

Décision n° 2024.0240/DC/SEM du 12 septembre 2024 du collège de la Haute Autorité de santé portant refus d'autorisation d'accès précoce de la spécialité FILSPARI (sparsentan)

Le collège de la Haute Autorité de santé ayant valablement délibéré en sa séance du 12 septembre 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 l'autorisation de mise sur le marché délivrée à la spécialité FILSPARI (sparsentan) ;
Vu la demande d'autorisation d'accès précoce présentée par le laboratoire VIFOR FRANCE pour la spécialité FILSPARI (sparsentan), reçue le 13 juin 2024 ;
Vu la demande d'inscription sur l'une des listes des spécialités remboursables déposée par le demandeur ;
Vu la notification de la HAS indiquant les éléments manquants adressée le 21 juin 2024 au demandeur ;
Vu les éléments reçus le 10 juillet 2024 ;
Vu l'accusé d'enregistrement de demande complète notifié le 11 juillet 2024 au demandeur ;
Vu la demande d'informations complémentaires adressée par la HAS le 22 juillet 2024 au demandeur ;
Vu les informations complémentaires reçues le 22 juillet 2024 ;
Vu la notification de la HAS indiquant la prorogation du délai d'instruction de la demande d'autorisation d'accès précoce, adressée le 11 juillet 2024 au demandeur ;
Vu l'avis de la commission de la transparence du 4 septembre 2024 ;

DÉCIDE :

Article 1^{er}

La demande d'autorisation d'accès précoce susvisée concerne le médicament **FILSPARI (sparsentan)**, dans l'indication « Traitement des patients adultes atteints d'une néphropathie à immunoglobulines A primitive (N-IgA), présentant une protéinurie $\geq 1,0$ g/jour (ou un rapport protéinurie/créatininurie $\geq 0,75$ g/g) après un traitement néphroprotecteur standard optimisé, sauf contre-indication ou intolérance », ayant obtenu une autorisation de mise sur le marché attestant de son efficacité et de sa sécurité.

Le laboratoire VIFOR FRANCE a déposé une demande d'inscription de cette indication sur la liste visée à l'article L. 5123-2 du code de la santé publique et sur la liste visée à l'article L. 162-17 du code de la sécurité sociale.

La commission de la transparence (CT) a considéré que la spécialité est destinée à traiter une maladie grave, rare et invalidante dès lors que la néphropathie à IgA est responsable d'une insuffisance rénale progressive évoluant vers l'insuffisance rénale terminale (IRT) après dix ans dans environ 30 % des cas. Les stades avancés de la maladie rénale chronique sont associés à un risque cardiovasculaire augmenté, une protéinurie persistante $\geq 1,0$ g/jour étant un facteur prédictif d'une progression rapide de la maladie. La néphropathie à IgA est responsable d'une insuffisance rénale progressive évoluant vers l'insuffisance rénale terminale primitive est classée comme maladie rare avec une incidence de 2,5 pour 100 000 personnes par an en France, soit 1500 nouveaux cas, parmi lesquels 30 à 40 % ont une protéinurie $\geq 1,0$ g/jour. Au stade terminal de la maladie, la qualité de vie des patients est largement dégradée du fait notamment des traitements de suppléance rénale (greffe et dialyse).

La CT a néanmoins estimé que :

- Il existe un traitement approprié puisque l'inhibiteur du SGLT-2, FORXIGA (dapaglifozine) est un traitement approprié en cas d'échec du traitement standard (IEC/ARA II) chez les patients ayant une protéinurie $\geq 1,0$ g/j, en association au traitement standard ;
- La mise en œuvre du traitement peut être différée puisqu'il existe un traitement approprié dans cette maladie rare, grave et invalidante ;
- Ce médicament n'est pas présumé innovant car la quantité d'effet importante observée sur la protéinurie dans l'étude de phase III PROTECT n'a pas été confortée par les résultats sur les différents critères évaluant le débit de filtration glomérulaire (DFGe), notamment sur la variation du DFGe jusqu'à 110 semaines. Pourtant, le DFGe est le critère le plus pertinent pour évaluer la fonction rénale et il n'y a pas de données robustes pour démontrer un impact sur la qualité de vie des patients. Par ailleurs, l'utilisation du **FILSPARI (sparsentan)** comporte de nombreuses limites car une surveillance particulière est nécessaire au cours du traitement, il n'est pas recommandé en cas d'insuffisance rénale ou hépatique sévère, il est contre-indiqué chez la femme enceinte et il existe de nombreuses interactions médicamenteuses notamment avec les autres traitements de la maladie rénale chronique. Le médicament ne dispose pas d'un plan de développement adapté car il n'existe pas de données à plus long terme sur la réduction du recours à la dialyse ou la greffe, véritable enjeu du traitement. De plus, il n'existe pas de données chez les patients transplantés, les insuffisants cardiaques ou dans la population pédiatrique qui est aussi concernée par cette maladie. Il n'existe pas de données comparant **FILSPARI (sparsentan)** à FORXIGA (dapaglifozine), en association au traitement standard. Dès lors, le médicament n'est pas susceptible de combler le besoin médical insuffisamment couvert.

Le collège décide de s'approprier les motifs de la CT sur l'ensemble des points.

Au regard de l'ensemble de ces éléments, le collège conclut que les critères énoncés aux 1°, 2° et 4° du I de l'article L. 5121-12 du code de la santé publique ne sont pas remplis dans l'indication « Traitement des patients adultes atteints d'une néphropathie à immunoglobulines A primitive (N-IgA), présentant une protéinurie $\geq 1,0$ g/jour (ou un rapport protéinurie/créatininurie $\geq 0,75$ g/g) après un traitement néphroprotecteur standard optimisé, sauf contre-indication ou intolérance ».

Par suite, la demande d'autorisation d'accès précoce ne peut être que rejetée.

Article 2

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 12 septembre 2024.

Pour le collège :
Le président de la Haute Autorité de santé,
P^R LIONEL COLLET
Signé

AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS

sparsentan

FILSPARI 200 mg et
400 mg,

comprimé pelliculé

Accès précoce post-AMM

Adopté par la Commission de la transparence le 4 septembre 2024

- Néphropathie à IgA primitive
- Adulte

Synthèse

Avis défavorable à l'autorisation d'accès précoce dans l'indication suivante :

« Traitement des patients adultes atteints d'une néphropathie à immunoglobulines A primitive (N-IgA), présentant une protéinurie $\geq 1,0$ g/jour (ou un rapport protéinurie/créatininurie $\geq 0,75$ g/g) après un traitement néphroprotecteur standard optimisé, sauf contre-indication ou intolérance. »

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

La spécialité est destinée à traiter une maladie grave, rare et invalidante dès lors que :

- la néphropathie à IgA primitive (N-IgA) est responsable d'une insuffisance rénale progressive évoluant vers l'insuffisance rénale terminale (IRT) après dix ans dans environ 30 % des cas et les stades avancés de la maladie rénale chronique, consécutifs à la progression de la N-IgA, sont associés à un risque cardiovasculaire augmenté, une protéinurie persistante $\geq 1,0$ g/jour étant un facteur prédictif d'une progression rapide de la maladie ;
- au stade terminal de la maladie, la qualité de vie des patients est largement dégradée du fait notamment des traitements de suppléance rénale (greffe et dialyse) et la maladie a d'importantes conséquences sur les aspects sociaux, la vitalité et la santé mentale en raison de l'impact important de l'annonce du diagnostic et des changements de vie à opérer avec l'évolution de la maladie ;
- la N-IgA primitive est classée comme maladie rare avec une incidence de 2,5 pour 100 000 personnes par an en France, soit 1500 nouveaux cas, parmi lesquels 30 à 40 % ont une protéinurie $\geq 1,0$ g/jour.

En cas d'échec du traitement standard (IEC/ARA II) chez les patients ayant une protéinurie $\geq 1,0$ g/j, l'inhibiteur du SGLT-2, dapagliflozine (FORXIGA) en association au traitement standard, est un traitement approprié.

La mise en œuvre du traitement peut être différée puisqu'il existe un traitement approprié dans cette maladie rare, grave et invalidante.

Ce médicament n'est pas susceptible d'être innovant car :

- La quantité d'effet importante observée sur la protéinurie versus l'irbésartan à la semaine 36 dans l'étude de phase III PROTECT n'a pas été confortée par les résultats sur les différents critères évaluant le DFGe (variation du DFGe jusqu'à 110 semaines), or le DFGe est le critère le plus pertinent pour évaluer la fonction rénale et on ne dispose pas de données robustes pour démontrer un impact sur la qualité de vie des patients. Par ailleurs, l'utilisation du sparsentan comporte de nombreuses limites car une surveillance particulière est nécessaire au cours du traitement, il n'est pas recommandé en cas d'insuffisance rénale ou hépatique sévère, il est contre-indiqué chez la femme enceinte et il existe de nombreuses interactions médicamenteuses notamment avec les autres traitements de la maladie rénale chronique.
- Le médicament ne dispose pas d'un plan de développement adapté car :
 - on ne dispose pas de données à plus long terme pour évaluer l'effet du sparsentan sur la réduction du recours à la dialyse ou la greffe, véritable enjeu du traitement, afin de confirmer son efficacité pour ralentir le déclin de la fonction rénale, mal démontrée sur les paramètres biologiques ;
 - on ne dispose de données chez les patients transplantés, les insuffisants cardiaques ou dans la population pédiatrique qui est aussi concernée par cette maladie ;
 - une étude versus la dapagliflozine, inhibiteur du SGLT-2, en association au traitement standard, serait nécessaire afin de placer ces deux médicaments l'un par rapport à l'autre dans la stratégie thérapeutique en tenant compte de leur efficacité et de leur tolérance.
- Le médicament n'est pas susceptible de combler le besoin médical insuffisamment couvert.

Sommaire

1. Contexte	4
2. Environnement médical	6
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	6
2.2 Prise en charge actuelle	7
2.3 Couverture du besoin médical	8
3. Synthèse des données	8
3.1 Données disponibles	8
3.2 Synthèse des données d'efficacité	8
3.2.1 Etude PROTECT	8
3.2.2 Qualité de vie	15
3.3 Profil de tolérance	15
3.4 Données d'utilisation	17
3.5 Modification du parcours de soins	17
3.6 Programme d'études	17
4. Discussion	18
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	19
5.1 Maladie grave, rare ou invalidante	20
5.2 Absence de traitement approprié	20
5.3 Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement	20
5.4 Caractère présumé innovant notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent	20
5.5 Recommandations	21
6. Annexes	22
6.1 Annexe 1	22
6.2 Annexe 2	22

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 – Septembre 2024

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Demande d'autorisation d'accès précoce post-AMM
Indication concernée par l'évaluation	Indication de l'AMM : « Traitement de la néphropathie à immunoglobulines A primitive (N-IgA) chez les adultes avec une protéinurie $\geq 1,0$ g/jour (ou un rapport protéines/créatinine urinaires (RPCU) $\geq 0,75$ g/g). » Indication sollicitée pour la demande d'AP post-AMM restreinte par rapport à celle de l'AMM : « Traitement des patients adultes atteints d'une néphropathie à immunoglobulines A primitive (N-IgA), présentant une protéinurie $\geq 1,0$ g/jour (ou un rapport protéinurie/créatininurie $\geq 0,75$ g/g) après un traitement néphroprotecteur standard optimisé, sauf contre-indication ou intolérance. »
DCI (code ATC) Présentations concernées	sparsentan (C09XX01) FILSPARI 200 mg, comprimé pelliculé – Boîte de 30 comprimés en flacon (CIP : 34009 302 928 3 9) FILSPARI 400 mg, comprimé pelliculé – Boîte de 30 comprimés pelliculés en flacon (CIP : 34009 302 928 4 6)
Laboratoire	VIFOR FRANCE (Exploitant)
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	Date initiale (procédure centralisée) : 19/04/2024 AMM conditionnelle avec engagement dans le cadre de l'AMM de fournir les résultats définitifs (rapport d'étude clinique) de l'étude PROTECT, une étude internationale de phase III, randomisée, multicentrique en double aveugle avec un comparateur actif, chez des patients ayant une N-IgA. Plan de Gestion des Risques (PGR) Plan d'investigation pédiatrique associé à l'AMM : Non
Conditions de prescription et de délivrance et statuts	Conditions de prescription et de délivrance – Liste I – Médicament de prescription initiale réservée aux spécialistes en néphrologie – Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT). Statut particulier – Médicament orphelin (EU/3/20/2345)
Posologie dans l'indication évaluée	Le traitement par sparsentan doit être instauré à une dose de 200 mg une fois par jour pendant 14 jours, augmentée ensuite jusqu'à une dose d'entretien de 400 mg une fois par jour, en fonction de la tolérance. Si le patient présente des problèmes de tolérance (pression artérielle systolique [PAS] ≤ 100 mmHg, pression artérielle diastolique [PAD] ≤ 60 mmHg, aggravation de l'œdème ou hyperkaliémie), un ajustement de la dose des médicaments concomitants, suivi d'une réduction temporaire de la dose de sparsentan ou de l'arrêt du traitement par sparsentan est recommandée. Lors de la reprise du traitement par sparsentan après une interruption, la répétition du schéma posologique initial peut être envisagée.

	Une interruption du traitement, précédée ou non d'une réduction de la dose de sparsentan, peut être recommandée en cas d'hypotension persistante ou de modifications de la fonction hépatique. Pour plus de précision, se référer au RCP, notamment pour les populations particulières (insuffisance hépatique et atteinte rénale).
Classe pharmacothérapeutique	Double antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II et de l'endothéline
Mécanisme d'action	C'est une molécule qui agit comme double antagoniste des récepteurs de type A de l'endothéline (ETA) et des récepteurs de type 1 de l'angiotensine II (AT1). L'endothéline 1 via les récepteurs ETA et l'angiotensine II via les récepteurs AT1 induisent des processus qui conduisent à la progression de la N-IgA par le biais d'actions hémodynamiques et d'une prolifération des cellules mésangiales, d'une augmentation de l'expression et de l'activité de médiateurs pro-inflammatoires et profibrotiques, d'une atteinte podocytaire et d'un stress oxydatif.
Information au niveau international	Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier : FILSPARI a une AMM aux États-Unis dans une indication non complètement superposable pour la réduction de la protéinurie chez les adultes atteints de néphropathie à immunoglobulines A (N IgA) primitive à risque de progression rapide, caractérisée généralement par un rapport protéines/créatinine urinaires (RPCU) $\geq 1,5$ g/g. FILSPARI bénéficie d'une autorisation d'usage compassionnel dans les pays suivants : – Belgique : traitement chez des adultes atteints de néphropathie à immunoglobulines A (N-IgA) primaire avec une excrétion urinaire de protéine > 1 g/jour. – Allemagne : traitement de la néphropathie à immunoglobulines A (N IgA) primitive. – Italie : traitement des patients adultes présentant une néphropathie à immunoglobulines A primitive. – Espagne : néphropathie à immunoglobulines A (N IgA). – Autriche, Suisse, Danemark, Finlande, Irlande, Luxembourg, Pays-Bas, Norvège, Portugal, Suède dans l'indication de l'AMM.
Autres indications de l'AMM	Sans objet
Rappel des évaluations précédentes	Sans objet
Évaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation : • Date d'examen et d'adoption : 4 septembre 2022. – Contributions de parties prenantes : Oui (contribution écrite de l'association AIRG et de l'association Renaloo) – Expertise externe : Oui

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

Description de la maladie

La N-IgA est l'une des premières causes d'insuffisance rénale chronique terminale (IRCT) dans le monde. Elle touche préférentiellement l'enfant, l'adolescent et l'adulte jeune. Elle est responsable d'une insuffisance rénale progressive évoluant vers l'IRCT après dix ans dans environ 30 % des cas.

Elle est sous-diagnostiquée en raison de son hétérogénéité clinique. Le diagnostic de la N-IgA nécessite une ponction et une biopsie rénale montrant des dépôts, essentiellement d'IgA polymériques, dans le mésangium glomérulaire. L'intensité du marquage des IgA doit être supérieure à « trace » et prédominants. Il n'existe pas de biomarqueur sérique ou urinaire diagnostique validé pour la N-IgA.

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

Les stades avancés de la maladie rénale chronique, consécutifs à la progression de la N-IgA, sont associés à un risque cardiovasculaire augmenté et une évolution vers la nécessité de dialyse et/ou transplantation rénale. Du fait de l'étiologie extrarénale de la N-IgA, le taux de récurrence après une transplantation est élevé, d'environ 20 % à 60 % selon les études^{1,2,3,4}.

La présence histologique d'une glomérulosclérose, de croissants fibreux, d'une fibrose interstitielle ou d'une atrophie tubulaire, traduisent un pronostic défavorable⁵.

La présence d'une hypertension, définie comme une pression artérielle $\geq 140/90$ mmHg, lors de l'apparition de la maladie, est fortement corrélée à un risque accru de diminution du DFG dans la N-IgA. La pression artérielle et la protéinurie sont des paramètres interdépendants, ainsi la diminution de la pression artérielle aura probablement un effet sur la protéinurie.

Au stade d'IRCT, la mortalité et la morbidité s'accroissent et la qualité de vie des patients est largement dégradée du fait notamment des traitements de suppléance rénale (greffe et dialyse). Des études montrent que la qualité de vie diminue dès les stades précoces de la maladie rénale⁶. La maladie a en effet d'importantes conséquences sur les aspects sociaux (adaptation de l'activité familiale, des projets de parentalité et de la vie professionnelle), la vitalité et la santé mentale en raison de l'impact important de l'annonce du diagnostic et des changements de vie à opérer avec l'évolution de la maladie⁷.

Épidémiologie

La N-IgA primitive est classée comme maladie rare. Sa prévalence est d'environ 4 pour 10 000 dans l'Union Européenne.

Son incidence d'environ 2,5 pour 100 000 personnes, par an, en France, avec un nombre estimé de 1 500 nouveaux cas diagnostiqués chaque année. Dans 30 % à 40 % des cas, les patients ont une

¹ Choy BY, Chan TM and Lai KN. Recurrent Glomerulonephritis After Kidney Transplantation. American Journal of Transplantation 2006;6:2535–2542

² Bumgardner, GL, Amend WC, Ascher NL. Single center long-term results of renal transplantation for IgA nephropathy. Transplantation 1998;65:1053-1060.

³ Moroni G, Belingheri M, Frontini G, Tamborini F, Messa P. Immunoglobulin A Nephropathy. Recurrence After Renal Transplantation. Front Immunol 2019;10:1332

⁴ Golgert WA, Appel GB, Hariharan S Recurrent Glomerulonephritis after Renal Transplantation: An Unsolved Problem. Clin J Am Soc Nephrol 2008;3:800-807

⁵ Hogg RJ. Idiopathic immunoglobulin A nephropathy in children and adolescents. Pediatr Nephrol 2010;25:823–829

⁶ Cruz M, Andrade C, Urrutia M et al. Quality of life in patients with chronic kidney disease. Clinics 2011;66:991-995.

⁷ Bertocchio J-P, Baranger T, Isnard-Bouchon M et al. Divergences (et convergences) de perceptions entre patients et néphrologues de l'impact de l'insuffisance rénale chronique non terminale sur l'élan vital en France : résultats de l'enquête MAEVA. Néphrologie & Thérapeutique 2018;14:222-230.

protéinurie persistante pouvant être accompagnée d'une hématurie microscopique, qui est détectée fortuitement lors d'une analyse de routine (Orphanet).

Ce groupe de patients ayant une protéinurie $\geq 1,0$ g/jour persistante malgré des traitements, qui est l'élément prédictif d'une progression rapide et inexorable de la maladie, est la population cible étudiée dans le programme d'études cliniques menées avec le sparsentan.

En France, la N-IgA progresse en insuffisance rénale terminale chez 14 à 39 % des patients à 20 ans. (Berthoux 2008). Moins de 10 % des patients ont un syndrome néphrotique ou une glomérulonéphrite rapidement progressive et dans de rares cas, une hypertension maligne peut être observée.

2.2 Prise en charge actuelle

Selon les recommandations internationales KDIGO de 2021⁸, l'objectif principal de la prise en charge de la N-IgA est de diminuer la protéinurie en deçà de 1 g/jour afin de réduire le risque de progression de la maladie rénale. Cependant, les recommandations KDIGO 2024⁹ précisent qu'il est largement admis que le DFGe est le critère le plus pertinent pour évaluer la fonction rénale.

La prise en charge des patients atteints de N-IgA repose sur un traitement standard optimisé qui comprend des mesures hygiéno-diététiques, le contrôle des facteurs de risque cardiovasculaires et de l'hypertension artérielle et, en cas de protéinurie supérieure à 0,5 g/jour, l'instauration d'un traitement optimisé avec un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) ou un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II).

Chez les patients à haut risque de progression rénale de la maladie, définie comme une protéinurie $> 0,75$ - $1,00$ g/jour malgré un traitement standard optimisé pendant au moins 90 jours à la dose maximale tolérée, les options thérapeutiques sont très limitées et les recommandations internationales préconisent l'inclusion dans une étude clinique.

Chez les patients avec une protéinurie > 1 g/jour et ayant un DFG ≥ 30 mL/min/1,73 m², un traitement de 6 mois par corticoïdes oraux peut être envisagé au cas par cas selon le profil du patient (KDIGO, 2021). Cependant, le rapport bénéfice-risque associé à l'usage des corticoïdes doit être discuté et évalué au cas par cas compte tenu du risque accru d'effets indésirables graves liés, en particulier d'infections graves potentiellement mortelles rapportées dans deux essais cliniques comparatifs randomisés chez des patients atteints de N-IgA^{10,11,12}. Dans l'étude TESTING terminée précocement en raison du profil de toxicité de la méthylprednisolone sous forme orale, les patients présentaient notamment une valeur de protéinurie très élevée (2,4 g/jour en moyenne)¹⁰.

Le recours à d'autres immunosuppresseurs tels que l'azathioprine, le cyclophosphamide, le rituximab ou le MMF n'est pas recommandé en l'absence de démonstration robuste de leur efficacité^{13,14,15}.

⁸ KDIGO 2021 Clinical practise guideline for the management of glomerular disease. Kidney International 2021;100:S1-S276

⁹ KDIGO 2024 Clinical Practise guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. Kidney International 2024;105:S117-S314.

¹⁰ Lv J, Zhang H, Wong MG et al. Effect of Oral Methylprednisolone on Clinical Outcomes in Patients With IgA Nephropathy The TESTING Randomized Clinical Trial. JAMA. 2017;318:432-442

¹¹ Rauen T, Eitner F, Fitzner C et al. Intensive Supportive Care plus Immunosuppression in IgA Nephropathy. N Engl J Med 2015;373:2225-36

¹² Rauen T, Wied S, Fitzner C et al. After ten years of follow-up, no difference between supportive care plus immunosuppression and supportive care alone in IgA nephropathy. Kidney International 2020;98:1044-1052

¹³ Hou JH, Le WB, Chen N et al. Mycophenolate Mofetil Combined With Prednisone Versus Full-Dose Prednisone in IgA Nephropathy With Active Proliferative Lesions: A Randomized Controlled Trial. Am J Kidney Dis 2017;69:788-795

¹⁴ Hogg RJ. Idiopathic immunoglobulin A nephropathy in children and adolescents. Pediatr Nephrol (2010) 25:823-829

¹⁵ Frisch G, Lin J, Rosenstock J et al. Mycophenolate mofetil (MMF) vs placebo in patients with moderately advanced IgA nephropathy: a double-blind randomized controlled trial. Nephrol Dial Transplant (2005) 20: 2139-2145

KINPEYGO (budésoude) dispose d'une AMM conditionnelle depuis juillet 2022 dans l'indication du traitement de la N-IgA chez les adultes présentant un risque de progression rapide de la maladie avec un rapport protéinurie/créatininurie (RPCU) $\geq 1,5$ g/g. Avant l'arrivée de FILSPARI (sparsentan), il s'agissait du seul traitement médicamenteux disposant d'une AMM dans le traitement de la N-IgA. A ce jour, aucune demande de prise en charge n'a été déposée par le laboratoire en France.

Un inhibiteur du SGLT2 (co-transporteur sodium-glucose de type 2), la dapagliflozine (FORXIGA) a obtenu une AMM en 2021 dans la maladie rénale chronique (MRC) et représente une alternative supplémentaire, en association au traitement standard par IEC/ARA II, dans la néphroprotection des patients atteints de MRC (KDIGO 2024)⁹.

Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

→ Traitements médicamenteux

Chez les adultes atteints d'une néphropathie à immunoglobulines A primitive (N-IgA), ayant une protéinurie $\geq 1,0$ g/jour (ou un rapport protéinurie/créatininurie $\geq 0,75$ g/g) malgré un traitement néphroprotecteur standard optimisé (ARA II/IEC), sauf contre-indication ou intolérance, il est possible de prescrire un inhibiteur du SGLT-2, FORXIGA (dapagliflozine, AstraZeneca), en association au traitement standard.

→ Traitements non-médicamenteux

Sans objet

2.3 Couverture du besoin médical

Le besoin médical est donc actuellement partiellement couvert.

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

L'évaluation de FILSPARI (sparsentan) repose sur une étude de phase III (PROTECT) de supériorité versus irbésartan, randomisée, en double-aveugle, multicentrique chez des patients atteints de N-IgA primitive à haut risque de progression rénale malgré un traitement standard optimisé.

3.2 Synthèse des données d'efficacité

3.2.1 Etude PROTECT

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase III, comparative versus l'ibésartan (APPROVEL, ARA II), randomisée, en double aveugle, multicentrique, dont l'objectif principal était de démontrer la supériorité du sparsentan par rapport à l'irbésartan en termes de réduction de la protéinurie après 36 semaines de traitement chez des patients adultes atteints de néphropathie à IgA primitive confirmée par biopsie.

A l'inclusion, les patients devaient avoir :

- une protéinurie $\geq 1,0$ g/jour à la sélection,
- un débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) ≥ 30 mL/min^{1,73} m²,

- un traitement par dose stable d'IEC ou ARA II pendant au moins 12 semaines précédant la sélection, définie comme étant :
 - la dose maximale tolérée par le patient et
 - représentant au moins 50 % de la dose maximale définie dans le RCP des médicaments utilisés.

Selon l'avis de l'investigateur, la pression artérielle était prise en charge conformément au traitement standard par IEC et/ou ARA II et par un autre agent antihypertenseur si besoin. A la sélection, la pression artérielle systolique (PAS) était ≤ 150 mm Hg et la pression artérielle diastolique (PAD) était ≤ 100 mm Hg,

Le traitement standard par IEC et/ou ARA II et par agents hypertenseurs devait pouvoir être modifié.

La randomisation (ratio d'allocation 1:1) était stratifiée selon le DFG_e à l'inclusion (entre 30 et < 60 ml/min/1,73 m² et ≥ 60 ml/min/1,73 m²) et la protéinurie à l'inclusion ($\leq 1,75$ g/jour et $> 1,75$ g/jour).

La durée de la phase randomisée, en double aveugle, de l'étude était de 114 semaines avec un suivi ouvert de la tolérance de 156 semaines supplémentaires.

L'étude a débuté le 11/12/2018 (1^{er} patient inclus), l'analyse principale a eu lieu les 01/08/2021 et l'analyse finale le 07/09/2023.

Traitements reçus

Les patients ont été randomisés pour recevoir :

- **Groupe sparsentan** : dose initiale de 200 mg par jour, par voie orale en une seule prise puis à partir de la Semaine 2, dose cible de 400 mg par jour si bien tolérée ;
- **Groupe irbésartan** : dose initiale de 150 mg par jour, par voie orale en une seule prise puis à partir de la Semaine 2, dose cible de 300 mg par jour si bien tolérée.

A la Semaine 2, en cas de tolérance favorable pendant les deux premières semaines (PAS > 100 mm Hg et PAD > 60 mm Hg et sans événement indésirable ou anomalie retrouvée dans les analyses sanguines), la dose initiale du traitement de l'étude était augmentée pour rejoindre la dose cible de 400 mg par jour dans le groupe sparsentan et de 300 mg par jour dans le groupe irbésartan. Cette dose devait être maintenue si elle était bien tolérée.

A la Semaine 2, chez les patients ayant une hypotension asymptomatique (PAS ≤ 100 mm Hg et PAD ≤ 60 mm Hg) mais tolérant bien la dose initiale de sparsentan ou d'irbésartan, celle-ci devait être maintenue.

A la Semaine 2, les patients ne tolérant pas la dose initiale du traitement de l'étude devaient arrêter le traitement. En cas d'arrêt pour intolérance au traitement de l'étude (à la dose initiale ou à la dose cible), l'instauration du traitement pouvait être de nouveau tentée au cours de la période de traitement en double-aveugle jusqu'à ce que la visite de fin de traitement / de sortie prématurée d'étude soit réalisée.

Tout au long de l'étude, les patients ont été maintenus à la dose maximale autorisée et bien tolérée du médicament à l'étude, tout en maintenant la pression artérielle aussi proche que possible de l'objectif de 125/75 mm Hg. Afin de respecter cet objectif, l'investigateur a été encouragé soit à traiter les patients avec des antihypertenseurs (à l'exception des médicaments non autorisés) soit à ne pas en utiliser tout en maintenant une dose constante du médicament à l'étude. En cas d'hypotension intolérable, l'arrêt des antihypertenseurs était recommandé avant d'envisager l'arrêt ou la réduction de la dose du médicament à l'étude.

- Traitements concomitants autorisés pendant la période de traitement en double-aveugle :
 - Anti-hypertenseurs (à l'exception des traitements non-autorisés),

- Hypolipémiants.
- Traitements non autorisés pendant la période de traitement en double-aveugle :
 - Inhibiteurs du système rénine-angiotensine-aldostérone,
 - Inhibiteurs du système endothéline,
 - Diurétiques épargneurs de potassium,
 - Traitement antidiabétique par thiazolidinediones ou inhibiteurs du SGLT-2,
 - Digoxine, amiodarone ou autre antiarythmique pouvant mettre en jeu le pronostic du patient,
 - Amphétamines et autres dérivés,
 - Traitement du surpoids et de l'obésité (incluant l'orlistat),
 - Inhibiteurs du CYP3A.

Critères de jugement

Le critère de jugement principal était le **pourcentage de variation moyen du rapport protéinurie/créatininurie (RPCU, collecte des urines sur 24 heures) à la Semaine 36 par rapport à l'inclusion (analyse intermédiaire)**.

Les critères de jugement secondaires clés avec contrôle du risque alpha (procédure de *gate-keeping* et séquence hiérarchisée) étaient :

1. Variation du DFGe moyen sur une période de 52 semaines (Semaine 6 à 58) (pente chronique du DFG à 1 an ne prenant pas en compte l'effet hémodynamique initial) – analyse intermédiaire,
2. Variation du DFGe moyen sur une période de 104 semaines, entre la Semaine 6 et la Semaine 110 (pente chronique du DFG à 2 ans ne prenant pas en compte l'effet hémodynamique initial) – analyse finale,
3. Variation du DFGe moyen sur une période de 110 semaines, entre le Jour 1 et la Semaine 110 (pente totale du DFG à 2 ans)¹⁶ – analyse finale.

Autres critères de jugement secondaires faisant l'objet d'une procédure hiérarchisée

1. Variation de la protéinurie mesurée par le RPCU à la Semaine 110 par rapport à l'inclusion ;
2. Variation de la protéinurie à la Semaine 110 par rapport à l'inclusion ;
3. Variation de l'albuminurie mesurée par le rapport albumine/créatinine urinaire (RACU) à la Semaine 110 par rapport à l'inclusion ;
4. Variation de l'albuminurie à la Semaine 110 par rapport à l'inclusion ;
5. Pourcentage de patients ayant une réduction confirmée de 40 % du DFGe, une insuffisance rénale terminale ou un décès ;
6. Variation du DFGe entre l'inclusion et la Semaine 110.

Voir le schéma de la procédure de contrôle du risque alpha en Annexe.

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

La population d'analyse (« Full Analysis Set », FAS) a été définie par les patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement. Pour l'analyse principale, les critères de jugement ont été évalués dans la sous-population des patients de la population FAS comptabilisés au temps de l'extraction des données (« Primary Analysis Set », PAS). Pour l'analyse finale à la semaine 110, les critères de jugement ont été évalués par la population FAS.

¹⁶ Critère demandé par la FDA

Analyse du critère de jugement principal

Le critère de jugement principal a été évalué à l'aide d'un modèle à effets mixtes pour mesures répétées (MMRM¹⁷) avec comme facteurs d'ajustement, les variables de stratification et utilisant une méthode d'imputation multiple pour gérer les données manquantes. L'analyse principale du critère de jugement principal a été réalisée lorsqu'environ 280 patients avaient terminé la visite de la Semaine 36.

Un total de 280 sujets randomisés devait fournir une puissance d'au moins 90 % pour tester un effet d'au moins 30 %, avec un écart-type de la variation logarithmique estimé à 0,92.

Ces calculs ont suivi la méthode décrite par Dupont (1998), pour comparer 2 pentes à partir d'un modèle de régression linéaire, avec un risque α unilatéral de 0,02 et une erreur résiduelle de 5,8 ml/min/1,73 m² estimée à partir d'une analyse du registre de l'hôpital universitaire de Leicester. En définitive, le niveau de signification bilatéral de $\alpha = 0,05$ a été utilisé pour cette analyse.

Une analyse confirmatoire a été réalisée à la semaine 110.

Analyse des critères de jugement secondaires hiérarchisés

Les critères secondaires hiérarchisés de déclin du DFG ont été analysés à l'aide d'un modèle à effets mixtes pour données répétées et d'une méthode d'imputation multiple pour gérer les données manquantes.

L'analyse du déclin du DFG sur 52 semaines (Semaine 6 à Semaine 58) a été réalisée sur le sous-ensemble des patients de la population PAS ayant terminé la Semaine 58 ou arrêté le traitement prématurément mais qui devaient terminer la Semaine 58.

L'analyse du déclin du DFG sur 104 et 110 semaines (pente chronique et pente totale du DFG) a été réalisée sur la population FAS.

Environ 380 patients permettaient d'atteindre une puissance de 90 % pour détecter un effet du traitement sur la pente totale du DFG à 2 ans de 2,9 ml/min/1,73 m² par an, et de 80 % pour détecter un effet plus faible de 2,55 ml/min/1,73 m² par an, et de 90 % pour détecter un effet sur la pente chronique du DFG à 2 ans de 3,15 ml/min/1,73 m² par an.

Effectifs et caractéristiques des patients inclus

Un total de 406 patients a été randomisé dont 203 patients dans le groupe sparsentan et 203 patients dans le groupe irbésartan. Un patient dans chaque groupe n'a pas reçu le traitement soit une population d'analyse de 202 patients dans chaque groupe.

Parmi les 406 patients randomisés, 328 ont terminé le traitement dans la période en double-aveugle (174 dans le groupe sparsentan et 154 dans le groupe irbésartan).

Soixante-seize patients ont arrêté prématurément le traitement de l'étude : 28 dans le groupe sparsentan et 48 dans le groupe irbésartan. La raison principale dans le groupe sparsentan était les événements indésirables (19 patients). Dans le groupe irbésartan, il s'agissait de la décision du patient (21 patients) suivie par les événements indésirables (18 patients).

Au cours de la période en double-aveugle, 304 patients ont rapporté une déviation majeure au protocole avec une répartition comparable entre les deux groupes (140 patients dans le groupe sparsentan contre 164 patients dans le groupe irbésartan). Les causes les plus fréquentes de déviations majeures au protocole ont été le non-respect des procédures de l'étude (75 patients contre 112), le retrait de

¹⁷ « Mixed Model for Repeated Measures ».

consentement (respectivement 68 patients contre 78), l'observance au traitement de l'étude (30 patients contre 37) et la prise de traitement concomitant (24 contre 27).

Les principales caractéristiques des patients à l'inclusion ont été comparables entre les 2 groupes.

A l'inclusion, les patients étaient âgés de 46 ans en moyenne et majoritairement de sexe masculin (70 %).

L'atteinte rénale était caractérisée par :

- RPCU moyen (min, max) : 1,22 (0,83, 1,77) g/g ;
- protéinurie moyenne (min, max) : 1,85 (1,26, 2,78) g/jour ;
- DFG moyen (ET) : 56,9 (23,93) mL/min/1,73 m² ;
- IRC de stade 3 chez 59,5 % des patients du groupe sparsentan et 59,9 % des patients du groupe irbésartan).

A l'inclusion, la majorité des patients (63 %) étaient traités par IEC ou ARA II à la dose maximale du RCP. Au total, 5 % des patients (n = 21) avaient déjà utilisé un traitement immunosuppresseur pour leur maladie rénale.

Les principaux traitements concomitants étaient les anti-hypertenseurs (44 %) et les hypolipémiants (57 %).

Exposition au traitement

– Analyse principale

La dose maximale du traitement de l'étude a été atteinte pour 94,8 % des patients. Après l'atteinte de la dose maximale cible, une réduction de dose a été nécessaire pour 26 (12,9 %) des patients du groupe sparsentan et 19 (9,4 %) patients du groupe irbésartan ont eu une réduction de dose au cours de l'étude.

La durée moyenne (ET) d'exposition a été de 64,29 (35,04) semaines dans le groupe sparsentan et de 61,27 (35,58) semaines dans le groupe irbésartan.

– Analyse finale

La dose maximale du traitement a été atteinte pour 96 % des patients. Après l'atteinte de la dose maximale cible, une réduction de dose a été nécessaire pour 34 (16,8 %) patients du groupe sparsentan et 23 (11,4 %) patients du groupe irbésartan.

La durée moyenne (ET) d'exposition a été de 102,82 (22,279) semaines dans le groupe sparsentan et de 96,75 (29,302) semaines dans le groupe irbésartan.

Résultats sur le critère de jugement principal (PAS)

A la semaine 36, la supériorité du sparsentan par rapport à l'irbésartan a été démontrée sur la réduction moyenne ajustée du RPCU par rapport à l'inclusion : 49,77 % de réduction dans le groupe sparsentan versus 15,05 % dans le groupe irbésartan, soit un rapport (sparsentan/irbésartan) de 0,59 (IC_{95%} = [0,51 ; 0,69] ; p < 0,0001) (voir Tableau 1).

Tableau 1 : Résultat sur le critère de jugement principal - Population PAS (analyse principale)

Rapport protéinurie/créatininurie (g/g)	Groupe irbésartan (n = 202)	Groupe sparsentan (n = 202)
% de variation entre l'inclusion et la Semaine 36		
N	127	136
Moyenne (ET)	4,03 (81,841)	-29,02 (53,905)
Erreur standard	7,262	4,622
Analyse MMRM à la Semaine 36		
% de variation moyen ajusté depuis l'inclusion	-15,05	-49,77
IC _{95%} de la réduction moyenne ajustée	(-23,72, -5,39)	(-54,98, -43,95)
Rapport (sparsentan/irbésartan)	0,59	
IC _{95%} du rapport (sparsentan/irbésartan)	(0,51, 0,69)	
p	< 0,0001	

ET : écart type

Analyse confirmatoire jusqu'à la semaine 110

Les réponses en termes de pourcentage de variation du RPCU dans les deux groupes se sont maintenues au cours du temps jusqu'à la semaine 110 (voir Figure 1).

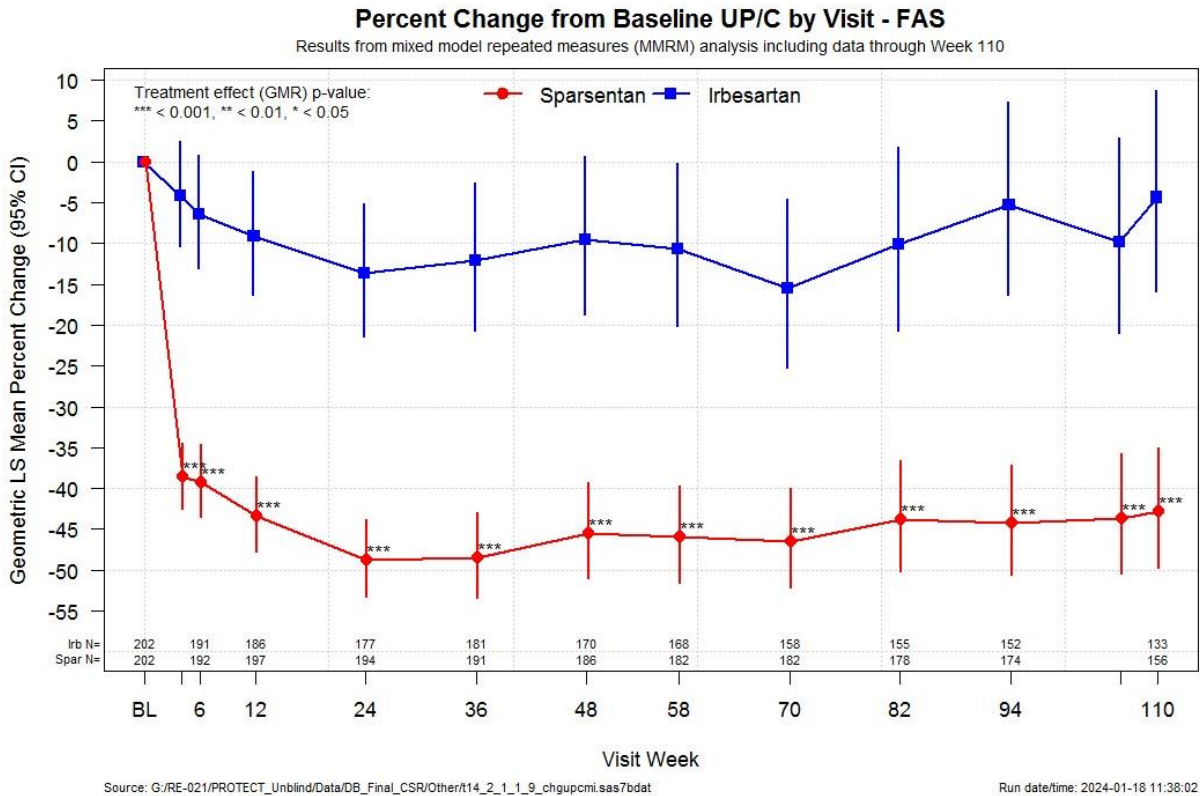


Figure 1 : variation du RPCU jusqu'à la semaine 110 (FAS)

Résultats sur les critères de jugement secondaires clés hiérarchisés

La supériorité du sparsentan ayant été démontrée pour le critère de jugement principal à la Semaine 36 (analyse principale) au seuil de significativité bilatéral de 0,05, la significativité du critère de jugement secondaire clé du déclin du DFG entre les semaines 6 et 58 a été testée au seuil de 0,01.

– Variation du DFGe entre les semaines 6 et 58

Les résultats sont fournis dans la population PAS des patients ayant terminé la Semaine 58 ou ayant prématurément terminé l'étude mais qui devaient terminer la Semaine 58 soit 133 patients dans le groupe sparsentan et 131 patients dans le groupe irbésartan. Les données étaient disponibles pour 88/133 patients dans le groupe sparsentan et 102/131 patients dans le groupe irbésartan.

A la semaine 6, le DFGe moyen était de 55,8 mL/min/1,73 m² dans le groupe sparsentan versus 55,5 mL/min/1,73 m² dans le groupe irbésartan.

Aucune différence significative n'a été mise en évidence entre le sparsentan et l'irbésartan sur la variation du DFGe moyen entre les semaines 6 et 58 : pente annualisée de déclin de -3,7 mL/min/1,73 m² dans le groupe sparsentan versus -5,1 mL/min/1,73 m² dans le groupe irbésartan, soit une différence de 1,4 mL/min/1,73 m²/an entre les deux groupes (IC_{95%} = [-0,63, 3,38] ; p = 0,1791).

– Variation du DFGe entre les semaines 6 et 110 (pente chronique à 2 ans, analyse finale sur la population FAS)

La procédure de contrôle du risque alpha prévoyait qu'en cas de résultat non significatif sur la variation du DFG entre les semaines 6 et 58, le critère suivant, c'est-à-dire la variation du DGF entre les semaines 6 et 110, était testée avec un risque alpha de 0,04 au lieu de 0,05 prévu en cas d'une différence significative.

Les données étaient disponibles pour 153/202 patients du groupe sparsentan et 137/ 202 patients du groupe irbésartan.

Dans la population FAS, il a été observé une réduction moyenne du DFGe moins importante dans le groupe sparsentan que dans le groupe irbésartan entre les semaines 6 et 110 : pente de déclin annualisée de -2,7 mL/min/1,73 m² dans le groupe sparsentan versus -3,8 mL/min/1,73 m² dans le groupe irbésartan, soit une différence de 1,1 mL/min/1,73 m² (p = 0,0369).

– Variation du DFGe entre le Jour 1 et la semaine 110 (pente totale à 2 ans, analyse finale sur la population FAS)

La supériorité du sparsentan ayant été démontrée pour le critère de jugement secondaire clé de la pente chronique de DFG sur 2 ans (analyse finale) au seuil de significativité de 0,04, la procédure hiérarchisée de test pouvait continuer avec le critère de jugement secondaire clé de variation du DFGe entre le Jour 1 et la Semaine 110 (analyse finale), avec un seuil de significativité égal à 0,04 comme prévu au protocole.

Aucune différence n'a été mise en évidence entre les deux groupes sur la variation du DFGe entre le Jour 1 et la semaine 110 : pente de déclin annualisée de -2,9 mL/min/1,73 m² dans le groupe sparsentan versus -3,9 mL/min/1,73 m² dans le groupe irbésartan (p = 0,058).

En l'absence de différence significative sur ce critère, la procédure d'analyse des critères de jugement suivants devait s'interrompre.

3.2.2 Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans l'étude PROTECT à l'aide du questionnaire Kidney Disease Quality of Life-36 (KDQOL-36). Néanmoins, compte tenu du caractère exploratoire de ces analyses, aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats.

3.3 Profil de tolérance

Données issues de l'étude PROTECT (analyse finale)

Au moins un événement indésirable a été rapporté chez 187 (93 %) patients du groupe sparsentan et 177 (88 %) patients du groupe irbésartan.

Les EI les plus fréquents dans les groupes sparsentan et irbésartan ont été la covid-19 (26 % et 23 % respectivement), une hyperkaliémie (16 % et 13 %), un œdème périphérique (15 % et 12 %), des céphalées (13 % dans chaque groupe), une hypertension (11 % et 14 %), des vertiges (15 % et 6 %) et une infection du tractus respiratoire supérieur (9 % dans chaque groupe),

Dans le groupe sparsentan, 93 (46 %) patients ont rapporté des EI considérés comme liés au traitement contre 70 (35 %) patients dans le groupe irbésartan.

Les EI liés les plus fréquents (≥ 5 %) dans le groupe sparsentan ont été l'hyperkaliémie (10 %), les vertiges (9 %), l'hypotension (8 %) et l'œdème périphérique (7 %). Les EI liés les plus fréquents (≥ 5 %) dans le groupe irbésartan ont été l'hyperkaliémie (8 %).

Les EI liés au traitement les plus fréquents (≥ 5 %) dans le groupe sparsentan ont été : vertiges (9 %), hyperkaliémie (7 %), hypotension (6 %) et œdème périphérique (6 %). Les EI liés les plus fréquents (≥ 5 %) dans le groupe irbésartan ont été l'hyperkaliémie.

Des événements indésirables graves (EIG) ont été rapportés par 75 (37 %) patients du groupe sparsentan et 71 (35 %) du groupe irbésartan, principalement la covid-19 (21 % et 19 %), une insuffisance rénale chronique (3 % dans les deux groupes) et une insuffisance rénale aiguë (2 % et < 1 %). Les autres EIG n'ont pas été observés chez plus d'un patient.

Parmi les EI d'intérêt particulier, il est à noter une augmentation de l'alanine aminotransférase (ALAT) chez 4/202 (2 %) patients dans les deux groupes, de l'aspartate aminotransférase (ASAT) chez 1/202 (1 %) patients dans le groupe sparsentan et 4/202 (4 %) patients du groupe irbésartan. Il était considéré comme un EI :

- soit une augmentation équivalent à > 3 fois la limite supérieure normale de l'ALAT ou de l'ASAT, avec ou sans augmentation > 2 fois la limite supérieure normale en bilirubine sérique,
- soit une augmentation équivalente à 2 fois de taux à l'inclusion en ALAT ou ASAT au cours de la période en double-aveugle chez les patients qui avait une valeur élevée avant de débiter le traitement ou au cours de la phase d'extension ouverte chez les patients qui avait eu une élévation de leur taux pendant la période en double-aveugle.

Plan de gestion des risques (PGR)

Le résumé des risques du PGR de FILSPARI (sparsentan) (version 0.5 du 04/12/2024) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	Aucun
Risques importants potentiels	Atteinte hépatique d'origine médicamenteuse Térogénicité
Informations manquantes	Utilisation chez les patients avec insuffisance cardiaque

Utilisation chez les patients avec une insuffisance hépatique sévère
Utilisation durant l'allaitement
Utilisation après une transplantation rénale

Outre les mesures des activités de pharmacovigilance de routine, une carte-patient a également été mise en place à destination de tous les patients susceptibles d'être traités par FILSPARI (sparsentan). **Cette carte alerte le patient sur les risques hépatiques et tératogènes.** C'est un document de minimisation des risques qui a été approuvée par l'ANSM le 15 avril 2024.

RCP

Selon les mentions du RCP, les effets indésirables (EI) les plus fréquemment rapportés ont été l'hypotension (9 %), l'hyperkaliémie (7 %), les étourdissements (7 %) et l'œdème périphérique (5 %). L'effet indésirable grave le plus fréquent était l'insuffisance rénale aiguë (1 %).

Les effets indésirables d'intérêt détaillés dans le RCP sont :

- **une diminution de l'hémoglobine** : Dans l'étude PROTECT, une anémie ou une diminution de l'hémoglobine a été rapportée en tant qu'effet indésirable chez 2 (< 1 %) patients traités par sparsentan contre 2 (< 1 %) patients traités par irbésartan et globalement, une hémoglobine $\leq$ 9 g/dL a été rapportée à tout moment pendant le traitement chez 5 (2,5 %) patients du groupe traité par sparsentan et chez 3 (1,5 %) patients du groupe traité par irbésartan ; cette diminution semble en partie due à l'hémodilution et aucun arrêt du traitement dû à une anémie n'a été rapporté.
- **les événements indésirables d'ordre hépatique** : pour réduire le risque d'hépatotoxicité grave potentielle, les taux sériques d'aminotransférases et la bilirubine totale doivent être contrôlés avant l'instauration du traitement, puis faire l'objet d'une surveillance continue tous les trois mois ;
- **l'insuffisance rénale aiguë** : les taux sériques de créatinine et de potassium doivent être surveillés régulièrement chez les patients à risque et la prudence est recommandée lors de l'utilisation du sparsentan chez les patients ayant une sténose bilatérale de l'artère rénale ;
- **l'hyperkaliémie** : comme avec d'autres médicaments qui affectent le système rénine-angiotensine-aldostérone, l'hyperkaliémie peut survenir pendant le traitement par sparsentan, en particulier en présence d'une altération de la fonction rénale et/ou d'une insuffisance cardiaque ; il est donc recommandé de surveiller étroitement le taux de potassium sérique chez les patients à risque ;
- **l'hypotension** : des cas d'hypotension ont été associés à l'utilisation d'inhibiteurs du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA), y compris au sparsentan, et l'hypotension peut survenir pendant le traitement par sparsentan, de façon plus fréquente chez les patients âgés.

Le sparsentan comporte de nombreuses interactions médicamenteuses ayant pour conséquence :

- sa contre-indication en cas d'utilisation concomitante avec les ARA II, les ARE et les inhibiteurs de la rénine ;
- une utilisation prudente en cas d'utilisation concomitante avec les IEC et les inhibiteurs du récepteur des miméralo-corticoïdes ;
- une utilisation non recommandée en cas d'utilisation concomitante avec les suppléments en potassium et les diurétiques épargneurs de potassium.

FILSPARI (sparsentan) est contre-indiqué pendant la grossesse et allaitement et les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et jusqu'à 1 mois après l'arrêt du traitement.

3.4 Données d'utilisation

Sans objet.

3.5 Modification du parcours de soins

Après échec d'un traitement néphroprotecteur standard optimisé, sauf contre-indication ou intolérance, sparsentan représente un nouveau médicament avec un mécanisme d'action double anti-récepteur de type A de l'endothéline (ETA) et anti-récepteur de type 1 de l'angiotensine II (AT1).

Il est administré quotidiennement par voie orale comme les traitements néphroprotecteurs standards actuellement disponibles, inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) ou antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II), et comme l'inhibiteur du SGLT-2 FORXIGA (dapagliflozine).

Ce traitement nécessite une surveillance particulière de la fonction hépatique et rénale et il n'est pas recommandé dans des atteintes sévères de ces fonctions. Il doit être tenu compte de nombreuses interactions médicamenteuses et de sa contre-indication chez les femme enceinte. Son utilisation n'est pas connue chez le patient transplanté et chez l'insuffisant cardiaque.

Par conséquent, ce médicament n'est pas susceptible de modifier le parcours de soin.

3.6 Programme d'études

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :

➔ Dans l'indication évaluée

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
Néphropathie à IgA		
SPARTACUS (NCT05856760)	Etude de phase II ouverte, multicentrique, monobras visant à évaluer la tolérance et l'efficacité du sparsentan chez des patients à risque de progression vers l'insuffisance rénale malgré un traitement stable par IEC ou ARA II et inhibiteurs du SGLT2 pendant au moins 12 semaines (n = 60)	Fin d'étude programmée en décembre 2024
PROTECT OLE (open label extension) (NCT03762850)	Extension de l'étude PROTECT : - Etude phase 3, ouverte, monobras (sparsentan 200 mg puis 400 mg) de 156 semaines après 4 semaines d'arrêt de traitement - Sous-étude : 2 bras sparsentan vs sparsentan + dapagliflozine 10 mg pendant 12 semaines	Fin d'étude programmée en juillet 2026

➔ Dans d'autres indications

Le sparsentan est également développé :

- chez l'adulte dans la glomérulosclérose segmentaire et focale (une étude de phase II et une étude III avec sa phase d'extension)
- chez l'enfant dans une étude de phase II comportant 76 patients avec des maladies glomérulaires protéinuriques : glomérulosclérose segmentaire et focale, maladie à lésions minimes, néphropathie à IgA, vascularite à IgA et syndrome d'Alport.

4. Discussion

FILSPARI (sparsentan) a obtenu une AMM conditionnelle européenne dans le « traitement de la néphropathie à immunoglobulines A primitive (N-IgA) chez les adultes avec une protéinurie $\geq 1,0$ g/jour (ou un rapport protéines/créatinine urinaires (RPCU) $\geq 0,75$ g/g). »

Dans le cadre de la demande d'accès précoce post-AMM, le laboratoire sollicite une indication restreinte par rapport à celle de l'AMM, réservant FILSPARI (sparsentan), **uniquement après un traitement standardisé optimisé, sauf contre-indication ou intolérance.**

Cette revendication repose sur l'étude clinique de phase III PROTECT comparative versus un traitement standard par irbésartan (ARA II), randomisée, en double-aveugle et multicentrique, mise en œuvre dans le cadre de la demande d'AMM et réalisée chez des adultes atteints de néphropathie à IgA primitive confirmée par biopsie, traités de façon stable par IEC et/ou ARA II ou éventuellement un autre anti-hypertenseur, soit l'indication sollicitée par le laboratoire. A la sélection, la pression artérielle systolique (PAS) était ≤ 150 mm Hg et la pression artérielle diastolique (PAD) était ≤ 100 mm Hg. Les patients devaient avoir une protéinurie $\geq 1,0$ g/jour à la sélection et un débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) ≥ 30 mL/min/1,73 m².

Les patients ont reçu une dose initiale par voie orale de 200 mg/j pour le sparsentan et de 150 mg/j pour l'irbésartan pendant 2 semaines puis une dose d'entretien de 400 mg/j pour le sparsentan et de 300 mg/j pour l'irbésartan pendant 110 semaines.

L'étude a inclus un total de 406 patients dont 404 (202 dans chaque groupe) ont reçu au moins une dose de traitement (population de l'analyse finale à 110 semaines).

La supériorité du sparsentan par rapport à l'irbésartan a été mise en évidence sur la variation du rapport protéinurie/créatininurie (RPCU) à la semaine 36 (analyse principale intermédiaire sur 263 patients, dont 127 dans le groupe sparsentan et 136 dans le groupe irbésartan) au risque alpha bilatéral de 0,05 (au lieu de 0,04 prévu initialement) soit une variation de -40,77 % dans le groupe sparsentan versus -15,05 % dans le groupe irbésartan ($p < 0,0001$). La valeur de p hautement significative et la quantité d'effet importante permettent de valider ces résultats malgré un risque alpha bilatéral de 0,05 retenu finalement pour l'analyse au lieu de 0,04. Ces réponses biologiques se sont maintenues au cours du temps dans les deux groupes, notamment pour l'analyse finale à la semaine 110 (404 patients).

En ce qui concerne les critères de jugement secondaires avec contrôle du risque alpha, aucune différence significative n'a été observée sur la variation du DFGe entre les semaines 6 et 58 (risque alpha de 0,01). Une différence significative en faveur du sparsentan, quoique minime, a été mise en évidence sur la variation du DFGe moyen entre les semaines 6 et 110 (pente chronique annualisée de -2,7 versus -3,8 mL/min/1,73 m² soit une différence de 1,1 mL/min/1,73 m², $p = 0,0369$, FAS, risque alpha de 0,04) mais n'a pas été retrouvée sur la variation de DFGe moyen entre le Jour 1 et la semaine 110 (pente totale, FAS, risque alpha de 0,04) qui était le critère recommandé par la FDA. L'analyse entre les semaines 6 et 110 avait pour objectif d'occulter les effets hémodynamiques observés lors de la mise sous traitement.

La qualité de vie n'a pas été évaluée de façon robuste dans cette étude (critère exploratoire).

Les effets indésirables (EI) les plus fréquemment rapportés avec le sparsentan dans ont été l'hypotension (9 %), l'hyperkaliémie (7 %), les étourdissements (7 %) et l'œdème périphérique (5 %). L'effet indésirable grave le plus fréquent était l'insuffisance rénale aiguë (1 %). Il existe également un risque de troubles hépatiques (augmentation des ALAT et de ASAT) chez 1 à 2 % des patients. De ce fait, les fonctions hépatiques et rénales doivent être surveillées au cours du traitement et sparsentan n'est pas recommandé chez les patients ayant des taux d'ASAT/ALAT $> 2 \times$ LSN et chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère. Une carte-patient alerte sur les risques hépatiques mais aussi

térogènes. Des données sont attendues chez l'insuffisant cardiaque, l'insuffisance hépatique sévère, après transplantation rénale et durant l'allaitement.

Le sparsentan comporte de nombreuses interactions médicamenteuses ayant pour conséquence :

- sa contre-indication en cas d'utilisation concomitante avec les ARA II, les ARE et les inhibiteurs de la rénine ;
- une utilisation prudente en cas d'utilisation concomitante avec les IEC et les inhibiteurs du récepteur des miméralo-corticoïdes ;
- une utilisation non recommandée en cas d'utilisation concomitante avec les suppléments en potassium et les diurétiques épargneurs de potassium.

En conclusion, la quantité d'effet importante observée sur la protéinurie versus l'irbésartan n'a pas été confortée par les résultats sur le DFG_e. En effet, les résultats sur la variation du DFG_e ne sont pas homogènes en fonction de la période évaluée et mettent en évidence une différence significative mais peu cliniquement pertinente uniquement sur la variation de la pente chronique annualisée du DFG_e, critère qui ne tient pas compte des effets hémodynamiques liés à la mise sous traitement. Or il est largement admis que le DFG_e est le critère le plus pertinent pour évaluer la fonction rénale⁹. Des données à plus long terme évaluant le recours à la dialyse ou la greffe, véritable enjeu du traitement, seraient nécessaires pour confirmer l'efficacité du sparsentan pour ralentir le déclin de la fonction rénale et pour démontrer de façon robuste un impact sur la qualité de vie des patients et de leur entourage. Selon la stratégie thérapeutique actuelle, il aurait été souhaitable de comparer le sparsentan à la dapagliflozine (inhibiteur du SGLT-2) en association à un IEC ou un ARA II, toutefois, la dapagliflozine a obtenu son AMM dans la MRC en 2021, après le début de l'étude PROTECT (2018). Une telle étude serait nécessaire afin de placer ces deux médicaments l'un par rapport à l'autre dans la stratégie thérapeutique en tenant compte de leur efficacité et de leur tolérance.

L'utilisation du sparsentan comporte de nombreuses limites. En effet, son utilisation nécessite une surveillance particulière au cours du traitement, elle n'est pas recommandée en cas d'insuffisance rénale ou hépatique sévère, elle est contre-indiquée chez la femme enceinte et il existe de nombreuses interactions médicamenteuses notamment avec les autres traitements de la maladie rénale chronique. On ne dispose pas de données sur son utilisation chez les patients transplantés, les insuffisants cardiaques et dans la population pédiatrique qui est concernée en premier lieu par cette maladie.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance et des limites en termes de transposabilité des résultats, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire sur la morbidité-mortalité dans l'indication sollicitée. L'impact supplémentaire en termes de qualité de vie n'est, à ce jour, pas démontré.

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 FILSPARI (sparsentan) 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 est destinée à traiter une maladie grave, rare et invalidante dès lors que :

- la néphropathie à IgA est responsable d'une insuffisance rénale progressive évoluant vers l'insuffisance rénale terminale (IRT) après dix ans dans environ 30 % des cas et les stades avancés de la maladie rénale chronique, consécutifs à la progression de la N-IgA, sont associés à un risque cardiovasculaire augmenté, une protéinurie persistante $\geq 1,0$ g/jour étant un facteur prédictif d'une progression rapide de la maladie ;
- au stade terminal de la maladie, la qualité de vie des patients est largement dégradée du fait notamment des traitements de suppléance rénale (greffe et dialyse) et la maladie a d'importantes conséquences sur les aspects sociaux, la vitalité et la santé mentale en raison de l'impact important de l'annonce du diagnostic et des changements de vie à opérer avec l'évolution de la maladie ;
- la N-IgA primitive est classée comme maladie rare avec une incidence de 2,5 pour 100 000 personnes par an en France, soit 1500 nouveaux cas, parmi lesquels 30 à 40 % ont une protéinurie $\geq 1,0$ g/jour.

5.2 Absence de traitement approprié

En cas d'échec du traitement standard (IEC/ARA II) chez les patients ayant une protéinurie $\geq 1,0$ g/j, l'inhibiteur du SGLT-2, dapagliflozine (FORXIGA) en association au traitement standard, est un traitement approprié.

5.3 Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement

La mise en œuvre du traitement peut être différée puisqu'il existe un traitement approprié dans cette maladie rare, grave et invalidante.

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

Ce médicament n'est pas susceptible d'être innovant car :

- La quantité d'effet importante observée sur la protéinurie versus l'irbésartan à la semaine 36 dans l'étude de phase III PROTECT n'a pas été confortée par les résultats sur les différents critères évaluant le DFG_e (variation du DFG_e jusqu'à 110 semaines), or le DFG_e est le critère le plus pertinent pour évaluer la fonction rénale et on ne dispose pas de données robustes pour démontrer un impact sur la qualité de vie des patients. Par ailleurs, l'utilisation du sparsentan comporte de nombreuses limites car une surveillance particulière est nécessaire au cours du traitement, il n'est pas recommandé en cas d'insuffisance rénale ou hépatique sévère, il est contre-indiqué chez la femme enceinte et il existe de nombreuses interactions médicamenteuses notamment avec les autres traitements de la maladie rénale chronique.
- Le médicament ne dispose pas d'un plan de développement adapté car :
 - on ne dispose pas de données à plus long terme pour évaluer l'effet du sparsentan sur la réduction du recours à la dialyse ou la greffe, véritable enjeu du traitement, afin de confirmer son efficacité pour ralentir le déclin de la fonction rénale, mal démontrée sur les paramètres biologiques ;

- on ne dispose de données chez les patients transplantés, les insuffisants cardiaques ou dans la population pédiatrique qui est aussi concernée par cette maladie ;
 - une étude versus la dapagliflozine, inhibiteur du SGLT-2, en association au traitement standard, serait nécessaire afin de placer ces deux médicaments l'un par rapport à l'autre dans la stratégie thérapeutique en tenant compte de leur efficacité et de leur tolérance.
- Le médicament n'est pas susceptible de combler le besoin médical insuffisamment couvert.

5.5 Recommandations

La Commission donne un avis défavorable à l'autorisation d'accès précoce de FILSPARI 200 mg et 400 mg (sparsentan), comprimé pelliculé dans l'indication du « traitement des patients adultes atteints d'une néphropathie à immunoglobulines A primitive (N-IgA), présentant une protéinurie $\geq 1,0$ g/jour (ou un rapport protéinurie/créatininurie $\geq 0,75$ g/g) après un traitement néphroprotecteur standard optimisé, sauf contre-indication ou intolérance ».

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.

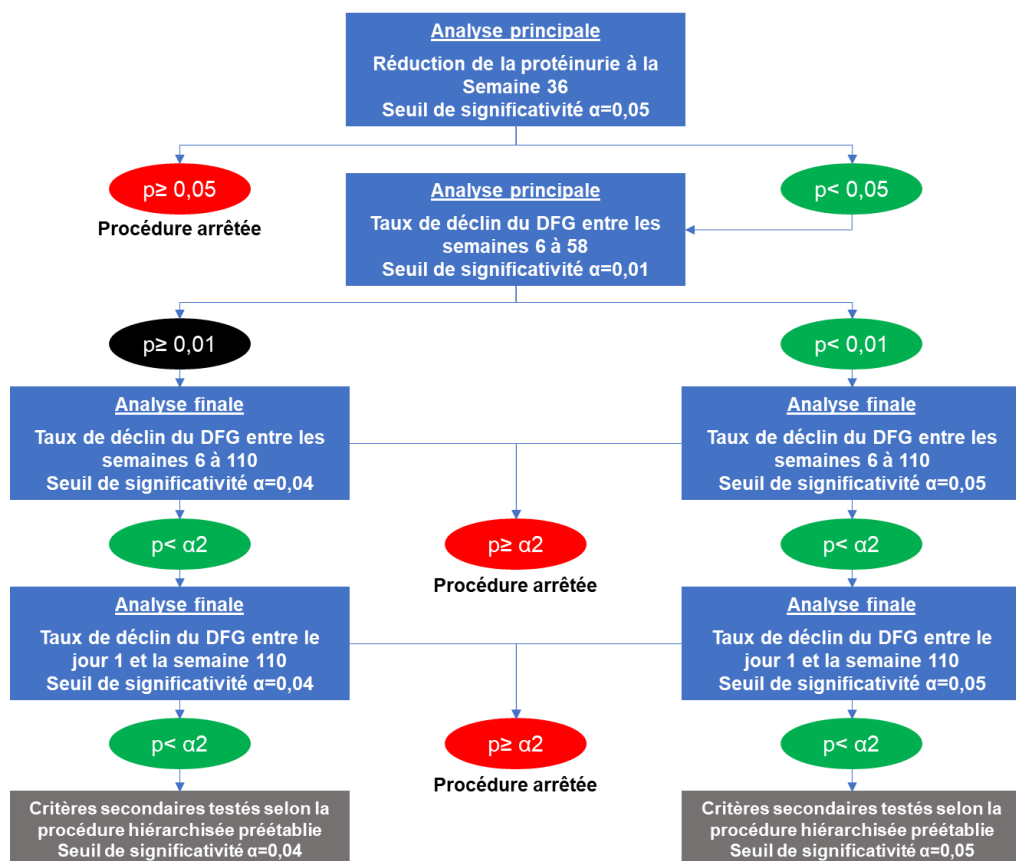
➔ **La Commission recommande une durée d'autorisation de l'accès précoce d'un an.**

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 débuter à la suite de celle du rapport de synthèse précédent.

6. Annexes

6.1 Annexe 1

Schéma de la procédure de contrôle du risque alpha pour le critère principal et les critères de jugement secondaires dans l'étude PROTECT



6.2 Annexe 2

PUT-RD (document joint).