

## Décision n°2024.0128/DC/SEM du 2 mai 2024 du collège de la Haute Autorité de santé portant autorisation d'accès précoce de la spécialité FABHALTA (iptacopan)

Le collège de la Haute Autorité de santé ayant valablement délibéré en sa séance du 2 mai 2024.

Vu le code de la sécurité sociale, notamment ses articles L. 161-37 et R. 161-78-1 et suivants ;  
Vu le code de la santé publique, notamment ses articles L. 5121-12 et R. 5121-68 et suivants ;  
Vu le règlement intérieur du collège ;  
Vu le règlement intérieur de la commission de la transparence ;  
Vu la demande d'autorisation d'accès précoce présentée par le laboratoire NOVARTIS PHARMA SAS pour la spécialité **FABHALTA (iptacopan)**, reçue le 16 janvier 2024 ;  
Vu la demande d'autorisation de mise sur le marché déposée par le demandeur ;  
Vu la notification de la HAS indiquant les éléments manquants adressée le 26 janvier 2024 au demandeur ;  
Vu les éléments reçus le 30 janvier 2024 ;  
Vu l'accusé d'enregistrement de demande complète notifié le 12 février 2024 au demandeur ;  
Vu la demande d'informations complémentaires adressée par la HAS le 28 février 2024 au demandeur ;  
Vu les informations complémentaires reçues le 1<sup>er</sup> mars 2024 ;  
Vu la notification de la HAS indiquant la prorogation du délai d'instruction de la demande d'autorisation d'accès précoce, adressée le 28 février 2024 au demandeur ;  
Vu l'avis de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) du 19 avril 2024 ;  
Vu l'avis de la commission de la transparence du 24 avril 2024 ;

DÉCIDE :

### Article 1<sup>er</sup>

La demande d'autorisation d'accès précoce susvisée concerne le médicament **FABHALTA (iptacopan)**, dans l'indication « Traitement de l'hémoglobinurie paroxystique nocturne chez les patients adultes anémiques (Hb < 10 g/dL) après un traitement par un inhibiteur du complément C5 ».

Le laboratoire NOVARTIS PHARMA SAS a déposé une demande d'autorisation de mise sur le marché dans cette indication.

L'ANSM a conclu que l'efficacité et la sécurité de ce médicament dans l'indication « en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN) et présentant une anémie hémolytique (Hb < 10g/dL) après un traitement par inhibiteur du complément C5 », étaient fortement présumées.

Par ailleurs, la commission de la transparence (CT) a considéré que :

- L'indication visée dans la demande constitue une maladie grave, rare et invalidante dès lors qu'il s'agit d'une maladie orpheline dont la prévalence est estimée à 1 pour 70 000 habitants en Europe. Les patients atteints d'HPN ont un risque d'évolution clonale médullaire avec une incidence cumulative de leucémies aiguës myéloblastiques et de syndromes myélodysplasiques évaluée à 10% à 15 ans (mais qui peuvent survenir précocement au cours du temps). L'évolution de la maladie est variable et engage le pronostic vital par ses complications : événements thromboemboliques, infections, insuffisance rénale et médullaire. L'HPN est associée à des symptômes chroniques pouvant entraîner une perte de qualité de vie, incluant une fatigue chronique accompagnée de céphalées et de dyspnée, des troubles digestifs, et une dysphagie.

- Il n'existe pas de traitement approprié malgré l'existence de ASPAVELI (pegcetacoplan), seule spécialité actuellement recommandée, disponible, et prise en charge dans le cadre du droit commun au même niveau de la prise en charge que FABHALTA (iptacopan). En effet, ASPAVELI (pegcetacoplan) n'est pas considérée comme un traitement approprié dans la mesure où cette spécialité s'administre en perfusion sous-cutanée deux fois par semaine avec la possibilité d'une administration à domicile et d'auto-administration et se conserve au réfrigérateur, alors que FABHALTA (iptacopan) s'administre par voie orale en deux prises par jour et ne requiert pas de précaution particulière de conservation. Bien que cela ne soit pas démontré à ce jour faute de données, FABHALTA (iptacopan) pourrait ainsi permettre une simplification du parcours de soins et une amélioration de la qualité de vie des patients en comparaison à ASPAVELI (pegcetacoplan). Les données d'efficacité et de tolérance dont la commission dispose pour FABHALTA (iptacopan) sont satisfaisantes et ne suggèrent pas de perte de chance pour le patient au regard de ASPAVELI (pegcetacoplan), tant en matière d'efficacité que de tolérance.
- La mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée puisqu'il s'agit d'une maladie grave, rare, et invalidante pour laquelle il n'existe pas de traitement approprié.
- Ce médicament est présumé innovant car il s'agit d'une nouvelle modalité de prise en charge susceptible d'apporter un changement substantiel aux patients dans la prise en charge du fait de ses modalités d'administration en monothérapie par voie orale sans précaution particulière de conservation, qui pourraient permettre une simplification du parcours de soin et une amélioration de la qualité de vie des patients en comparaison à ASPAVELI (pegcetacoplan). Il dispose d'un plan de développement adapté et présente des résultats cliniques, pour les patients ayant précédemment reçu un inhibiteur du complément c5 pendant au moins 6 mois, étayant la présomption d'un bénéfice pour le patient dans le contexte de la stratégie thérapeutique de référence qui existait lors de la mise en place des études cliniques de FABHALTA (iptacopan). On ne dispose néanmoins pas à ce jour de données cliniques démontrant un bénéfice dans le contexte de la stratégie thérapeutique actuelle qui inclut ASPAVELI (pegcetacoplan), notamment pour documenter le bénéfice présumé sur le parcours de soins et la qualité de vie des patients. Il participe à couvrir un besoin médical insuffisamment couvert.

S'appropriant les motifs de l'avis de la CT, le collège considère que les critères énoncés à l'article L. 5121-12 du code de la santé publique sont donc remplis en l'espèce.

Par conséquent, l'autorisation d'accès précoce prévue au III de l'article L. 5121-12 du code de la santé publique est octroyée à la spécialité :

**FABHALTA (iptacopan)  
200 mg – boîte de 56 gélules**

du laboratoire NOVARTIS PHARMA SAS

dans l'indication « en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'hémoglobinurie paroxysmique nocturne (HPN) et présentant une anémie hémolytique (Hb < 10g/dL) après un traitement par inhibiteur du complément C5 pendant au moins 6 mois »

Cette spécialité relève de la catégorie des médicaments soumis à prescription hospitalière.

Article 2

La présente autorisation est subordonnée au respect par son titulaire du protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil des données, mentionné au IV de l'article L. 5121-12 du code de la santé publique.

Article 3

La présente autorisation est valable pour une durée de 12 mois à compter de sa date de notification. Elle peut être renouvelée dans les conditions prévues à l'article R. 5121-69-4 du code de la santé publique.

#### Article 4

Le directeur général de la Haute Autorité de santé est chargé de l'exécution de la présente décision qui sera publiée au Bulletin officiel de la Haute Autorité de santé.

Fait le 2 mai 2024.

Pour le collège :  
*Le président de la Haute Autorité de santé,*  
Pr Lionel COLLET  
*Signé*

**AVIS SUR LES  
MÉDICAMENTS**

iptacopan

**FABHALTA 200 mg,**

**Gélules**

Accès précoce pré-AMM

Adopté par la Commission de la transparence le 24 avril 2024

- Hémoglobinurie paroxystique nocturne
- Adulte

**Avis favorable à l'autorisation d'accès précoce dans l'indication suivante : « en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN) et présentant une anémie hémolytique (Hb < 10g/dL) après un traitement par inhibiteur du complément C5 pendant au moins 6 mois »**

**Critères d'éligibilité prévus à l'article L.5121-12 du code de la santé publique**

La spécialité FABHALTA (iptacopan) est destinée à traiter une maladie grave, rare et invalidante dès lors qu'il s'agit d'une maladie orpheline dont la prévalence est estimée à 1/70 000 habitants en Europe. Les patients atteints d'HPN ont un risque d'évolution clonale médullaire avec une incidence cumulative de leucémie aiguë myéloblastique et de syndrome myélodysplasique évaluée à 10% à 15 ans (mais qui peuvent survenir précocement au cours du temps). L'évolution de la maladie est variable et engage le pronostic vital par ses complications : événements thromboemboliques, infections, insuffisance rénale et médullaire. L'HPN est associée à des symptômes chroniques pouvant entraîner une perte de qualité de vie, incluant une fatigue chronique accompagnée de céphalées et de dyspnée, des troubles digestifs, et une dysphagie.

**Dans l'indication retenue par la CT pour l'accès précoce, à savoir en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN) et présentant une anémie hémolytique (Hb < 10 g/dL) après un traitement par inhibiteur du complément C5 pendant au moins 6 mois, il n'existe pas de traitement approprié malgré l'existence de ASPAVELI (pegcetacoplan), seule spécialité actuellement recommandée, disponible, et prise en charge dans le cadre du droit commun au même niveau de la prise en charge que FABHALTA (iptacopan).**

**En effet, ASPAVELI (pegcetacoplan) n'est pas considérée comme un traitement approprié dans la mesure où :**

- Cette spécialité s'administre en perfusion sous-cutanée 2 fois par semaine avec la possibilité d'une administration à domicile et d'auto-administration et se conserve au réfrigérateur, à la différence de FABHALTA (iptacopan) qui s'administre en monothérapie par voie orale en 2 prises par jour et ne requiert pas de précaution particulière de conservation. Bien que cela ne soit pas démontré à ce jour faute de données, FABHALTA (iptacopan) pourrait ainsi permettre une simplification du parcours de soins et une amélioration de la qualité de vie des patients en comparaison à ASPAVELI (pegcetacoplan) ;
- Les données d'efficacité et de tolérance dont la commission dispose pour FABHALTA (iptacopan) sont satisfaisantes et ne suggèrent pas de perte de chance pour le patient au regard de ASPAVELI (pegcetacoplan), tant en matière d'efficacité que de tolérance.

**La mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée puisqu'il s'agit d'une maladie grave, rare, et invalidante pour laquelle il n'existe pas de traitement approprié.**

**Ce médicament est présumé innovant dans l'indication considérée, car :**

- Il s'agit d'une nouvelle modalité de prise en charge susceptible d'apporter un changement substantiel aux patients dans la prise en charge du fait de ses modalités d'administration en monothérapie par voie orale (1 comprimé 2 fois par jour) sans précaution particulière de conservation, qui pourraient permettre une simplification du parcours de soin et une amélioration de la qualité de vie des patients en comparaison à ASPAVELI (pegcetacoplan) ;

- Il dispose d'un plan de développement adapté et présente des résultats cliniques, pour les patients ayant précédemment reçu un inhibiteur du complément C5 pendant au moins 6 mois, étayant la présomption d'un bénéfice pour le patient dans le contexte de la stratégie thérapeutique de référence qui existait lors de la mise en place des études cliniques de FABHALTA (iptacopan). On ne dispose néanmoins pas à ce jour de données cliniques démontrant un bénéfice dans le contexte de la stratégie thérapeutique actuelle qui inclut ASPAVELI (pegcetacoplan), notamment pour documenter le bénéfice présumé sur le parcours de soins et la qualité de vie des patients ;
- Il participe à couvrir un besoin médical insuffisamment couvert.

# Sommaire

---

<b>1. Contexte</b>	<b>5</b>
<b>2. Environnement médical</b>	<b>7</b>
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	7
2.2 Prise en charge actuelle	8
2.3 Couverture du besoin médical	11
<b>3. Synthèse des données</b>	<b>11</b>
3.1 Données disponibles	11
3.2 Synthèse des données d'efficacité	11
3.2.1 Étude de phase III APPLY-PNH	11
3.2.2 Données de comparaisons indirectes	20
3.3 Profil de tolérance	21
3.3.1 Données des études cliniques	21
3.3.2 Données issues du RCP	22
3.4 Données d'utilisation	24
3.5 Modification du parcours de soins	24
3.6 Programme d'études	24
<b>4. Discussion</b>	<b>25</b>
<b>5. Conclusions de la Commission de la Transparence :</b>	<b>27</b>
5.1 Maladie grave, rare ou invalidante	27
5.2 Absence de traitement approprié	27
5.3 Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement	28
5.4 Caractère présumé innovant notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent	28
5.5 Recommandations	28
<b>6. Annexes</b>	<b>29</b>

# 1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Demande d'autorisation d'accès précoce pré-AMM
DCI (code ATC) Présentations concernées	Iptacopan (code ATC non disponible à ce jour)  FABHALTA 200 mg gélules – Boîte de 56 gélules (CIP : non disponible à ce jour)
Laboratoire	Novartis Pharma S.A.S (Exploitant)
Indication concernée par l'évaluation	<b>Périmètre de l'indication concerné par la demande :</b> « Traitement de l'hémoglobinurie paroxystique nocturne chez les patients adultes anémiques (Hb < 10 g/dL) après un traitement par un inhibiteur du complément C5 »  <b>L'ANSM atteste de la forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament dans l'indication sollicitée par le laboratoire</b> (date : 19/04/2024) : « en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN) et présentant une anémie hémolytique (Hb < 10g/dL) après un traitement par inhibiteur du complément C5 ».
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	FABHALTA (iptacopan) ne bénéficie pas d'une AMM en France dans l'indication faisant l'objet de la demande d'accès précoce.  Une demande d'AMM a été déposée auprès des autorités compétentes le 21 avril 2023 (avis favorable du CHMP le 21/03/2024 dans une indication plus large : « <i>FABHALTA est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN) et présentant une anémie hémolytique</i> »).
Conditions et statuts	<b>Conditions de prescription et de délivrance</b> – Liste I – Médicament soumis à prescription hospitalière. – Médicament à prescription réservée aux spécialistes et services d'hématologie, de médecine interne et aux médecins compétents en maladie du sang. – Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.  <b>Statut particulier</b> – Médicament orphelin (octroyée par l'EMA le 4 juin 2020).
Posologie dans l'indication évaluée (source RCP)	La dose recommandée est de 200 mg par voie orale deux fois par jour.  L'HPN est une maladie qui nécessite un traitement chronique. L'arrêt de ce médicament n'est pas recommandé, sauf indication clinique.  Pour réduire le risque d'hémolyse lors de l'arrêt brutal du traitement : – pour les patients en relais d'eculizumab, Iptacopan doit être instauré au plus tard 1 semaine après la dernière dose d'eculizumab. – pour les patients en relais du ravulizumab, Iptacopan doit être instauré au plus tard 6 semaines après la dernière dose de ravulizumab.  Lors du passage d'autres traitements de l'HPN à Iptacopan, l'intervalle d'administration et le mode d'action des médicaments précédents doivent être pris en compte.  Pour plus de précision, se référer au RCP.

<b>Résumé du motif d'évaluation</b>	<b>Demande d'autorisation d'accès précoce pré-AMM</b>
<b>Classe pharmacothérapeutique</b>	La classe pharmacothérapeutique et le code ATC ne sont pas encore attribués.
<b>Mécanisme d'action</b>	<p><b>Informations issues du RCP :</b></p> <p>Iptacopan est un inhibiteur proximal du complément qui cible le facteur B (FB) et inhibe sélectivement la voie alterne tout en laissant intacte la signalisation directe de la voie des lectines et de la voie classique. L'inhibition du FB dans la voie alterne de la cascade du complément empêche l'activation de la C3 convertase et la formation ultérieure de la C5 convertase pour contrôler à la fois l'hémolyse extravasculaire (HEV) médiée par le C3 et l'hémolyse intravasculaire (HIV) médiée par la partie terminale du complément.</p>
<b>Information au niveau international</b>	<p>Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Aux Etats-Unis, l'AMM a été octroyée le 05/12/2023 dans l'indication « traitement des patients adultes atteints d'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN) »</li> <li>– Le traitement a obtenu le statut Breakthrough Therapy de la FDA dans cette indication en décembre 2020.</li> </ul>
<b>Autre indication non concernée par la demande d'autorisation d'accès précoce</b>	La demande d'AMM qui a été déposée auprès des autorités compétentes inclut également le traitement de l'HPN en 1 <sup>ère</sup> ligne (patients adultes présentant une anémie hémolytique naïfs de traitement).
<b>Évaluation par la Commission</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Calendrier d'évaluation <ul style="list-style-type: none"> <li>• Date d'examen : 24 avril 2024.</li> </ul> </li> <li>– Contributions de parties prenantes : Oui (contribution écrite) – Association HPN France – APLASIE MEDULLAIRE</li> <li>– Expertise externe : Oui</li> </ul>

## 2. Environnement médical

### 2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée<sup>1,2,3,4,5,6</sup>

#### Description de la maladie

L'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN) ou maladie de Marchiafava et Micheli est une maladie clonale acquise des cellules souches hématopoïétiques caractérisée par une anémie hémolytique corpusculaire, une aplasie médullaire et par la survenue fréquente de thromboses.

La maladie est due à des mutations somatiques du gène PIG-A (Xp22.1), codant pour une protéine nécessaire à la biosynthèse du glycosyl-phosphatidylinositol (GPI). La mutation a lieu dans une ou plusieurs cellule(s) souche(s) hématopoïétique(s). Ces cellules déficientes sont appelées « clones HPN ». Il en résulte un blocage de la synthèse des molécules d'ancrage de GPI, responsables de la fixation de nombreuses protéines à la surface cellulaire. L'HPN est la conséquence d'un déficit d'ancrage membranaire des protéines CD59 et CD55 inhibitrices du complément : les cellules sanguines présentent alors une sensibilité anormale à l'activité lytique du complément, responsable de l'hémolyse intravasculaire et d'une activation des plaquettes et des cellules endothéliales.

Le diagnostic repose sur le tableau clinique et la présence d'une anémie hémolytique, et ce d'autant plus que sont associées une thrombose et/ou une cytopénie périphérique. Il est confirmé par la mise en évidence par cytométrie en flux à haute sensibilité, d'un déficit en protéines GPI-dépendantes dans le sang (globules rouges, monocytes et granulocytes). L'analyse moléculaire n'est pas utilisée car les mutations responsables de la maladie ne sont ni homogènes, ni répétitives<sup>1,2,6</sup>.

L'HPN peut survenir à tous les âges mais elle touche préférentiellement les adultes jeunes (médiane d'âge au diagnostic de 30 ans) avec une discrète prépondérance féminine. Elle est très rare chez l'enfant de moins de 15 ans<sup>1</sup> ce qui justifie de discuter ces dossiers en RCP aplasie médullaire.

Le pronostic à l'ère du traitement par eculizumab est bon et la survie proche de celle des personnes de même âge et de même sexe non atteints de la maladie.

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

Les manifestations cliniques sont variables. La triade clinique classique associe une anémie hémolytique intravasculaire, une hypoplasie médullaire de degré variable (déficit de l'hématopoïèse pouvant aller jusqu'à une pancytopenie), des thromboses des vaisseaux de moyen et gros calibre (en particulier les veines hépatiques, abdominales, cérébrales et dermiques) et des signes de dystonie.

L'HPN est une maladie chronique qui évolue par poussées d'hémolyse. Les périodes de crise peuvent être déclenchées par divers facteurs notamment les infections même banales, une vaccination, une intervention chirurgicale, etc... La grossesse, en particulier la période péri-partum, est une situation à haut risque de complications thrombotiques ou hémorragiques.

<sup>1</sup> Protocole national de diagnostic et de soins (PNDS). Aplasies médullaires acquises et constitutionnelles. Centre de référence des aplasies médullaires acquises et constitutionnelles, Version mars 2023.

<sup>2</sup> Parker, C., et al., Diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*, 2005. 106(12): p. 3699- 709.

<sup>3</sup> Khan, M., et al., Clinico-Haematological Features of Paroxysmal Nocturnal Haemoglobinuria. *J Coll Physicians Surg Pak*, 2017. 27(1): p. 53-54.

<sup>4</sup> Sutherland, D.R., et al., ICCS/ESCCA consensus guidelines to detect GPI-deficient cells in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) and related disorders part 2 - reagent selection and assay optimization for high-sensitivity testing. *Cytometry B Clin Cytom*, 2018. 94(1): p. 23-48.

<sup>5</sup> Killick SB, Bown N, Cavenagh J, et al. British Society for Standards in H. Guidelines for the diagnosis and management of adult aplastic anaemia. *Br J Haematol*. 2016;172(2):187-207.

<sup>6</sup> Hémoglobinurie paroxystique nocturne. Orphanet. Mise à jour octobre 2017.

Généralement, l'anémie se manifeste par une pâleur, une fatigue et un essoufflement à l'effort. L'hémoglobulinurie peut se traduire par des urines foncées le plus souvent plus marquées le matin (environ 25 % des cas) et, dans de rares cas, par une insuffisance rénale. Un ictère peut être présent en rapport avec l'hyperbilirubinémie libre secondaire à l'hémolyse.

Les thromboses artérielles et veineuses font la gravité de l'HPN et étaient la principale cause de morbi-mortalité avant que le traitement par eculizumab (anti-facteur 5 du complément) soit disponible<sup>1</sup>. Selon leur localisation, les thromboses (qui touchent 30 à 40 % des patients sans traitement) peuvent entraîner une dyspnée, des douleurs abdominales, une hépatomégalie, une ascite et des céphalées<sup>3</sup>. Les thromboses restent une complication de l'HPN à prévenir et dépister en particulier à la phase inaugurale de la maladie ou dans un contexte pro-inflammatoire responsable d'une augmentation de la synthèse du complément et d'une diminution de l'activité des anti C5.

L'HPN est intimement liée à l'aplasie médullaire acquise (AMA) : au diagnostic d'AMA, 30% des adultes ont un clone HPN, 25% développeront une HPN au cours du suivi et inversement 30% des HPN développeront une AMA au cours de leur suivi. Les clones HPN au diagnostic sont plus rares chez l'enfant.

Les patients atteints d'HPN ont un risque d'évolution clonale médullaire avec une incidence cumulée de leucémie aiguë myéloblastique et de syndrome myélodysplasique évaluée à 10% à 15 ans (mais qui peuvent survenir précocement au cours du suivi).

L'évolution est généralement lente. Des palpitations et des douleurs abdominales ou thoraciques peuvent contraindre à réduire les efforts physiques. Dans certains cas, les patients ont des problèmes d'essoufflement marqués pour marcher et/ou pour monter des escaliers.

Les difficultés d'alimentation (dysphagie) avec le risque de « fausses routes » peuvent impacter la qualité de vie des personnes atteintes au moment des repas en générant du stress émotionnel et en altérant la dynamique familiale<sup>7</sup>.

## Épidémiologie

L'HPN est une pathologie rare dont la prévalence est estimée à 1/70 000 habitants en Europe<sup>1</sup>. L'incidence annuelle de la PNH est estimée à 1 à 10 nouveaux cas pour 1 million d'habitants<sup>8</sup>. D'après une publication récente de Debureau et al.<sup>9</sup>, environ 40 % des patients sous eculizumab auraient toujours besoin de transfusions ponctuelles ou régulières sur la base de la normalisation de l'hémoglobinémie, (cette estimation repose sur un taux d'hémoglobine d'au moins 12g/dl).

## 2.2 Prise en charge actuelle

D'après le Protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) de 2023<sup>1</sup>, les inhibiteurs du C5 (eculizumab [SOLIRIS] ou ravumizumab [ULTOMIRIS]) constituent le traitement spécifique de référence des formes hémolytiques d'HPN.

Les indications à débiter un traitement spécifique chez un patient porteur d'un clone HPN de taille supérieure à 10% sont :

- une hémolyse responsable d'une anémie nécessitant un support transfusionnel,
- une thrombose artérielle ou veineuse,

<sup>7</sup> HPN France, 2020

<sup>8</sup> Stern and Connell: Ravulizumab: a novel C5 inhibitor for the treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (2019).

<sup>9</sup> Debureau et al. Categorizing hematological response to eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a multicenter real-life study. BMT. 2021 Oct;56(10):2600-2602

- un clone HPN important (>50%) associé à des signes cliniques de dystonie ou biologiques d'hémolyse active,
- une grossesse du fait du risque de complications sévères pour la mère et l'enfant.

**Par ailleurs, la prise en charge peut inclure des traitements non spécifiques** tels que les transfusions sanguines en cas d'anémie sévère, et d'autres traitements médicamenteux symptomatiques qui n'ont pas d'indication validée dans le traitement de l'HPN tels que les anticoagulants (aucune prophylaxie primaire au long cours systématique n'est justifiée ; une anticoagulation curative à vie est indiquée suite à la survenue d'une thrombose)<sup>1</sup>. Les vaccinations contre le méningocoque, le pneumocoque et haemophilus influenzae sont également recommandées, de même que la vaccination contre la grippe saisonnière, cette dernière étant un facteur de risque d'infection à méningocoque et pourvoyeuse de poussées d'hémolyse. Un traitement préventif quotidien par pénicilline est recommandé pendant toute la durée du traitement.

Chez les patients transfusés, la surcharge en fer doit être régulièrement dépistée en raison de son impact négatif sur l'hématopoïèse et prise en charge par un chélateur de fer ou des saignées.

En cas d'aplasie sévère associée, l'algorithme thérapeutique suit les recommandations de traitement de l'aplasie (traitement immunosuppresseur ou allogreffe de CSH).

**L'efficacité du traitement ne peut être évaluée avant 6 mois** : en cas de persistance d'une anémie hémolytique pendant cette période, une surveillance simple et des transfusions à un seuil adapté à la tolérance clinique du patient sont recommandées.

**La persistance d'une anémie hémolytique symptomatique après 6 mois de traitement nécessite de vérifier** : l'absence d'inflammation chronique responsable d'une augmentation de la synthèse des protéines du complément et d'un blocage incomplet de ce dernier, l'absence de causes additionnelles d'hémolyse (médicaments), et, sous eculizumab, l'évaluation du CH50 qui doit théoriquement être inférieur à 10% (ce test biologique ne permet pas d'évaluer l'efficacité du blocage de la voie terminale du complément sous ravulizumab).

**Sous eculizumab, en cas d'hémolyse symptomatique persistante chronique et d'un CH50 supérieur à 10% sans inflammation associée, une augmentation de la posologie d'eculizumab à 1200 mg peut être proposée. Cette dernière doit être réévaluée après 6 mois. Le ravulizumab aux doses proposées est équivalent à la dose de 1200 mg d'eculizumab, des augmentations de dose ne sont donc pas proposées.**

Il est à noter que :

- SOLIRIS (eculizumab), un inhibiteur du complément C5, est uniquement remboursé chez les adultes ayant un antécédent de transfusions<sup>10</sup>. En effet, bien que disposant d'une AMM chez l'enfant et chez les patients adultes sans antécédents de transfusions, l'eculizumab n'est pas remboursé dans ces populations, le laboratoire n'ayant pas sollicité l'inscription<sup>11</sup> ;
- ULTOMIRIS (ravulizumab), un autre inhibiteur du complément C5, est pris en charge<sup>12</sup> chez les patients adultes naïfs d'inhibiteur du complément qui présentent une hémolyse avec un ou des symptôme(s) clinique(s) indiquant une forte activité de la maladie, de même qu'en relais de

<sup>10</sup> Avis de la commission de la Transparence du 24 octobre 2007 pour l'inscription de SOLIRIS 300 mg. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18580\\_ULTOMIRIS\\_PIC\\_INS\\_AvisDef\\_CT18580.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18580_ULTOMIRIS_PIC_INS_AvisDef_CT18580.pdf)

<sup>11</sup> En l'absence de demande d'inscription par le laboratoire, la Commission n'a pas évalué l'eculizumab dans ces populations. Avis de la Commission de la transparence du 7 septembre 2016 à la suite des modifications des conditions d'inscription de SOLIRIS 300 mg (variation d'AMM de mars 2015).

<sup>12</sup> Avis de la commission de la Transparence du 16 septembre 2020 pour l'inscription d'ULTOMIRIS 300 mg.

l'eculizumab chez les patients cliniquement stables et sous traitement depuis au moins 6 mois. Le ravulizumab n'a pas d'AMM chez les patients en échec de l'eculizumab.

**En 2ème intention**, en cas de persistance d'une anémie hémolytique sous inhibiteur du C5, un traitement par l'inhibiteur proximal ASPAVELI (pegcetacoplan) peut être instauré. Cet inhibiteur de la protéine C3 du complément, qui a une AMM chez les patients adultes anémiques après un traitement par un inhibiteur de complément C5 pendant au moins 3 mois, est pris en charge actuellement uniquement en cas de taux d'hémoglobine < 10,5 g/dl<sup>13</sup>.

**En cas d'échec des traitements médicamenteux**, une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques est parfois envisageable mais ces cas sont très rares étant donné sa très forte toxicité.

**L'arrêt du traitement ne doit être envisagé qu'après une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques ou dans les cas exceptionnels de disparition complète du clone (à confirmer sur 2 prélèvements à 6 mois d'intervalle)**. Dans tous les autres cas, l'arrêt du traitement expose à une hémolyse aiguë sévère et des complications potentiellement graves.

### Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

L'identification des CCP se fait dans le périmètre de l'évaluation défini par l'ANSM : « en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN) et présentant une anémie hémolytique (Hb < 10g/dL) après un traitement par inhibiteur du complément C5 »

#### ➔ Traitements médicamenteux

Le traitement suivant est considéré comme un CCP dans le périmètre de l'évaluation :

Tableau 1 : Liste des traitements médicamenteux ayant l'AMM dans le périmètre de l'évaluation

NOM (DCI) Laboratoire	Indication de l'AMM	Date de l'avis	SMR	ASMR
<b>Inhibiteur du complément C3</b>				
<b>ASPAVELI<sup>13</sup></b> (pegcetacoplan) <i>Sobi (Swedish Orphan Biovitrum)</i>	Traitement de l'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN) chez les patients adultes anémiques après un traitement par inhibiteur de C5 pendant au moins 3 mois	16/02/2022	<b>Important</b> uniquement en cas de taux d'hémoglobine < 10,5 g/dl	<b>ASMR III dans la stratégie de prise en charge</b>

Il est à noter que ASPAVELI (pegcetacoplan) qui a obtenu une AMM le 13/12/2021 n'était pas disponible à la date de réalisation de l'étude de FABHALTA (date de début d'inclusion : 25/01/2021) compte tenu d'un développement concomitant.

Cette spécialité est actuellement pris en charge dans le cadre du droit commun.

#### ➔ Traitements non-médicamenteux

La greffe de moelle osseuse n'est pas considérée comme un comparateur cliniquement pertinent car sa place est restreinte aux patients ayant une aplasie médullaire sévère ou un syndrome myélodysplasique et les transfusions érythrocytaires sont considérées comme un traitement de support.

<sup>13</sup> Haute Autorité de Santé. Avis 16/02/2022 ASPAVELI (pegcetacoplan). Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19617\\_ASPAVELI\\_PIC\\_INS\\_AvisDef\\_CT19617.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19617_ASPAVELI_PIC_INS_AvisDef_CT19617.pdf)

## 2.3 Couverture du besoin médical

Le besoin médical est donc actuellement partiellement couvert par les alternatives disponibles. Néanmoins, il persiste un besoin médical à disposer de médicaments plus efficaces pour prévenir l'hémolyse et diminuer le risque de complications thromboemboliques ainsi que les besoins transfusionnels, mieux tolérés et améliorant le parcours de santé et/ou de vie des patients.

## 3. Synthèse des données

### 3.1 Données disponibles

L'évaluation de la demande d'accès précoce pré-AMM de FABHALTA (iptacopan) repose essentiellement sur l'étude clinique de **phase III (APPLY-PNH / CLNP023C12302), de supériorité, comparative, randomisée, ouverte, multicentrique**, dont l'objectif principal était de démontrer à 24 semaines la supériorité d'iptacopan par rapport à la poursuite de l'eculizumab ou du ravulizumab en termes d'efficacité et de tolérance, chez les patients adultes atteints d'HPN présentant une anémie résiduelle (hémoglobine < 10 g/dL) malgré le traitement par inhibiteur du complément C5.

Le laboratoire a également fourni :

- une comparaison indirecte (MAIC) ajustée non ancrée dont l'objectif était de comparer l'efficacité obtenue chez les patients traités par iptacopan dans l'étude APPLY-PNH à un groupe contrôle externe de patients traités par ASPAVELI (pegcetacoplan) ;
- l'étude de phase II (CLNP023X2201), non comparative, dont l'objectif était d'évaluer différentes doses d'iptacopan en ajout d'un traitement par inhibiteur du complément C5 (eculizumab) chez des patients adultes atteints d'HPN et présentant des signes d'hémolyse active. Compte tenu de la disponibilité d'une étude de phase III comparative, cette seconde étude ne sera pas retenue dans cet avis.

### 3.2 Synthèse des données d'efficacité

#### 3.2.1 Étude de phase III APPLY-PNH

##### Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de **phase III, de supériorité, comparative, randomisée, ouverte, multicentrique**, dont l'objectif principal était de démontrer la supériorité d'iptacopan par rapport à un inhibiteur du complément C5 en termes de proportion de patients ayant obtenu une réponse hématologique, **chez des patients adultes atteints d'HPN présentant une anémie résiduelle (hémoglobine < 10 g/dL) malgré un traitement antérieur par anti-C5 (eculizumab ou ravulizumab) à une dose stable pendant au moins 6 mois avant la randomisation.**

##### Critères de sélection

Les patients adultes inclus dans cette étude étaient atteints d'HPN (taille du clone des globules rouges et des globules blancs  $\geq 10\%$ ) avec une anémie résiduelle (taux d'hémoglobine < 10 g/dL) malgré un traitement par inhibiteur du complément C5 (eculizumab ou ravulizumab) depuis au moins 6 mois avant la randomisation.

Les patients devaient être vaccinés contre *Neisseria meningitidis* et il était recommandé de les vacciner contre *Streptococcus pneumoniae* et *Haemophilus influenzae* type B. Si le patient n'avait pas été vacciné auparavant ou si un rappel était nécessaire, la vaccination a été administrée au moins 2 semaines avant la première dose. Si le traitement par iptacopan avait été instauré moins de 2 semaines après la vaccination, une prophylaxie antibactérienne a été administrée.

Les patients ayant un déficit héréditaire du complément connu ou suspecté, des antécédents de greffe de cellules souches hématopoïétiques ou présentant des signes d'insuffisance de la moelle osseuse (réticulocytes  $< 100 \times 10^9/L$  ; plaquettes  $< 30 \times 10^9/L$  ; neutrophiles  $< 500 \times 10^6/L$ ) ont été exclus.

Les femmes en âge de procréer ont été exclues, sauf si elles utilisaient une méthode efficace de contraception lors du dosage et jusqu'à 1 semaine après l'arrêt d'iptacopan, 5 mois après eculizumab et 8 mois après ravulizumab.

## Déroulement de l'étude

L'étude a débuté le 25/01/2021 (1<sup>ère</sup> visite du 1<sup>er</sup> patient). Cette étude a été conduite dans 39 centres et 12 pays (dont 3/6 centres en France ayant inclus 15 patients).

L'étude, menée en ouvert, **était constituée de 2 périodes de traitement de 24 semaines** :

- Seule la 1<sup>ère</sup> période de 24 semaines était randomisée et comparative versus inhibiteur du complément C5 ;
- Durant la période d'extension de 24 semaines, les patients des 2 groupes recevaient l'iptacopan en monothérapie.

L'étude incluait un programme d'extension avec un suivi pour la tolérance (voir Figure 1).

L'extraction des données a eu lieu :

- pour l'analyse « principale », au terme de la période randomisée de 24 semaines : le 26/09/2022,
- pour l'analyse « finale », au terme de la période d'extension de 24 semaines : le 06/03/2023 (dernière visite du dernier patient).

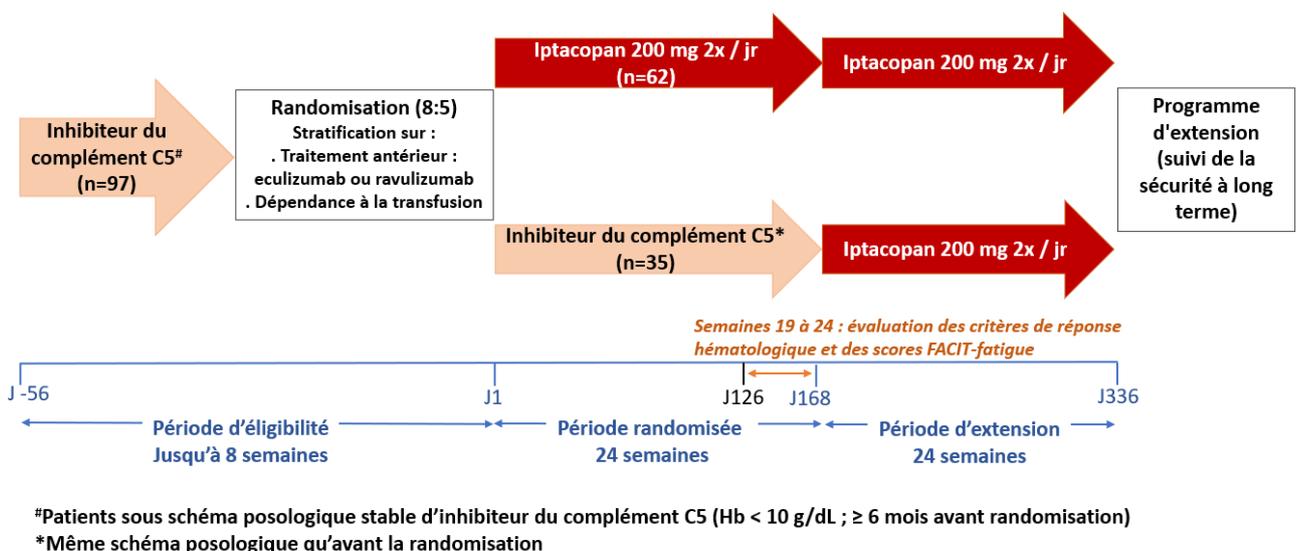


Figure 1 - Schéma général de l'étude APPLY-PNH

## Traitements reçus

Les patients ont été randomisés (ratio d'allocation 8 : 5) pour recevoir :

- **groupe iptacopan (n = 62)** : iptacopan 200 mg par voie orale, deux fois par jour (posologie de l'AMM) ;
- **groupe inhibiteur du complément C5 (n = 35)** :
  - eculizumab (n=23) en perfusion intraveineuse toutes les 2 semaines (posologie de l'AMM en période d'entretien) ;
  - ou ravulizumab (n=12) en perfusion intraveineuse toutes les 8 semaines (posologie de l'AMM en période d'entretien).

**La randomisation a été stratifiée selon les critères suivants :**

- **Traitement anti-C5 antérieur (eculizumab ou ravulizumab) ;**
- **Antécédents de transfusions au cours des 6 derniers mois (oui ou non).**

L'administration de la première dose d'iptacopan devait avoir lieu 7 à 8 jours après la dernière perfusion pour les patients sous traitement antérieur par eculizumab et entre 41 et 43 jours après la dernière perfusion pour les patients sous traitement antérieur par ravulizumab. Aucun ajustement de dose n'était prévu pour le traitement par iptacopan ou le traitement par inhibiteur du complément C5.

L'utilisation concomitante de l'un des médicaments suivants était autorisée seulement si la dose utilisée était stable pendant une période déterminée avant l'inclusion :

- agents stimulant l'érythropoïèse ou immunosuppresseurs pendant au moins 8 semaines ;
- corticoïdes systémiques administrés pour des troubles hématologiques (moins de 1 mg/kg) pendant au moins 4 semaines ;
- antagonistes de la vitamine K avec un rapport normalisé international stable depuis au moins 4 semaines ;
- héparine de faible poids moléculaire et anticoagulants oraux directs (rivaroxaban, apixaban et edoxaban) pendant au moins 4 semaines ;
- suppléments de fer, de vitamine B12 ou d'acide folique pendant au moins 4 semaines ;
- inhibiteurs de la prolyl hydroxylase du facteur induit par l'hypoxie (HIF-PHI, tels que le roxadustat) pendant au moins 8 semaines.

## Critères de jugement

**Deux critères d'évaluation de la réponse hématologique ont été définis comme critères de jugement principaux :**

- **le pourcentage de patients ayant obtenu une augmentation du taux d'hémoglobine  $\geq 2$  g/dL par rapport à l'inclusion sur trois des quatre mesures effectuées lors des visites entre le jour 126 et le jour 168, en l'absence de transfusions de globules rouges entre le jour 14 et le jour 168 ;**
- **le pourcentage de patients ayant obtenu un taux d'hémoglobine  $\geq 12$  g/dL entre les jours 126 et 168, en l'absence de transfusions de globules rouges entre le jour 14 et le jour 168.**

Les critères de jugement secondaires avec gestion du risque alpha ont été :

- le pourcentage de patients n'ayant pas reçu de transfusions entre le jour 14 et le jour 168 ;
- la variation moyenne du taux d'hémoglobine entre l'inclusion et les jours 126 à 168 (sous la condition d'être indépendant de toute transfusion entre le jour 14 et le jour 168) ;

- la variation moyenne du score FACIT-Fatigue<sup>14</sup> entre l'inclusion et les jours 126 à 168 ;
- la variation moyenne du taux de réticulocytes entre l'inclusion et les jours 126 à 168 ;
- la variation moyenne du taux de LDH entre l'inclusion et les jours 126 à 168 ;
- le pourcentage de crises hémolytiques entre le jour 1 et le jour 168, définies par des signes biologiques d'hémolyse intravasculaire (LDH > 1,5 fois la normale par rapport aux 2 dernières évaluations) associés à la présence de l'un des deux critères cliniques suivants :
  - diminution du taux d'hémoglobine  $\geq 2$  g/dL (par rapport à la dernière évaluation ou depuis 15 jours) ;
  - hémoglobinurie importante, crise douloureuse, dysphagie ou tout autre symptôme cliniquement pertinent d'HPN relatif à l'hémolyse ;
- le pourcentage d'événements indésirables vasculaires majeurs (MAVE)<sup>15</sup> entre le jour 1 et le jour 168.

En l'absence de méthode de contrôle du risque alpha, les autres critères de jugement sont considérés comme exploratoires et ne sont par conséquent pas décrits dans cet avis.

### Méthode d'analyse des résultats

La base de données de l'étude a été clôturée pour la **période randomisée (analyse primaire)** après que tous les patients aient effectué la visite du jour 168 (24 semaines) de l'étude ou la fin de l'étude pour les patients qui avaient interrompu l'étude avant la période de prolongation du traitement. Le gel final de la base de données a eu lieu lorsque le dernier patient a effectué la dernière visite (jour 336 ou fin de l'étude) au cours de la **période d'extension**.

### Gestion du risque alpha

Le risque d'erreur de type I globale de l'étude était de formulation unilatérale et s'élevait à 0,025. L'ajustement de multiplicité à appliquer pour le test des deux critères d'évaluation principaux ainsi que pour les critères d'évaluation secondaires pour lesquels l'erreur de type I de l'étude est contrôlée, est décrit graphiquement dans la Figure 2.

<sup>14</sup> Le score FACIT-Fatigue est un auto-questionnaire de 13 items rempli par le patient évaluant la fatigue ressentie et son impact sur les activités et les fonctions quotidiennes (l'échelle va de 0 à 52, des scores élevés représentant moins de fatigue ; un score positif marque une amélioration).

<sup>15</sup> Définis comme : occlusion vasculaire périphérique aiguë, amputation (non traumatique ; non diabétique), occlusion artérielle cérébrale/accident vasculaire cérébral, occlusion veineuse cérébrale, thrombose cutanée, gangrène (non traumatique ; non diabétique), thrombose de la veine hépatique/portale (syndrome de Budd-Chiari), thrombose ou infarctus artériel mésentérique/viscéral, thrombose ou infarctus de la veine mésentérique/viscérale, infarctus du myocarde, embolie pulmonaire, thrombose artérielle rénale, thrombose de la veine rénale, thrombophlébite / thrombose veineuse profonde, accident ischémique transitoire, angine de poitrine instable, autre (à préciser).

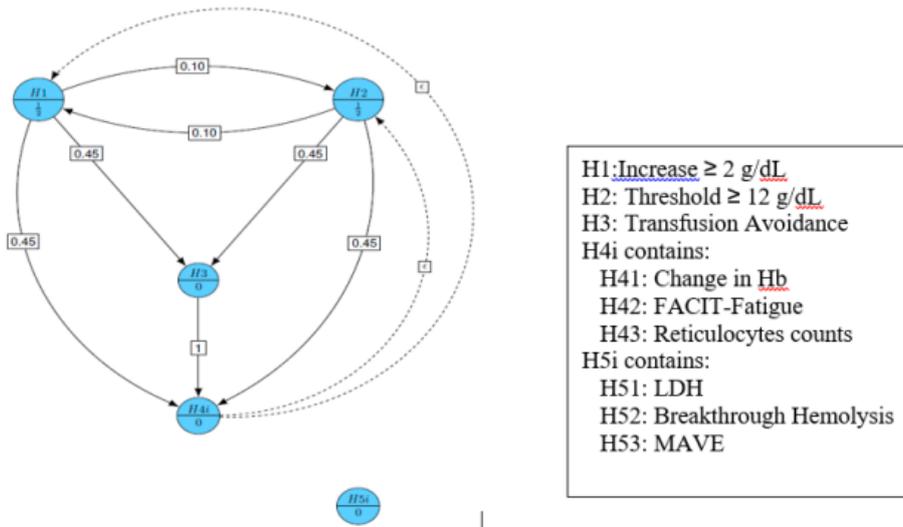


Figure 2 : Représentation graphique de la procédure de tests multiples

La Figure 2 décrit une version abrégée des règles de propagation du risque alpha selon les principes décrits dans Bretz et al. (2009, 2011), qui peuvent être résumés comme suit :

- 1 : Les hypothèses H1 et H2 sont testées à l'aide d'un test de permutation. Le  $\frac{1}{2}$  alpha d'étude ( $0,025/2 = \mathbf{0,0125}$ ) disponible peut être réparti entre les deux hypothèses, comme le montre la figure, en déplaçant 10 % d'une hypothèse rejetée avec succès.
- 2 : Les paramètres secondaires H3 et les hypothèses H41, H42 et H43 désignées par le nœud H4i si une hypothèse de paramètre primaire est rejetée, sont testés par une procédure de Simes pondérée avec 50 % du poids disponible pour les paramètres secondaires (45 %) attribués à H3 et l'autre 50 % du poids correspondant (45 %) attribués de manière égale aux hypothèses dans H4i.
- 3 : Les résultats secondaires dans H5i : H51, H52 et H53 sont testés après le rejet des hypothèses H1, H2, H3 et de toutes les hypothèses H4i.

## Populations d'analyse

**Population Full Analysis Set (FAS) / Modified intent-to-treat (ITT modifié)** : définie comme l'ensemble des patients auxquels le traitement de l'étude a été attribué par randomisation, et exclut les patients qui n'étaient pas éligibles à la randomisation et qui n'ont pas suivi le traitement à l'étude mais qui ont été randomisés par erreur. Selon le principe de l'intention de traiter modifiée, les patients ont été analysés en fonction du traitement qui leur a été attribué, en tenant compte des strates dans lesquelles ils ont été inclus lors de la procédure de randomisation

**Population Safety Set (SAF)** : tous les patients ayant reçu une dose de traitement dans l'étude. Les patients ont été analysés selon le traitement reçu. Les analyses de tolérance sur la période randomisée ont été réalisées sur cette population.

**Population Combined Full Analysis Set (comb. FAS)** : tous les patients randomisés dans le bras iptacopan ainsi que tous les patients randomisés dans le bras inhibiteur du complément C5 et qui ont switché pour recevoir iptacopan dans la période d'extension. Les analyses d'efficacité sur la période d'extension ont été réalisées sur cette population.

**Population Combined Safety Set (comb. SAF)** : tous les patients ayant reçu une dose de iptacopan dans la période randomisée ou dans la période d'extension. Les analyses de tolérance sur la période d'extension ont été réalisées sur cette population.

## Effectifs

Sur les 125 patients sélectionnés, 97 ont été randomisés dans l'étude. Les principales raisons de non-inclusion des patients étaient la non-réponse au critère d'un taux d'hémoglobine < 10 g/dL (n=11) et une insuffisance médullaire (n=8).

A la date de la clôture des données pour l'analyse finale, 97 patients avaient été randomisés selon avec 62 patients dans le groupe iptacopan et 35 patients dans le groupe inhibiteur du complément C5.

Au cours de la période randomisée de l'étude, une patiente du groupe iptacopan a interrompu le traitement en raison d'une grossesse et aucune interruption du traitement n'est survenue dans le groupe inhibiteur du complément C5.

Un patient randomisé dans le groupe inhibiteur du complément C5 n'a pas été inclus dans la période d'extension en raison de la décision de l'investigateur.

Au cours de la période d'extension, un patient du groupe iptacopan a interrompu le traitement à cause d'une grossesse, cette patiente a effectué toutes les analyses jusqu'à la fin de la période d'extension.

Tableau 2 : Etude APPLY-PNH (CLNP023C12302), populations d'analyse à la date de clôture des données pour l'analyse finale (gel de base : 06/03/2023)

	Groupe iptacopan (N = 62)	Groupe inhibiteur de C5 (N = 35)	Total (N = 97)
Randomisés, n (%)	62 (100)	35 (100)	97 (100)
Population FAS, n (%)	62 (100)	35 (100)	97 (100)
Population combinée FAS, n (%)	62 (100)	34 (97,1)	96 (99)
Population SAF, n (%)	62 (100)	35 (100)	97 (100)
Population combinée SAF, n (%)	62 (100)	34 (97,1)	96 (99)
<b>Période randomisée – 24 semaines</b>			
Terminé le traitement, n (%)	61 (98,4)	35 (100)	96 (99)
Arrêté, n (%)	1 (1,6)	0	1 (1,0)
<b>Période d'extension – 24 semaines</b>			
Terminé le traitement, n (%)	60 (98,4)	34 (100)	94 (98,9)
Arrêté, n (%)	1 (1,6)	0	1 (1,1)

## Population de l'étude (Full Analysis Set ; N = 97)

Les données démographiques et les caractéristiques de la maladie à l'inclusion ont été comparables entre les deux groupes de traitement. Les principales caractéristiques des patients sont présentées dans le tableau ci-après :

Tableau 3 : Caractéristiques démographiques des patients à l'inclusion – Population Full Analysis Set (source : rapport d'étude clinique CLNP023C12302)

	Groupe iptacopan (N = 62)	Groupe inhibiteur C5 (N = 35)	Total (N = 97)
<b>Âge</b>			
Moyenne (ET)	51,7 (16,94)	49,8 (16,69)	51,0 (16,79)

	Groupe iptacopan (N = 62)	Groupe inhibiteur C5 (N = 35)	Total (N = 97)
<b>Sexe, n (%)</b>			
Masculin	19 (30,6)	11 (31,4)	30 (30,9)
Féminin	43 (69,4)	24 (68,6)	67 (69,1)
<b>Inhibiteur du C5 actuel</b>			
Eculizumab	40 (64,5)	23 (65,7)	63 (64,9)
Ravulizumab	22 (35,5)	12 (34,3)	34 (35,1)
<b>Taux d'hémoglobine à l'inclusion (g/dL)</b>			
Moyenne (ET)	8,93 (0,70)	8,85 (0,89)	8,90 (0,77)
Médiane	8,95	8,95	8,95
<b>Nombre absolu de réticulocytes à l'inclusion (10<sup>9</sup> cellules/L)</b>			
Moyenne (ET)	193,22 (83,64)	190,59 (80,92)	192,27 (82,25)
Médiane	176	159,60	173,80
<b>Score FACIT-Fatigue à l'inclusion</b>			
Moyenne (ET)	34,7 (9,82)	30,8 (11,45)	33,4 (10,52)
Médiane	34,8	31,5	33
<b>Nombre de patients ayant eu recours à la transfusion dans les 12 mois précédant la première dose de traitement</b>			
n (%)	37 (59,7)	22 (62,9)	59 (60,8)
<b>Nombre de transfusions dans les 24 semaines précédant la première dose de traitement</b>			
Moyenne (ET)	2,0	2,0	2,0
< 2 transfusions, n (%)	38 (61,3)	21 (60)	59 (60,8)
≥ 2 transfusions, n (%)	24 (38,7)	14 (40)	38 (39,2)
Min – max	1 – 13	1 – 19	1 – 19
<b>Taux de LDH à l'inclusion (U/L)</b>			
Moyenne (ET)	269,1 (70,14)	272,7 (84,80)	270,4 (75,34)
Médiane	267,5	261	263

**Concernant les caractéristiques démographiques initiales**, les patients adultes inclus étaient âgés en médiane de 53 ans. Les femmes représentaient 69,1% de la population incluse.

**Concernant les caractéristiques de la maladie**, la maladie avait été diagnostiquée respectivement depuis en moyenne 11,88 ans et 13,55 ans dans les groupes iptacopan et inhibiteur du complément C5. Les patients avaient un taux d'hémoglobine médian de 8,95 g/dL et un nombre absolu de réticulocytes médian de 173,80 x 10<sup>9</sup> cellules/L. Le score FACIT-Fatigue à l'inclusion médian était de 33. 91,8 % des patients avaient un taux de LDH ≤ 1,5 x ULN, et 7,2 % avaient un taux de LDH > 1,5 x ULN (indiquant un petit nombre de patients présentant une hémolyse intravasculaire résiduelle marquée).

Près d'un quart (21,6 %) des patients avaient déjà présenté au moins un antécédent d'événement vasculaire indésirable majeur.

Les antécédents de patients en termes de crises hémolytiques n'ont pas été recueillis dans le cadre de l'étude.

**Concernant les traitements antérieurs :**

- avant la randomisation, 64,9 % des patients avaient reçu de l'eculizumab à une dose médiane de 900 mg et 35,1 % avaient reçu du ravulizumab à une dose médiane de 3 300 mg, avec une durée moyenne de traitement de 3,95 ans.
- la majorité des patients (57,7 %) avait au recours à au moins une transfusion dans les 24 semaines précédant la randomisation et 38 patients (39,2 %) avaient reçu  $\geq 2$  transfusions.

### Traitements reçus

Sur la période randomisée, 6 patients (9,7%) du groupe iptacopan ont été traités à une posologie inférieure à celle de l'AMM qui est de 400 mg par jour, les autres (n = 56, 90,3%) à la posologie de l'AMM.

Dans le bras comparateur, 69,5% des patients traités par eculizumab (n = 16/23) étaient traités à une posologie de 900 mg, 26,1% (n = 6/23) étaient traités à une posologie de 1200 mg et 4,3% (n = 1/23) étaient traités à une posologie de 1500 mg. Concernant les patients traités par ravulizumab (n = 12), 41,7% des patients (n = 5) étaient traités à une posologie de 3000 mg, 50,0% (n = 6) étaient traités à une posologie de 3300 mg et 8,3% (n = 1) était traité à une posologie de 3600 mg.

### 3.2.1.1 Résultats de l'analyse principale, population FAS<sup>16</sup> (gel de base : 26/09/2022)

#### Résultats sur les critères de jugement principaux

**L'iptacopan a démontré sa supériorité par rapport aux inhibiteurs du complément C5 (eculizumab ou ravulizumab) sur les deux critères de jugement principaux mesurés à 24 semaines de traitement :**

- Proportion de patients avec une augmentation du taux d'hémoglobine  $\geq 2$  g/dL par rapport aux valeurs initiales (en l'absence de transfusions de globules rouges entre les jours 14 et 168) : **82,3 % versus 2,0 % des patients, soit une différence absolue de 80,3 % (IC<sub>95%</sub>[71,3 ; 87,6], p < 0,0001) ;**
- Proportion de patients avec un taux d'hémoglobine  $\geq 12$  g/dL (en l'absence de transfusions de globules rouges entre les jours 14 et 168) : **68,8 % versus 1,8 % des patients, soit une différence absolue de 67,0 % (IC<sub>95%</sub> [56,3 ; 76,9], p < 0,0001).**

#### Résultats sur les critères de jugement secondaires avec gestion du risque alpha

Iptacopan a été supérieur aux inhibiteurs du complément C5 (eculizumab ou ravulizumab) sur 5 critères de jugement secondaires mesurés au terme de 24 semaines de traitement, notamment sur l'absence de transfusions, la variation du taux d'hémoglobine, la réduction de la fatigue, la variation moyenne du taux de réticulocytes ainsi que sur le taux annualisé de crises hémolytiques. Aucune différence significative n'a été mise en évidence sur les critères variation moyenne du taux de LDH et pourcentage d'événements indésirables vasculaires majeurs (voir Tableau 4).

Tableau 4 : résultats sur les critères de jugement secondaires hiérarchisés de l'étude APPLY-PNH (CLNP023C12302)

Critère de jugement	iptacopan (N = 62)	inhibiteurs de C5 (N = 35)
<b>Critère n°1 : Pourcentage de patients n'ayant pas reçu de transfusion entre le jour 14 et le jour 168</b>		
N	62	35
n, pourcentage de réponses %	60 (96,4)	14 (26,1)

<sup>16</sup> La population FAS (Full Analysis Set)

Critère de jugement	iptacopan (N = 62)	inhibiteurs de C5 (N = 35)
Différence [IC <sub>95%</sub> ] ; p	70,3 [52,6 ; 84,9] ; p < 0,0001	
<b>Critère n°2 : Variation moyenne du taux d'hémoglobine entre l'inclusion et les jours 126 à 168</b>		
N	62	30
Moyenne ajustée [IC <sub>95%</sub> ] en g/dL	+3,59 [3,32 ; 3,86]	-0,04 [-0,42 ; 0,35]
Différence [IC <sub>95%</sub> ] ; p	+3,63 [3,18 ; 4,08] ; p < 0,0001	
<b>Critère n°3 : Variation moyenne du score FACIT-Fatigue entre l'inclusion et les jours 126 à 168</b>		
n (patients sans données manquantes)	62	31
Moyenne ajustée [IC <sub>95%</sub> ]	8,59 [6,72 ; 10,47]	0,31 [-2,20 ; 2,81]
Différence [IC <sub>95%</sub> ] ; p	8,29 [5,28 ; 11,29] ; p < 0,0001	
<b>Critère n°4 : Variation moyenne du taux de réticulocytes entre l'inclusion et les jours 126 à 168</b>		
n	62	35
Moyenne ajustée [IC <sub>95%</sub> ]	-115,89 [-126,49 ; -105,30]	0,37 [-13,03 ; 13,77]
Différence [IC <sub>95%</sub> ] ; p	-116,26 [-132,17 ; -100,36] ; p < 0,0001	
<b>Critère n°5 : Variation moyenne du taux de LDH entre l'inclusion et les jours 126 à 168</b>		
n	62	35
Moyenne ajustée du ratio [IC <sub>95%</sub> ]	0,96 [0,90 ; 1,03]	0,98 [0,89 ; 1,07]
Ratio des moyennes [IC <sub>95%</sub> ] ; p	0,99 [0,89 ; 1,10] ; p = 0,8345 (NS)	
<b>Critère n°6 : Taux de crises hémolytiques entre le jour 1 et le jour 168<sup>17</sup></b>		
n	62	35
Taux annualisé ajusté [IC <sub>95%</sub> ]	0,07 [0,02 ; 0,31]	0,67 [0,26 ; 1,72]
Ratio des taux [IC <sub>95%</sub> ] ; p	0,10 [0,02 ; 0,61] ; p = 0,01183	
<b>Critère n°7 : Pourcentage d'événements indésirables vasculaires majeurs (MAVE) entre le jour 1 et le jour 168</b>		
n	62	35
Proportion ajustée annuelle [IC <sub>95%</sub> ]	0,03 [0,00 ; 0,25]	0,00 [0,00 ; 0,00]
Ratio des proportions [IC <sub>95%</sub> ] ; p	Non-estimable ; p = 0,31731 (NS)	

### 3.2.1.2 Résultats complémentaires : analyse finale au terme de la phase d'extension (gel de base : 06/03/2023)

A la date de l'analyse finale, 96 patients avaient terminé la 1<sup>ère</sup> phase de traitement : 61/62 (98,4%) dans le groupe iptacopan et 35/35 (100%) dans le groupe inhibiteur de complément C5). Parmi eux 95 avaient été inclus dans la phase d'extension de 24 semaines dont 94 qui avaient été au terme de la

<sup>17</sup> La crise hémolytique est définie par l'atteinte de critères cliniques (soit une diminution du taux d'hémoglobine  $\geq 2$  g/dL depuis l'évaluation précédente ou dans les 15 jours, soit par des signes ou symptômes d'hémoglobinurie macroscopique, de crise douloureuse, de dysphagie ou tout autres signes ou symptômes cliniques significatifs liés à l'HPN) et de critères biologiques (LDH  $> 1,5$  x la LSN et augmenté par rapport aux 2 évaluations précédentes)

phase de traitement (dont 60 des 62 patients (96,8%) du groupe iptacopan initialement inclus dans l'étude<sup>18</sup>).

Dans le sous-groupe de patients déjà traités par iptacopan au cours de la période randomisée (population FAS ; n=62), les résultats à 48 semaines suggèrent un maintien de l'efficacité observée à 24 semaines :

- variation de l'hémoglobine : +3,35 g/dL (IC<sub>95%</sub> [3,04 ; 3,67]) depuis l'inclusion et -0,41 g/dL (IC<sub>95%</sub> [-0,80 ; -0,01]) depuis l'entrée dans la période d'extension ;
- indépendance transfusionnelle<sup>19</sup> entre J14 et J336 : 91,9% (n=57/62).

A noter que les deux critères de jugement principaux évalués lors de la phase principale, qui prenaient en compte l'indépendance transfusionnelle, n'ont pas été évalués à S48.

### 3.2.1.3 Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans l'étude APPLY-PNH dans des analyses exploratoires à l'aide de 3 questionnaires : EORTC QLQ-C30, PGIS et EQ-5D-5L. Compte tenu du caractère exploratoire de ces analyses et du fait que l'étude ait été menée en ouvert, aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats.

### 3.2.2 Données de comparaisons indirectes

Afin d'estimer le potentiel bénéfique de FABHALTA (iptacopan) vis-à-vis d'ASPAVELI (pegcetacoplan), le laboratoire a fourni des données issues de comparaisons indirectes.

Une comparaison indirecte des données de l'étude APPLY-PNH (n = 96) aux données de l'étude de phase 3 PEGASUS (n=80) ayant évalué le pegcetacoplan a ainsi été réalisée, en utilisant une méthode de comparaison indirecte ajustée par appariement (*matched adjusted indirect comparison*, MAIC) du fait des données individuelles non accessibles pour le pegcetacoplan.

Au total, seuls 16/62 patients (26%) de l'étude APPLY-PNH ont été retenus pour la comparaison indirecte et 41/80 patients (51%) de l'étude PEGASUS. Le score de propension a inclus les variables pronostiques suivantes : l'hémoglobine initiale, le sexe et l'absence de besoins transfusionnels dans les 12 mois précédant l'inclusion. Les variables pronostiques réticulocytes, taux de LDH et l'âge n'ont été retenues.

Cette comparaison indirecte présente de nombreuses limites qui sont à prendre en compte dans l'interprétation des résultats :

- Le choix d'une MAIC non ancrée alors qu'une MAIC ancrée aurait pu être réalisée (ce qui a été fait en analyses de sensibilité) en supposant les comparateurs (eculizumab/ravulizumab) « équivalents » ;
- L'absence de prise en compte de tous les facteurs (3/6) parmi ceux d'ores et déjà identifiés comme importants, pose question sur l'importance d'un biais résiduel, d'autant qu'il persiste des différences moyennes standardisées entre groupes résiduelles importantes (SMD >0.20 voire 0.60) pour de nombreuses variables après pondération ;
- Les échantillons (ESS) ont été réduits de plus de 70% par rapport à la taille initiale de l'échantillon atteignant des valeurs < 30, avec des poids très variables (de 0,08 à 7,89), le tout conduisant à des estimations peu valides de l'effet thérapeutique.

<sup>18</sup> Au total 2 arrêts de traitement en raison d'une grossesse, l'un au cours de la 1ère phase de traitement, randomisée et l'autre au cours de la phase d'extension.

<sup>19</sup> Définie comme ne recevant pas ou ne remplissant pas les critères pour recevoir une transfusion de globules rouges.

## 3.3 Profil de tolérance

### 3.3.1 Données des études cliniques

#### Profil général

Dans la population SAF de l'étude APPLY-PNH, à la date du gel de la base pour l'analyse principale (gel de base : 26/09/2022), 62 patients avaient été exposés à iptacopan avec une durée d'exposition médiane de 169 jours (min – max : 141 – 171). À la date du gel de la base pour l'analyse finale (gel de base : 06/03/2023), 96 patients avaient été exposés à iptacopan avec une durée d'exposition médiane de 336 jours (min – max : 141 – 355).

#### Lors de la période randomisée de 24 semaines (gel de base : 26/09/2022) :

- Un effet indésirable (EI) avait été rapporté dans le bras iptacopan chez 82,3% (n = 51/62) des patients et 80% (n = 28/35) des patients dans le bras anti-C5 ;
- Selon la classification MEDRA, les EI les plus fréquemment rapportés dans le groupe iptacopan ont été les maux de tête (16,1% vs. 2,9%), les diarrhées (14,5% vs. 5,7%), les nasopharyngites (11,3% vs. 5,7%), les nausées (9,7% vs. 2,9%) et les arthralgies (8,1% vs. 2,9%) ;
- 25,8 % des patients du groupe iptacopan et 8,6 % de ceux du groupe anti-C5 ont rapporté au moins un EI considéré par l'investigateur comme lié au traitement. Les plus fréquents dans le groupe iptacopan ( $\geq 2\%$ ) ont été les maux de tête (6,5%), les arthralgies (4,8%), les nausées (4,8%), les thrombocytopénies, les diarrhées et les bouffées de chaleur (3,2% chacun) ;
- L'incidence des EI sévères (EIS) a été respectivement de 4,8% (n = 3/62) versus 8,6% (n = 3/35). Les EIS rapportés dans le groupe iptacopan ont été l'anémie, la pyélonéphrite et un dysfonctionnement du nœud sinusal avec accident ischémique transitoire (n = 1 chacun) ;
- L'incidence des EI graves (EIG) a été respectivement de 9,7% (n = 6/62) versus 14,3% (n = 5/35) ;
- L'incidence des EI nécessitant un traitement supplémentaire a été de 64,5% (n = 40/62) versus 51,4% (n = 18/35);
- Aucun EI n'a conduit à un arrêt ou une interruption de traitement pendant cette période d'analyse.

Sur l'ensemble de l'étude, dans la population « comb. SAF » des patients traités par iptacopan, un EI a été rapporté chez 85 (88,5%) patients. Les EI les plus fréquemment rapportés sur l'ensemble de l'étude étaient similaires à ceux rapportés lors de la période randomisée, avec les infections par le COVID-19 (29% vs. 27,1%), les céphalées (19,4% vs. 14,6%), les diarrhées (16,1% vs. 12,5%), les nasopharyngites (14,5% vs. 12,5%), les nausées (12,9% vs. 11,5%), l'arthralgie (11,3% vs. 7,3%) et les infections des voies urinaires (11,3% vs. 7,3%). L'incidence des EI graves a été de 13,5% et 1 patient a interrompu l'étude suite à un EI. Aucun patient n'a arrêté définitivement l'étude suite à un EI. Aucun décès n'a été rapporté au cours de l'étude.

#### Evènements indésirables d'intérêt

##### – Hémolyses et évènements thrombotiques

**Au cours de la période randomisée de 24 semaines (gel de base du 26/09/2022) :**

- Dix patients (16,1%) sous iptacopan avaient rapporté un événement hémolytique ou thromboembolique, et 10 patients (28,6%) dans le groupe anti-C5.
- La différence entre les groupes était principalement portée par la survenue de crises hémolytiques<sup>17</sup> (3,2% vs. 17,1%) et d'augmentations des LDH (6,5% versus 8,6%). Deux cas graves d'hémolyse ont été rapportés dans le groupe anti-C5, aucun dans le groupe iptacopan.
- Un cas d'accident ischémique transitoire grave a été identifié dans le groupe iptacopan, aucun dans le groupe anti-C5.

#### Sur l'ensemble de l'étude (gel de base : 06/03/2023) :

- Un EI de type « hémolyse » a été rapporté chez 15 patients (n = 15/96 soit 15,6%) traités par iptacopan :
  - 13 patients initialement randomisés dans le groupe iptacopan (n = 13/62 soit 21,0%) et 2 patients initialement randomisés dans le groupe anti-C5.
  - Il s'agissait le plus souvent d'une « crise hémolytique », rapportée par 7,3% des patients traités (n=7/96) ou d'une augmentation des LDH, rapportée par 6,3% des patients traités (n=6/96).
  - S'agissant des crises hémolytiques rapportées sous iptacopan (7 cas chez 7 patients), 3 sont survenues au cours des 24 premières semaines de traitement (dont 1 cas grave et 1 cas après le switch pendant la phase d'extension) et 4 après 24 semaines de traitement.
- Un événement de type thrombotique a été rapporté chez 3 patients (3,1%) traités par iptacopan (dont 1 patient du groupe anti-C5 ayant reçu iptacopan pendant la période d'extension).

#### - Hypersensibilité

Au cours de la période randomisée de 24 semaines, aucun EI de type hypersensibilité n'a été observé dans le groupe iptacopan.

Sur l'ensemble de l'étude, un EI d'hypersensibilité a été rapporté chez 7 patients (11,3%) du groupe iptacopan et 1 patient du groupe anti-C5. Une érythémateuse a été l'EI le plus fréquemment rapporté.

#### - Diminution de la numération plaquettaire

Au cours de la phase randomisée, une diminution de la numération plaquettaire a été rapportée par 6,5% des patients du groupe iptacopan (n=4) versus aucun (0%) dans le groupe anti-C5.

### 3.3.2 Données issues du RCP

Le Tableau 5 présente les effets indésirables observés lors des différentes études cliniques avec iptacopan chez des patients atteints d'HPN. Les effets indésirables sont répertoriés par classe de système d'organes (SOC) MedDRA et par fréquence, selon la convention suivante : très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ) ou rare ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), très rare ( $< 1/10\ 000$ ).

Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Tableau 5 : Tableau des effets indésirables rapportés dans les études cliniques

Classe de système d'organes Effet indésirable	Catégorie de fréquence
<b>Infections et infestations</b>	
Infection des voies aériennes supérieures <sup>1</sup>	Très fréquent
Infection des voies urinaires <sup>2</sup>	Fréquent
Bronchite <sup>3</sup>	Fréquent
Pneumonie bactérienne	Peu fréquent
<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>	
Numération plaquettaire diminuée <sup>4</sup>	Fréquent
<b>Affections du système nerveux</b>	
Céphalée <sup>5</sup>	Très fréquent
Sensation vertigineuse	Fréquent
<b>Affections gastro-intestinales</b>	
Diarrhée	Très fréquent
Douleur abdominale <sup>6</sup>	Fréquent
Nausées	Fréquent
<b>Affections de la peau et du tissu sous cutané</b>	
Urticaire	Peu fréquent
<b>Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif</b>	
Arthralgie	Fréquent
<sup>1</sup> Infection des voies aériennes supérieures regroupe les termes préférentiels suivants : grippe, rhinopharyngite, pharyngite, rhinite, sinusite et infection des voies aériennes supérieures. <sup>2</sup> Infection des voies urinaires regroupe les termes préférentiels suivants : infection des voies urinaires et cystite à Escherichia. <sup>3</sup> Bronchite regroupe les termes préférentiels suivants : bronchite, bronchite à Haemophilus et bronchite bactérienne. <sup>4</sup> Numération plaquettaire diminuée regroupe les termes préférentiels suivants : thrombopénie et numération plaquettaire diminuée. <sup>5</sup> Céphalée regroupe les termes préférentiels suivants : céphalée et gêne de la tête. <sup>6</sup> Douleur abdominale regroupe les termes préférentiels suivants : douleur abdominale, douleur abdominale haute, abdomen sensible et gêne abdominale.	

### Description d'effets indésirables sélectionnés

- Numération plaquettaire diminuée

Une diminution de la numération plaquettaire a été rapportée chez 12/164 (7%) des patients atteints d'HPN. Parmi eux, 5 patients ont présenté des événements d'intensité légère, 5 des événements d'intensité modérée et 2 des événements d'intensité sévère. Les patients ayant présenté des événements sévères présentaient simultanément des anticorps antiplaquettaires ou une aplasie médullaire idiopathique avec une thrombopénie préexistante. Les événements ont débuté au cours des 2 premiers mois de traitement par l'iptacopan chez 7/12 patients et après une exposition plus longue (111 à 951 jours)

chez 5/12 patients. À la date de clôture des données, 7 patients (58%) étaient rétablis ou les événements étaient en cours de résolution et le traitement par l'iptacopan a été poursuivi chez tous les patients.

- Infections

Dans les études cliniques sur l'HPN, 1/164 (0,6%) des patients atteints d'HPN a présenté une pneumonie bactérienne grave au cours du traitement par l'iptacopan ; ce patient avait été vacciné contre *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* et *Haemophilus influenzae* de type B et s'est rétabli après un traitement par antibiotiques tout en poursuivant le traitement par l'iptacopan.

- Augmentations du taux de cholestérol sanguin et de la pression artérielle

Chez les patients traités par 200 mg de l'iptacopan deux fois par jour au cours des études cliniques dans l'HPN, des augmentations moyennes d'environ 0,7 mmol/L par rapport à la valeur initiale du cholestérol total et du cholestérol LDL ont été observées au 6ème mois. Les valeurs moyennes sont restées dans les limites normales. Des augmentations de la pression artérielle, en particulier de la pression artérielle diastolique (PAD), ont été observées (augmentation moyenne de 4,7 mmHg au 6ème mois). La PAD moyenne n'a pas dépassé 80 mmHg. Les augmentations du cholestérol total, du cholestérol LDL et de la PAD sont corrélées aux augmentations de l'hémoglobine (amélioration de l'anémie) chez les patients atteints d'HPN (voir rubrique 5.1).

- Diminution de la fréquence cardiaque

Chez les patients traités par 200 mg d'iptacopan deux fois par jour au cours des études cliniques dans l'HPN, une diminution moyenne de la fréquence cardiaque d'environ 5 bpm a été observée au 6ème mois (moyenne de 68 bpm).

### 3.4 Données d'utilisation

Sans objet.

### 3.5 Modification du parcours de soins

FABHALTA (iptacopan) s'administre en monothérapie par voie orale à raison de 200 mg (un comprimé) 2 fois par jour.

Au même stade de la stratégie thérapeutique (en 2ème intention, en cas d'anémie persistante sous anti-C5), on dispose actuellement d'ASPAVELI (pegcetacoplan)<sup>13</sup>, un inhibiteur du C3 pris en charge pour le traitement des patients adultes anémiques (uniquement en cas de taux d'Hb < 10,5 g/dl) après un traitement par inhibiteur du complément C5 d'au moins 3 mois. **ASPAVELI (pegcetacoplan) est indiqué en monothérapie et s'administre deux fois par semaine sous forme de perfusion sous-cutanée ce qui permet une administration à domicile et une auto-administration pour les patients ayant bien toléré le traitement dans les centres de traitement spécialisés. Il est à conserver au réfrigérateur.**

Pour rappel, ces traitements sont destinés à être poursuivis au long cours, potentiellement à vie.

### 3.6 Programme d'études

- Dans l'indication évaluée

Sans objet.

## → Dans d'autres indications

Plusieurs études sont en cours dans la néphropathie (à IgA, à C3G, à complexe immun, lupique) ainsi que dans le syndrome hémolytique et urémique atypique.

## 4. Discussion

Au total, l'évaluation de FABHALTA (iptacopan) dans l'indication « en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN) et présentant une anémie hémolytique (Hb < 10g/dL) après un traitement par inhibiteur du complément C5 » repose essentiellement sur les résultats d'une étude randomisée de phase III (APPLY-PNH), contrôlée versus poursuite d'un inhibiteur du complément C5, en ouvert, ayant inclus des patients adultes atteints d'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN) présentant une anémie résiduelle (définie dans l'étude comme un taux d'hémoglobine < 10 g/dl) après au moins 6 mois de traitement par un inhibiteur du complément C5 (ravulizumab ou eculizumab).

Les analyses prédéfinies conduites au terme des 24 semaines de traitement et ayant porté sur les 97 patients randomisées (62 patients dans le groupe iptacopan et 35 patients dans le groupe anti-C5), ont démontré un bénéfice de l'iptacopan en monothérapie versus la poursuite de l'inhibiteur du complément C5 (ravulizumab ou eculizumab) en matière de :

- Critères de jugement principaux :
  - Proportion de patients avec une augmentation du taux d'hémoglobine  $\geq 2$  g/dL en l'absence de transfusions entre l'inclusion et S18/S24 : 82,3% dans le groupe iptacopan versus 2,0% dans le groupe anti-C5, soit une différence de 80,3% (IC<sub>95%</sub>[71,3 ; 87,6],  $p < 0,0001$ ) ;
  - Proportion de patients avec un taux d'hémoglobine  $\geq 12$  g/dL en l'absence de transfusions entre l'inclusion et S18/S24 : 68,8 % versus 1,8 % des patients, soit une différence de 67,0 % (IC<sub>95%</sub>[56,3 ; 76,9],  $p < 0,0001$ ) ;
- Critères de jugement secondaires avec gestion du risque alpha :
  - Proportion de patients n'ayant pas eu besoin de transfusion de globules rouges jusqu'à la 24<sup>ème</sup> semaine de traitement : 96,4% versus 26,1%, soit une différence de 70,3% (IC<sub>95%</sub>[52,6 ; 84,9] ;  $p < 0,0001$ ) ;
  - Variation du taux d'hémoglobine à S18/S24 : différence moyenne de +3,63 g/dL (IC<sub>95%</sub>[3,18 ; 4,08] ;  $p < 0,0001$ ) en faveur de l'iptacopan ;
  - Variation du score FACIT-Fatigue à S18/S24 : différence moyenne de +8,29 en faveur de l'iptacopan (IC<sub>95%</sub>[5,28 ; 11,29] ;  $p < 0,0001$ ) ;
  - Variation du taux de réticulocytes à S18/S24 : différence moyenne de -116,26 x 10<sup>9</sup>cellules/L en faveur de l'iptacopan (IC<sub>95%</sub>[-132,17 ; -100,36] ;  $p < 0,0001$ ).
  - Taux annualisé de crises hémolytiques : 0,07 [0,02 ; 0,31] dans le groupe iptacopan versus 0,67 [0,26 ; 1,72], soit un rapport des taux de 0,10 [0,02 ; 0,61].

Aucune différence significative entre les groupes n'a été mise en évidence sur la variation moyenne du taux de LDH à 24 semaines ni sur les événements indésirables vasculaires majeurs (MAVE).

Les EI les plus fréquemment rapportés dans le groupe iptacopan ont été les maux de tête (16,1% vs. 2,9% sous anti-C5), les diarrhées (14,5% vs. 5,7%), les nasopharyngites (11,3% vs. 5,7%), les nausées (9,7% vs. 2,9%) et les arthralgies (8,1% vs. 2,9%). L'incidence des EI graves a été respectivement de 9,7% et de 14,3%.

Au cours de la période randomisée de 24 semaines, 10 patients (16,1%) sous iptacopan avaient rapporté un EI de type hémolyse ou thrombose et 10 patients (28,6%) dans le groupe anti-C5. La différence entre les groupes était principalement portée par l'incidence des crises hémolytiques (3,2% vs.

17,1%). Deux cas d'hémolyse grave ont été rapportés dans le groupe anti-C5 et aucun cas n'a été rapporté dans le groupe iptacopan.

La portée de ces résultats est néanmoins limitée par les points suivants :

- L'absence de comparaison directe à ASPAVELI (pegcetacoplan), du fait d'un développement concomitant, spécialité prise en charge pouvant être prescrite dans l'indication revendiquée pour l'iptacopan, ce qui ne permet pas de conclure sur l'efficacité et la tolérance relatives de ces deux traitements, notamment sur le recours aux transfusions ou le risque de crises hémolytiques et de complications thrombotiques (l'une des principales causes de décès dans l'HPN). Le laboratoire a fourni les résultats d'une comparaison indirecte (MAIC), cependant plusieurs limites méthodologiques rendent ces résultats difficilement interprétables :
  - Le choix d'une MAIC non ancrée alors qu'une MAIC ancrée aurait pu être réalisée ;
  - L'absence de prise en compte de tous les facteurs (3/6) parmi ceux d'ores et déjà identifiés comme importants, pose question sur l'importance d'un biais résiduel ;
  - Les effectifs inclus dans les analyses sont également très faibles (< 30), réduits de plus de 70% par rapport à la taille initiale de l'échantillon, avec des poids très variables (de 0,08 à 7,89) illustrant des populations initialement différentes.
- S'agissant en particulier du risque d'hémolyses, au regard du mécanisme d'action de l'iptacopan proche de celui du pegcetacoplan (inhibiteur proximal de la voie du complément permettant d'agir à la fois sur l'hémolyse intra- et extravasculaire) et en l'absence de données comparatives, on ne peut à ce jour présumer d'un moindre risque avec l'iptacopan en comparaison au pegcetacoplan.
- On peut s'interroger sur la population incluse, hétérogène au regard de la résistance aux anti-C5 : certains patients avaient une anémie modérée et près de 40% n'avaient pas été transfusés dans les 12 derniers mois, suggérant que ces patients avaient une efficacité au moins partielle des anti-C5. De plus, environ 70% (n=16) des patients sous eculizumab dans le bras comparateur ont été traités à une posologie de 900 mg (soit 46% des patients inclus dans ce bras) et le protocole ne prévoyait pas d'ajustement de dose. On ne peut exclure que certains de ces patients auraient pu bénéficier d'une augmentation de la posologie comme proposée par le PNDS en cas de CH50 > 10 % sans inflammation associée. Ainsi, une surestimation du bénéfice observé ne peut être totalement écartée.
- Bien qu'une différence statistiquement significative en faveur d'iptacopan ait été démontrée dans l'étude sur le score FACIT-fatigue (+8,3 points), critère clinique d'intérêt dans l'HPN, aucune conclusion formelle ne peut être tirée du fait du caractère ouvert de l'étude, source majeure de biais pour l'évaluation de PRO. Il en est de même pour la qualité de vie qui de plus a été évaluée à titre exploratoire.
- L'absence d'évaluation de l'iptacopan dans la sous population de l'AMM des patients adultes anémiques traités par anti-C5 depuis moins de 6 mois.

**Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance disponibles, un impact supplémentaire de FABHALTA (iptacopan) sur la morbidité a été démontrée versus la poursuite d'un inhibiteur du complément C5 (ravulizumab ou eculizumab) chez des patients présentant une anémie résiduelle malgré un traitement par anti-C5 depuis au moins 6 mois (critère d'inclusion) ; néanmoins l'impact supplémentaire sur la morbi-mortalité versus ASPAVELI (pegcetacoplan) n'est à ce jour pas démontré. Bien qu'un impact supplémentaire sur le parcours de soins et la qualité de vie soit attendu versus ASPAVELI (pegcetacoplan) du fait d'une prise en monothérapie par**

voie orale (1 comprimé deux fois par jour), celui-ci n'est à ce jour pas démontré faute de données.

## 5. Conclusions de la Commission de la Transparence :

L'appréciation des critères d'éligibilité prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique sur lesquels la HAS doit se prononcer ne préjuge pas de l'avis de la Commission de la Transparence qui pourrait être rendu dans le cadre d'une demande d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et/ou la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités de FABHALTA (iptacopan) dans l'indication concernée.

**Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :**

### 5.1 Maladie grave, rare ou invalidante

**La spécialité FABHALTA (iptacopan) est destinée à traiter une maladie grave, rare et invalidante dès lors que :**

- Il s'agit d'une maladie orpheline dont la prévalence est estimée à 1/70 000 habitants en Europe.
- Les patients atteints d'HPN ont un risque d'évolution clonale médullaire avec une incidence cumulative de leucémie aiguë myéloblastique et de syndrome myélodysplasique évaluée à 10% à 15 ans (mais qui peuvent survenir précocement au cours du temps). L'évolution de la maladie est variable et engage le pronostic vital par ses complications : événements thromboemboliques, infections, insuffisance rénale et médullaire.
- L'HPN est associée à des symptômes chroniques pouvant entraîner une perte de qualité de vie, incluant une fatigue chronique accompagnée de céphalées et de dyspnée, des troubles digestifs, et une dysphagie.

### 5.2 Absence de traitement approprié

**Dans l'indication retenue par la CT pour l'accès précoce, à savoir en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN) et présentant une anémie hémolytique (Hb < 10g/dL) après un traitement par inhibiteur du complément C5 pendant au moins 6 mois, il n'existe pas de traitement approprié malgré l'existence de ASPAVELI (pegcetacoplan), seule spécialité actuellement recommandée, disponible, et prise en charge dans le cadre du droit commun au même niveau de la prise en charge que FABHALTA (iptacopan).**

**En effet, ASPAVELI (pegcetacoplan) n'est pas considérée comme un traitement approprié dans la mesure où :**

- Cette spécialité s'administre en perfusion sous-cutanée 2 fois par semaine avec la possibilité d'une administration à domicile et d'auto-administration et se conserve au réfrigérateur, à la différence de FABHALTA (iptacopan) qui s'administre en monothérapie par voie orale en 2 prises par jour et ne requiert pas de précaution particulière de conservation. Bien que cela ne soit pas démontré à ce jour faute de données, FABHALTA (iptacopan) pourrait ainsi permettre une simplification du parcours de soins et une amélioration de la qualité de vie des patients en comparaison à ASPAVELI (pegcetacoplan) ;
- Les données d'efficacité et de tolérance dont la commission dispose pour FABHALTA (iptacopan) sont satisfaisantes et ne suggèrent pas de perte de chance pour le patient au regard de ASPAVELI (pegcetacoplan), tant en matière d'efficacité que de tolérance.

### 5.3 Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement

La mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée puisqu'il s'agit d'une maladie grave, rare, et invalidante pour laquelle il n'existe pas de traitement approprié.

### 5.4 Caractère présumé innovant notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent

Ce médicament est présumé innovant dans l'indication considérée, car :

- Il s'agit d'une nouvelle modalité de prise en charge susceptible d'apporter un changement substantiel aux patients dans la prise en charge du fait de ses modalités d'administration en monothérapie par voie orale (1 comprimé 2 fois par jour) sans précaution particulière de conservation, qui pourraient permettre une simplification du parcours de soin et une amélioration de la qualité de vie des patients en comparaison à ASPAVELI (pegcetacoplan) ;
- Il dispose d'un plan de développement adapté et présente des résultats cliniques, pour les patients ayant précédemment reçu un inhibiteur du complément C5 pendant au moins 6 mois, étayant la présomption d'un bénéfice pour le patient dans le contexte de la stratégie thérapeutique de référence qui existait lors de la mise en place des études cliniques de FABHALTA (iptacopan). On ne dispose néanmoins pas à ce jour de données cliniques démontrant un bénéfice dans le contexte de la stratégie thérapeutique actuelle qui inclut ASPAVELI (pegcetacoplan), notamment pour documenter le bénéfice présumé sur le parcours de soins et la qualité de vie des patients ;
- Il participe à couvrir un besoin médical insuffisamment couvert.

### 5.5 Recommandations

**La Commission donne un avis favorable à l'autorisation d'accès précoce de FABHALTA (iptacopan) dans l'indication « En monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN) et présentant une anémie hémolytique (Hb < 10g/dL) après un traitement par inhibiteur du complément C5 pendant au moins 6 mois ».**

**Pour rappel, il s'agit d'un avis rendu par la Commission de la Transparence, la décision d'autoriser ou non l'accès précoce revient au collège de la HAS.**

→ **La Commission recommande une durée d'autorisation de l'accès précoce d'un an.**

Le cas échéant, pour un renouvellement ultérieur, le rapport de synthèse déposé doit être le plus récent possible en tenant compte du dépôt du dossier 3 mois avant la fin de l'autorisation et du gel de base accepté de 1 mois avant l'envoi du dossier. La nouvelle période couverte doit débiter à la suite de celle du rapport de synthèse précédent.

## 6. Annexes



AAP FABHALTA  
Iptacopan - Avis Fin.

---

FABHALTA 200 mg,, 24 avril 2024  
Toutes nos publications sont téléchargeables sur [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)