4 (2,1 %) patients dans chaque groupe. Les TEAE graves suivants ont chacun été rapportés par 2 (1,0 %) patients dans le groupe budésonide : insuffisance rénale, infection à coronavirus, pneumopathie, hypertension artérielle et embolie pulmonaire.

Pendant le traitement, 9 (4,6 %) patients du groupe budésonide et 2 (1,0 %) patients du groupe placebo ont rapporté un événement indésirable d'intérêt particulier :

- diabète sucré de novo (4), infections sévères nécessitant une hospitalisation (3) (2 infections à coronavirus et 1 pneumopathie), cataracte (1), gastrite hémorragique (1), dans le groupe budésonide ;
- 1 infection sévère nécessitant une hospitalisation (colite à *Campylobacter*) et 1 fracture fémorale dans le groupe placebo.

Dix-sept (8,7 %) patients du groupe budésonide et 3 (1,5 %) patients du groupe placebo ont interrompu le traitement de l'étude en raison d'un TEAE. Les TEAE ayant conduit à une interruption chez > 1 patient étaient : œdème périphérique (3 patients traités par budésonide), alopecie, dysgueusie, céphalée et hypertension artérielle (2 patients traités par budésonide pour chaque).

Pendant les 15 mois de suivi observationnel, l'incidence globale des TEAE était similaire dans les deux groupes : 138 patients (72,6 %) du budésonide ont rapporté 453 TEAE, et 134 patients (70,9 %) du groupe placebo ont rapporté 485 TEAE.

La majorité des TEAE étaient d'intensité légère ou modérée. Dix-sept patients (8,9 %) du groupe budésonide ont présenté 21 TEAE sévères, et 9 patients (4,8 %) du groupe placebo ont présenté 17 TEAE sévères. Un décès a été rapporté pendant le suivi (en raison d'une hémorragie cérébrale, environ 10,5 mois après la dernière dose de budésonide), considéré comme non lié au traitement de l'étude. Le nombre de patients rapportant des TEAE graves était de 16 (8,4 %) dans le groupe budésonide, vs 20 (10,6 %) sous placebo ; 1 (0,5%) dans chaque groupe était considéré possiblement lié au traitement.

Huit (4,2 %) patients du groupe budésonide et 4 (2,1 %) patients du groupe placebo ont rapporté un nouvel EI d'intérêt particulier :

- fracture (3 événements), infections sévères (2) justifiant une hospitalisation (arthrite bactérienne et infection des voies respiratoires), diabète de novo (1), cataracte (1) et ostéonécrose (relation temporelle avec l'administration de prednisolone orale 258 jours après l'arrêt du traitement de l'étude) (1) dans le groupe budésonide ;
- fracture (2) et diabète de novo (2) dans le groupe placebo.

Il n'y a eu pas eu d'observation cliniquement pertinente concernant les paramètres biochimiques ou hématologiques, à l'exception de l'excrétion urinaire de cortisol sur 24 heures, qui a diminué pendant le traitement par budésonide avec une réversibilité observée à 3 mois, et de l'HbA1c où une augmentation réversible par rapport à la valeur initiale a été observée chez les patients traités par budésonide diabétiques ou avec prédiabète à l'inclusion. Les modifications mineures éventuelles de la pression artérielle ou du poids observées pendant le traitement étaient généralement réversibles dans les trois mois suivant l'arrêt du traitement.

3.3.3 Données issues du PGR

Le résumé des risques du PGR de KINPEYGO (budésonide) (version 2.1, 20 septembre 2024) est présenté dans le tableau 4.

Tableau 4 : Résumé des risques du PGR de KINPEYGO (budésonide)

Risques importants identifiés	Aucun
Risques importants potentiels	Aucun
Informations manquantes	Utilisation au cours de la grossesse et de l'allaitement

Le plan de pharmacovigilance ne requiert pas d'études complémentaires. Outre les mesures de routine de minimisation du risque, le PGR n'inclue pas de mesures additionnelles de minimisation du risque. Les activités de pharmacovigilance de routine au-delà du signalement des événements indésirables et de la détection des signaux comportent un questionnaire ciblé pour le suivi des grossesses / allaitement et une revue cumulative des cas rapportés d'utilisation de KINPEYGO pendant la grossesse et l'allaitement, incluse dans le PSUR.

3.3.4 Données issues du PSUR

Le dernier PSUR (n°6) fourni par le laboratoire couvre la période du 15/12/2024 au 14/06/2025.

L'exposition internationale cumulée au KINPEYGO selon les données disponibles, à partir du PSUR n°1 (15/07/2022), est de 322 193 patient-jours, soit 882 patients-années. La spécialité a obtenu une autorisation de mise sur le marché dans 30 pays et est commercialisée dans 10 pays.

Après interrogation du laboratoire, à l'issue de la procédure PSUSA EMEA/H/C/PSUSA/00011007/202306 pour le budésone, il a été demandé au titulaire d'AMM d'inclure « le diabète et l'hyperglycémie » (risque important identifié) et « les événements thromboemboliques » (risque potentiel important) dans la liste des *safety concerns* du PSUR (bien que non identifiés dans le PGR).

Sur la période considérée, aucune nouvelle information pertinente n'a été identifiée concernant les risques importants identifiés ou potentiels ni les informations manquantes. Aucune donnée majeure concernant le profil global de sécurité établi ni nouveau bénéfice pertinent n'ont été identifiés. Aucune action n'a été prise ou proposée pour des raisons de sécurité.

3.4 Synthèse des données d'utilisation

Sans objet.

3.5 Modification du parcours de soins

Sans objet.

3.6 Programme d'études

Selon les informations transmises par le laboratoire :

→ Dans l'indication évaluée (uniquement chez l'adulte)

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité prévue des données
Efficacy and Safety in Patients With Primary IgA Nephropathy Who Have Completed Study Nef-301 (Nefigard-OLE) (NCT04541043) *	Etude d'extension multicentrique de phase IIIb, en ouvert, monobras, dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance du traitement par NEFECON chez les patients ayant terminé l'étude de phase III Nef-301 et poursuivant un traitement par inhibiteur du SRAA à dose stable (IEC et/ou ARA II) : nouvelle cure de 9 mois de NEFECON chez les patients déjà traités, ou 1 ^{ère} cure de 9 mois chez les patients du groupe placebo.	2025
Efficacy and Safety of Extended TARPEYO Treatment Beyond 9 Months in Adult Patients With Primary IgA Nephropathy (NefXtend) (NCT06712407)	Etude de phase IV, multicentrique, en ouvert dont l'objectif est d'évaluer l'efficacité et la tolérance d'un traitement prolongé par TARPEYO (capsules de budésone à libération retardée) durant 15 mois supplémentaires, chez des patients adultes atteints de NlgA traités 9 mois par TARPEYO 16 mg une fois par jour.	2026
Replication of the NeflgArd Trial of Effectiveness and Safety of a Targeted-release Formulation (TRF) of Budesonide in Patients With	Etude observationnelle rétrospective d'utilisation en pratique clinique courante, dont l'objectif est d'évaluer l'efficacité et la tolérance du TRF-budésone dans le traitement de la NlgA chez des patients adultes Chinois.	2024

Primary IgA Nephropathy (NCT06589752) **		
A Multicenter Open Label Prospective Study on Early Initiation of Targeted-release Formulation of Budesonide in Patients With Primary IgA Nephropathy (NCT06676007)	Etude observationnelle, prospective, multicentrique en ouvert, dont l'objectif est d'évaluer l'efficacité et la tolérance de l'initiation précoce des gélules entérosolubles de budésonide dans le traitement de la NIgA chez des patients adultes.	2026

* A noter, l'étude Nefigard-OLE (NCT04541043) d'extension de l'étude NeflgArd, a été réalisée, en ouvert, monobras, dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance du traitement par budésonide chez les patients ayant terminé l'étude de phase III et poursuivant un traitement par inhibiteur du SRAA à dose stable : nouvelle cure de 9 mois de budésonide chez les patients déjà traités, ou 1^{ère} cure de 9 mois chez les patients naïfs du groupe placebo. Des données intermédiaires de tolérance ont été fournies dans le cadre de la demande d'AMM. A ce titre, l'EPAR précise que « *Re-treatment might be needed at least for some patients, and assessment to determine a most appropriate re-treatment strategy is warranted. An ongoing open-label extension study for patients who have completed Nef-301 and have proteinuria levels that meet the same inclusion criteria as Nef-301 will provide valuable additional information on a repeated treatment cycle. Upon availability section 4.2. of the SmPC might need to be updated* ». Toutefois, le RCP en vigueur précise que « **la sécurité et l'efficacité du traitement par des cures ultérieures de Kinpeygo n'ont pas été établies** ».

** Résultats de l'étude (NCT06589752) non disponibles. Il convient de noter que cette étude présente un faible niveau de preuve, en raison de la nature rétrospective de la collecte des données, de données issues d'une cohorte Chinoise, avec une faible transposabilité des résultats à la population française.

4. Discussion

KINPEYGO (budésonide) est indiqué dans le « traitement des adultes atteints de néphropathie à immunoglobulines A (IgA) primitive (NIgA) avec protéinurie $\geq 1,0$ g/jour (ou rapport protéines/créatinine urinaire $\geq 0,8$ g/gramme) ». Il s'agit d'une formulation orale de budésonide à libération entérale. Le mécanisme d'action supposé ciblerait la physiopathologie de la maladie, en réduisant la production des IgA1 pathogènes galactose-déficientes.

KINPEYGO (budésonide) a démontré sa supériorité par rapport au placebo dans un essai randomisé, en double aveugle (NeflgArd) conduit chez 364 patients atteints de NIgA à risque de progression vers l'insuffisance rénale chronique terminale, traités par inhibiteurs du SRA (98,4 % des patients sous IEC ou ARAII, 78,6% recevant ≥ 50 % de la dose maximale autorisée, 54,1 % recevant ≥ 80 % de la dose maximale autorisée), **au terme de 2 ans dont 9 mois de traitement et 15 mois de suivi observationnel**, sur :

- **le pourcentage de réduction du RPCU à 9 mois de traitement : 31 % vs 5 % : $\Delta = 27$ %, IC96% [12 ; 39], $p = 0,0003$** (1^{er} critère de la séquence hiérarchisée). A titre exploratoire, l'effet a été maximal à 12 mois, jusqu'à 50 %, IC95% [42 - 57], et le pourcentage de réduction a été de 30 %, IC95% [16 - 41] à 24 mois ;
- **la réduction de la moyenne pondérée dans le temps du DFGe (ml/min/1,73 m²) sur 2 ans : -2,47, IC95% [-3,88 ; -1,02] vs -7,52, IC95% [-8,83 ; -6,18] : $\Delta = 5,05$ mL/min/1,73 m², IC95% [3,24 ; 7,38], $p < 0,0001$** (2^{ème} critère de la séquence hiérarchisée) ;
- **la pente totale du DFGe (ml/min/1,73 m²) à 2 ans : -3,55, IC95% [-4,48 ; -2,62] vs -5,37, IC95% [-6,30 ; -4,43] : $\Delta = 1,82$ mL/min/1,73 m²/an, IC95% [0,50 ; 3,13], $p = 0,0035$** (3^{ème} critère de la séquence hiérarchisée).

Les résultats d'analyses en sous-groupes prévues au protocole selon les critères de stratification cliniquement pertinents (protéinurie à l'inclusion < 2 ou ≥ 2 g/24 h, DFGe à l'inclusion < 60 ou ≥ 60 mL/min/1,73 m², région géographique) ont été cohérents avec l'analyse principale.

Le laboratoire a conduit de nombreuses analyses de sensibilité sur l'effet du budésonide sur la fonction rénale, notamment à la demande de l'EMA pour pallier les préoccupations méthodologiques identifiées concernant l'analyse principale (définition du critère d'évaluation, gestion des événements intercurrents et pondération des observations). Ces analyses rapportent des mesures d'effet du traitement (*estimates*) différents du même phénomène : l'effet du traitement sur l'évolution du DFGe. Les approches se regroupent en deux catégories : la première résume le DFGe sur 2 ans par une moyenne pondérée, la seconde modélise la pente du DFGe, soit comme une pente unique, soit comme deux segments (aigu puis chronique), soit encore via des modèles mixtes permettant une variabilité interindividuelle. Les écarts entre estimations et valeurs de p proviennent principalement de la manière dont chaque modèle résume la trajectoire rénale (moyenne pondérée, pente globale, pentes segmentées) et de la gestion des données après médication de secours. Les valeurs p rapportées sont globalement faibles, traduisant une cohérence du signal statistique.

Une analyse MMRM **post-hoc** utilisant une stratégie « *treatment policy* » pour les événements intercurrents a été réalisée à la demande de l'EMA, pour estimer la taille de l'effet restant au point temporel de 24 mois. Cette estimation représente l'effet clinique pertinent tel que requis par l'EMA, car elle quantifie la fonction rénale finale plutôt qu'une pente ou une moyenne temporelle. Le modèle utilise toutes les observations sans pondération différentielle, et inclut également les données après traitements de secours. Un bénéfice du traitement sur le DFGe de 6,00 mL/min/1,73 m², IC95 % [2,76 ; 10,08] au terme des 2 ans de l'étude a été suggéré en faveur du budésonide (variation moyenne par rapport à la valeur initiale : -7,50 mL/min/1,73 m² ; IC 95 % [-9,91 ; -4,97] pour le budésonide et -13,05 mL/min/1,73 m² ; IC 95 % [-15,60 ; -11,29] pour le placebo. L'analyse est post-hoc, mais les résultats restent toutefois cohérents avec ceux des analyses préspecifiées.

Néanmoins, la portée de ces résultats est limitée par les points suivants :

- **un effet bénéfique seulement transitoire du budésonide, constituant une limite de cette intervention thérapeutique**, compte-tenu :
 - de l'augmentation progressive suggérée **du débit de protéinurie** après 12 mois (résultats exploratoires),
 - d'un gain sur le **DFGe** obtenu essentiellement au cours des 3 premiers mois de traitement :
 - la différence de pente aiguë (reflétant la réponse initiale) entre budésonide et placebo a été significative : $\Delta=17,05$, IC 95 % [10,35 ; 23,75] ; $p < 0,0001$, mais les pentes chroniques sont non significativement différentes : $\Delta= 0,74$, IC 95 % [-0,84 ; 2,33] ; $p = 0,1790$ (analyse supplémentaire de la pente du DFGe sur 2 ans, modèle mixte avec splines),
 - après l'effet initial du budésonide, la différence d'effet sur le DFGe par rapport au placebo a été maintenu jusqu'à 2 ans, cependant le déclin du DFG se poursuit de manière superposable à la progression de l'insuffisance rénale dans le groupe placebo (pentes chroniques évoluant de manière parallèle) suggérant l'absence de stabilisation de la fonction rénale ;
- **une quantité d'effet importante sur la protéinurie versus placebo, mais relative** au regard de la sévérité de la protéinurie à l'inclusion (RPCU médian à l'inclusion 1,26 g/g) ;
- **l'absence de comparaison versus CCP**, en particulier la corticothérapie systémique ;
- **l'absence de données spécifiques d'interaction ou de co-administration avec les iSGLT2**, les gliflozines constituant une option thérapeutique pertinente à visée néphroprotectrice. Les inhibiteurs SGLT2 ont été administrés chez 6,6 % des patients (développement concomitant).

Mais également par :

- **l'absence de multiplicité contrôlée pour les analyses secondaires, dont la qualité de vie,** traitées comme exploratoires ;
- un critère composite associant réduction de 30 % du DFGe ou insuffisance rénale terminale confirmée (définie par une dialyse $\geq$ un mois, une transplantation rénale, un DFGe < 15 mL/min/1,73 m² maintenu $\geq$ un mois, ou un décès imputable à une cause rénale) présenté dans la publication de l'étude²² **considéré comme exploratoire. Il n'est pas inclus dans la version définitive 5.0 du SAP (amendement) et ne figure pas comme un test confirmatoire présélectionné dans la séquence de contrôle du risque alpha ;**
- **une durée de suivi limitée à 2 ans,** justifiant des données à plus long terme.

En l'absence de donnée disponible, les résultats ne sont pas extrapolables :

- **chez les patients transplantés rénaux, en cas de syndrome néphrotique associé, GNRP, grossesse et dans la population pédiatrique** (critères de non-inclusion) ;
- **en cas d'insuffisance rénale au diagnostic plus avancée (DFGe < 35 mL/min/1,73 m²).**

Il convient de noter que **de nombreux facteurs de risque de décompensation de pathologies sous-jacentes induite par la corticothérapie** (cf. ci-dessous) étaient des critères de non-inclusion dans l'étude.

A noter également, la progression de l'insuffisance rénale observée dans l'étude reflète une évolution relativement rapide de la maladie, indiquant que la population d'analyse présente un risque élevé de progression de la néphropathie ce qui limite la transposabilité des résultats chez les patients ayant une néphropathie plus stable.

Concernant la tolérance, les effets indésirables étaient globalement deux fois plus fréquents dans le groupe budésonide, principalement légers et modérés et le plus souvent réversibles à l'arrêt du traitement. **Ces effets sont essentiellement cortico-induits, liés à une biodisponibilité systémique non nulle du budésonide.** Ces effets indésirables semblent moins importants que ceux observés avec une corticothérapie standard (traitement par méthylprednisolone évalué dans l'essai TESTING²³), mais aucune donnée comparative ne permet d'évaluer le profil de tolérance du budésonide versus la corticothérapie systémique dans cette indication. Il faut noter que **les critères de non-inclusion dans l'essai NeflgArd étaient nombreux, et les comorbidités pour lesquelles l'utilisation de glucocorticoïdes pouvait être associée à un risque accru d'effets indésirables, cortico-induits, étaient globalement des critères de non-inclusion** (antécédents d'hypertension artérielle, diabète non équilibré, certaines comorbidités cardiovasculaires, risque infectieux et néoplasique, ostéoporose, etc.). Bien que non identifiés dans le PGR, selon le rapport d'évaluation du PRAC²⁴ pour le budésonide, il a été demandé au titulaire d'AMM d'inclure « le diabète et l'hyperglycémie » (risque important identifié) et « les événements thromboemboliques » (risque potentiel important) dans la liste des *safety concerns* du PSUR. **Les données de tolérance justifient un suivi métabolique, dont un contrôle de la glycémie (notamment en cas de pré-diabète), ainsi qu'une prise en compte et surveillance d'autres complications éventuelles de la corticothérapie.**

²³ 2 Lv J, Wong MG, Hladunewich MA, 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):

²⁴ issu de la procédure PSUSA EMEA/H/C/PSUSA/00011007/ 202306

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance et limites en termes de transposabilité des résultats, l'impact supplémentaire sur la morbi-mortalité ou sur la qualité de vie n'est à ce jour pas démontré.

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que dans le périmètre de l'évaluation :

5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

→ Dans le périmètre du remboursement :

KINPEYGO (budésonide) est un traitement de 1^{ère} intention des patients adultes atteints de néphropathie à immunoglobuline A (NlgA) primitive avec protéinurie $\geq 1,0$ g/jour (ou rapport protéines/créatinine urinaire $\geq 0,8$ g/gramme), après optimisation du traitement associé par IEC ou ARA II.

On ne dispose pas, à ce jour, de données comparatives permettant de situer la place du budésonide par rapport à une immunosuppression par corticothérapie systémique, ni de données spécifiques de co-administration ou d'interaction avec les inhibiteurs du SGLT-2 (développement concomitant du budésonide dans cette indication et des gliflozines en traitement de la maladie rénale chronique).

Les résultats de l'essai NeflgArd ne sont pas extrapolables en cas notamment d'insuffisance rénale plus avancée au diagnostic (DFGe < 35 mL/min/1,73 m²). Il n'y a pas de donnée clinique chez les patients transplantés rénaux. De nombreux facteurs de risque de décompensation cortico-induite de pathologies sous-jacentes étaient des critères de non-inclusion dans l'étude, rendant compte de mises en garde et précautions d'emploi en rapport avec l'instauration d'une corticothérapie. A noter également que la progression de l'insuffisance rénale observée dans l'étude reflète une évolution relativement rapide de la maladie, indiquant que la population d'analyse présente un risque élevé de progression de la néphropathie, qui limite la transposabilité des résultats chez les patients ayant une néphropathie plus stable.

Les effets systémiques du budésonide sont supposés moindres qu'avec une corticothérapie systémique (important effet de premier passage hépatique, libération retardée et prolongée dans l'iléon), sans démonstration d'une supériorité du budésonide en matière de tolérance en l'absence de comparaison directe. Des effets indésirables cortico-induits ont été rapportés (biodisponibilité non nulle), justifiant notamment un suivi métabolique, dont un contrôle glycémique, ainsi qu'une prise en compte et surveillance d'autres complications éventuelles de la corticothérapie.

→ Dans le périmètre inclus dans l'AMM mais non retenu pour le remboursement :

En l'absence de données, KINPEYGO (budésonide) n'a pas de place dans les autres situations cliniques couvertes par l'indication de l'AMM.

5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu

Compte tenu de la prise en charge actuelle (paragraphe 2.2) et de la place du médicament dans la stratégie thérapeutique (paragraphe 5.1), les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) dans le périmètre retenu sont les comparateurs cliniquement pertinents cités dans le paragraphe 2.2.

5.3 Service Médical Rendu

- La néphropathie à immunoglobuline A primitive (NlgA) est une maladie chronique grave en raison de la perte progressive de la fonction rénale, pouvant, à terme, évoluer vers l'insuffisance rénale terminale avec indication à un traitement de suppléance rénale, dialyse et/ou transplantation rénale.
- Il s'agit d'un médicament à visée préventive de la progression de la NlgA et de ses complications.
- Le rapport efficacité/effets indésirables est important uniquement dans le traitement des patients adultes atteints de NlgA primitive avec protéinurie $\geq 1,0$ g/jour (ou RPCU $\geq 0,8$ g/g) après optimisation du traitement associé par IEC ou ARA II. Le rapport efficacité/effets indésirables est non établi dans les autres situations de l'AMM, en l'absence de donnée.
- Il s'agit d'un traitement de 1^{ère} intention après optimisation d'un traitement standard associé par IEC ou ARA II, chez les patients adultes atteints de NlgA primitive avec une protéinurie $\geq 1,0$ g/j (ou un RPCU $\geq 0,8$ g/g), au regard des thérapies disponibles (cf. 5.1).

→ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie et de sa rareté (maladie orpheline, bien que la 1^{ère} cause de glomérulonéphrite primitive),
- du besoin médical partiellement couvert,
- de l'absence de réponse au besoin identifié compte tenu :
 - de l'absence d'impact supplémentaire démontré sur la morbi-mortalité et/ou sur la qualité de vie,
 - de l'absence d'impact supplémentaire démontré sur l'organisation des soins, le parcours de soin et/ou de vie pour le patient ou son entourage,

KINPEYGO (budésotide) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par KINPEYGO 4 mg (budésotide), gélule à libération modifiée, est :

- important uniquement dans le traitement des patients adultes atteints de néphropathie à immunoglobuline A primitive avec protéinurie $\geq 1,0$ g/jour (ou rapport protéines/créatinine urinaire $\geq 0,8$ g/gramme), après optimisation du traitement associé par IEC ou ARA II,
- insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale au regard des alternatives disponibles dans les autres situations de l'AMM.

La Commission donne un avis :

- favorable à l'inscription de KINPEYGO 4 mg (budésotide), gélule à libération modifiée, sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et/ou sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités uniquement dans le périmètre retenu et aux posologies de l'AMM,
- défavorable à l'inscription de KINPEYGO 4 mg (budésotide), gélule à libération modifiée, sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et/ou sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans les autres situations couvertes par l'indication AMM.

- **Taux de remboursement proposé pour l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux : 65 %**

5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte-tenu :

- du besoin médical partiellement couvert chez les patients atteints de néphropathie à IgA primitive avec protéinurie $\geq 1,0$ g/jour (ou rapport protéines/créatinine urinaire $\geq 0,8$ g/gramme), après optimisation du traitement associé par IEC ou ARA II ;
- des résultats de l'essai de phase III NeflgArd, randomisé, en double aveugle, conduit chez des patients avec NlgA primitive à risque de progression vers l'insuffisance rénale chronique terminale, traités par inhibiteurs du système rénine-angiotensine, ayant démontré la supériorité du budésonide par rapport au placebo :
 - sur la réduction du rapport protéines/créatinine urinaire à 9 mois de traitement,
 - sur le gain du DFG_e, obtenu essentiellement au cours des 3 premiers mois de traitement, maintenu au terme de 2 ans (9 mois de traitement et 15 mois de suivi observationnel) ;

Mais au regard :

- de l'absence de réponse clinique durable en termes de stabilisation du DFG_e, le déclin du DFG_e se poursuivant de manière superposable à la progression de l'insuffisance rénale dans le groupe placebo après l'effet initial du budésonide ;
- de l'absence de multiplicité contrôlée pour les analyses secondaires, dont la qualité de vie, considérées comme exploratoires ;
- d'un critère composite associant réduction de 30 % du DFG_e ou insuffisance rénale terminale confirmée (définie par une dialyse ≥ 1 mois, une transplantation rénale, un DFG_e < 15 mL/min/1,73 m² maintenu ≥ 1 mois, ou un décès imputable à une cause rénale) devant être considéré comme exploratoire (non inclus dans la version définitive du plan d'analyses statistiques et ne figurant pas comme un test confirmatoire préspecifié dans la séquence de contrôle du risque alpha) ;
- de l'absence de données comparatives versus comparateurs cliniquement pertinents, notamment corticothérapie systémique ;
- de l'absence de donnée spécifique de co-administration ou d'interaction avec les gliflozines, en raison d'un développement concomitant des gliflozines dans la maladie rénale chronique ;
- de l'absence de donnée comparative robuste permettant d'estimer la différence de toxicité cortico-induite entre le budésonide et la corticothérapie systémique dans cette indication ;
- d'une durée de suivi limitée à 2 ans, rendant compte d'une incertitude des données d'efficacité et de tolérance à long terme ;

la Commission considère que KINPEYGO 4 mg (budésonide), gélule à libération modifiée, apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) en association à un traitement optimisé par IEC ou ARA II, versus un traitement optimisé par IEC ou ARA II seul.

Dans les autres situations de l'AMM : sans objet.

5.5 Population cible

La population cible de KINPEYGO (budésoude) correspond aux patients adultes atteints de NlgA primitive avec protéinurie $\geq 1,0$ g/jour (ou RPCU $\geq 0,8$ g/gramme).

En France, des données de 2023 issues d'une étude observationnelle rétrospective réalisée sur la base de données EGB (Echantillon Général des Bénéficiaires) a permis d'estimer le nombre de patients ayant une maladie rénale chronique et non dialysés à près de 470 000 patients.²⁵

Parmi ces patients, les données du registre CKD-REIN permettent d'estimer à 3,8 % la proportion de patients atteints de néphropathie à immunoglobuline A (données non publiées), soit 17 860 patients en France.

D'après le registre RaDaR (*National Registry of Rare Kidney Diseases*) au Royaume-Uni²⁶, près de 50 % des patients atteints de néphropathie à IgA auraient un RPCU $\geq 0,88$ g/gramme (~ 1 g/jour), ce qui correspondrait à 8 930 patients en France.

La population cible est estimée à environ 8 930 patients.

5.6 Demande de données

La Commission demande à être destinataire des variations d'AMM et données cliniques associées.

Pour rappel, conformément au guide de soumission d'une demande auprès de la CT²⁷, « lorsqu'une modification significative intervient dans les données sur lesquelles a été fondée l'inscription, l'industriel est tenu d'en informer les ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale et la HAS. À cette occasion, il doit fournir les informations nécessaires à l'appréciation, par la Commission de la transparence, des conditions d'inscription ou de maintien de l'inscription du médicament sur les listes. L'absence d'information ou de transmission des données peut entraîner la radiation des produits concernés. » (article R.163-12 du CSS)

5.7 Autres recommandations de la Commission

→ Conditionnements

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

→ Recommandations particulières au vu des exigences de qualité et de sécurité des soins liées au médicament

Conformément au RCP, la Commission rappelle que la prescription initiale est restreinte à certains spécialistes (néphrologues, internistes).

²⁵ Dardim K, Fernandes J, Panes A et al. Incidence, prevalence, and treatment of anemia of non-dialysis-dependent chronic kidney disease: A retrospective database study in France. PLoS ONE 2023;18:e0287859.

²⁶ Pitcher D, Braddon F, Hendry B et al. Long-Term Outcomes in IgA Nephropathy. Clin J Am Soc Nephrol, 2023;18:727-738.

²⁷ Guide de soumission d'une demande auprès de la Commission de la Transparence ; disponible en ligne : [Soumission d'une demande auprès de la Commission de la Transparence](#)