
Résumé de rapport de synthèse N°1

Accès Précoce FABHALTA®

200 mg, gélules (iptacopan)

Période couverte : du 02 MAI 2024 au 08 NOV 2024

1- Introduction

La Haute Autorité de Santé (HAS) a accordé le 02 mai 2024 une Autorisation d'Accès Précoce (AAP) pré-Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) au laboratoire pour FABHALTA® 200 mg, gélules (iptacopan) 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.

La mise à disposition du médicament dans le cadre de cette autorisation d'accès précoce a démarré le 19 juin 2024, et la première demande d'accès au traitement a été reçue le 20 juin 2024.

Le 17 mai 2024, une Autorisation de Mise sur le Marché en Europe a été obtenue pour FABHALTA® 200 mg gélules dans l'indication : « FABHALTA est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN) et présentant une anémie hémolytique ». A noter qu'à la suite de l'obtention de l'AMM le 17 mai 2024, la HAS a confirmé, le 11 juillet 2024, le maintien de l'Accès Précoce en AP post-AMM et ce dans la continuité de l'autorisation reçue le 2 mai 2024. L'accès précoce post-AMM a démarré le 28 août 2024.

2- Données recueillies

a. Caractéristiques générales des patients / prescripteurs

Suivi des patients

Entre le 19 juin 2024, début effectif de l'AP, et le 08 novembre 2024, date de data lock point (DLP) de ce rapport, 30 patients ont fait l'objet d'une demande d'accès au traitement, parmi lesquels 29 patients ont été inclus et un patient a été refusé car il ne répondait pas aux critères d'éligibilité et de non-éligibilité de l'AP (patient présentant une hémoglobine (Hb) $> 10 g/dL$ après au moins 6 mois de traitement par un inhibiteur anti-C5).

Parmi les 29 patients inclus sur la période, 25 ont été exposés au traitement, et 4 n'avaient pas encore initié le traitement à la date de DLP. Parmi ces 4 patients, un patient n'initiera jamais le traitement en raison d'une altération de son état général. Parmi les patients inclus, 4 autres patients ont initié le traitement dans le cadre d'une autorisation d'accès compassionnel avant d'être inclus dans l'AP (définis comme population pré-AP). Ces 4 patients répondaient aux critères d'éligibilité de l'AP puisqu'ils présentaient un taux d' $Hb < 10 g/dL$ après au moins 6 mois de traitement par un inhibiteur anti-C5 au moment de la demande d'accès compassionnel.

Parmi les 29 patients inclus sur la période considérée, 25 fiches d'instauration ont été complétées, soit 100% des fiches attendues. Sur la période, au moins une fiche de suivi a été reçue pour 23 patients

(79,3%) avec 23 fiches de suivi à J15 (soit 92% des fiches attendues), 10 fiches de suivi à M2 (soit 83.3% des fiches M2 attendues) et 3 fiches de suivi à M4 (soit 60% des fiches M4 attendues). Au moins un questionnaire de qualité de vie a été reçu pour 10 patients (34,5%).

Parmi les patients inclus, on distingue la population « pré-AP » considérant les 4 patients ayant initié FABHALTA avant le début effectif de l'AP dans le cadre d'une autorisation d'accès compassionnel et la population « post-AP » considérant les patients ayant initié FABHALTA dans le cadre de l'AP. Ainsi, parmi les 4 patients exposés pré-AP, la durée d'exposition moyenne est de $5,3 \pm 2,8$ mois avec une médiane à 4,9 mois (Min : 2,3 ; Max : 9,0). Parmi les 21 patients exposés post-AP, la durée d'exposition moyenne est de $0,9 \pm 0,8$ mois avec une médiane à 0,5 mois (Min : 0 ; Max : 2,4).

Caractéristiques générales des patients

Les caractéristiques des patients sont présentées dans le tableau 1.

Tableau 1 : Données démographiques (N=29)

		Période considérée		
		Pré-AP N = 4	Post-AP N = 25	Total N = 29
Age à la demande d'accès (années)	Moyenne $\pm$ ET	37.5 $\pm$ 2.6	49.3 $\pm$ 19.4	47.6 $\pm$ 18.5
	Médiane	37.7	51.3	46.7
	Min ; Max	34.2 ; 40.3	22.8 ; 83.0	22.8 ; 83.0
Sexe	Femme	3 (75.0%)	16 (64.0%)	19 (65.5%)
	Homme	1 (25.0%)	9 (36.0%)	10 (34.5%)

Caractéristiques de la maladie

Au moment du diagnostic initial, les âges moyen et médian étaient respectivement de 24,8 ($\pm$ 4,1) ans et 26,3 ans (Min : 18,8 ; Max : 27,6) dans la population pré-AP et ils étaient de 37,7 ($\pm$ 19,0) ans et 33,5 ans (Min : 9,6 ans ; Max : 76,4 ans) dans la population post-AP. Un seul patient pré-AP a eu recours à des transfusions (au nombre de 12) dans les 12 mois avant son inclusion dans l'AP, et 13 patients post-AP y ont eu recours avec un nombre moyen de $10,2 \pm 11,5$ transfusions par patient. Deux patients pré-AP (50%) et 7 patients post-AP (28.0%) avaient des antécédents d'événements thromboemboliques avec respectivement un délai moyen entre le dernier événement et la demande d'accès de $7,3 \pm 3,6$ ans (Min : 4,7 ans ; Max : 9,8 ans) et de $12,9 \pm 12,1$ ans (Min : 0 an ; Max : 34,7 ans).

Le taux d'hémoglobine à la demande d'accès précoce chez les 4 patients ayant déjà initié le traitement avant leur inclusion dans l'AP était soit compris entre 10 et 12 g/dL (pour 2 patients) soit supérieur à 12 g/dL (pour deux patients). Ces 4 patients présentaient aussi des taux de lactate déshydrogénase (LDH) inférieurs ou égaux à 1,5 fois la limite supérieure de la normale (LSN).

Dans la population post-AP et avant initiation d'iptacopan, 22 patients (88,0%) avaient un taux d'hémoglobine inférieur à 10 g/dL, deux patients (8,0%) avaient des valeurs comprises entre 10 et 12 g/dL et un patient (4,0%) avait un taux d'hémoglobine supérieur à 12 g/dL. Ces 3 derniers patients ont

été inclus avec des taux d'Hb >10g/dL au moment de la demande d'accès et recevaient un traitement par inhibiteur proximal, pegcetacoplan (N=2), ou un autre inhibiteur proximal (N=1). Cependant, ces patients présentaient :

- une intolérance à l'inhibiteur proximal de seconde ligne administré, ayant entraîné la demande par le médecin à un passage vers une nouvelle alternative thérapeutique
- un historique de traitement d'au moins 6 mois d'anti-C5 et un taux d'hémoglobine inférieur à 10 g/dL au moment du switch vers l'inhibiteur proximal

Toutes ces demandes ont été documentées à l'écrit par les médecins demandeurs, et ont été soumises et validées par la RCP nationale.

Parmi les 25 patients post-AP, 13 (52,0%) avaient un taux de LDH $\leq$ 1,5 LSN et 12 (48,0%) un taux de LDH > 1,5 LSN.

Caractéristiques des prescripteurs

Sur la période, 14 médecins prescripteurs, répartis dans 12 établissements de santé (50% de CHU, 33,3% de CH et 16,7% de centres privés) ont inclus un nombre total de 29 patients, soit un nombre médian de 1 patient inclus par établissement (Min : 1 - Max : 15) et 1 patient inclus par prescripteur (Min : 1 - Max : 14).

Parmi ces 14 prescripteurs, 12 (85,7%) sont spécialistes en hématologie et 2 (14,3%) sont médecins internistes. Ces prescripteurs sont répartis sur tout le territoire français et dans tous types d'établissements de santé. Ils sont principalement localisés en Auvergne-Rhône-Alpes (21,4%), en Nouvelle Aquitaine (21,4%), en Ile-de-France (14,3%), en Provence-Alpes-Côte d'Azur (14,3%) ou encore dans la région Grand-Est (14,3%).

b. Conditions d'utilisation du médicament

Selon le protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil des données (PUT-RD) et le RCP, la dose recommandée de FABHALTA (iptacopan) est de 200 mg deux fois par jour. Selon les données collectées, les posologies prescrites correspondaient bien à ces recommandations.

Sur la période couverte par ce rapport, aucun arrêt définitif et aucune interruption de traitement n'ont été notifiés pour l'ensemble de la population exposée. Parmi l'ensemble des 25 patients exposés sur la période (populations post-AP et pré-AP), aucune crise hémolytique ni aucun évènement thromboembolique ne sont survenus après la demande d'accès au traitement.

c. Données d'efficacité

Selon le PUT-RD, les données d'efficacité (besoins transfusionnels, taux d'hémoglobine et complications de l'HPN) sont recueillies à la demande d'accès au traitement et à chaque visite de suivi (J15, M2, puis tous les 2 mois pendant un an puis tous les 4 mois). Les données suivantes sont présentées pour la population pré-AP (données non recueillies avant l'inclusion dans l'AP) et la population post-AP.

Population pré-AP

Parmi les 4 patients pré-AP, la valeur d'Hb est restée stable durant le suivi (12.47 ± 0.90 g/dL à inclusion vs 12.63 ± 1.24 g/dL à M4) avec une variation moyenne par rapport à la DAT de $(-0,07 \pm 0,59$ g/dL) 4

mois après inclusion. Aucun de ces patients n'a eu recours à une transfusion sanguine depuis l'inclusion alors que l'un d'entre eux avait eu recours à des transfusions sanguines l'année précédant son inclusion dans l'AP.

Population post-AP

Parmi l'ensemble des patients post AP exposés, les taux moyens d'hémoglobine ont augmenté de manière significative dès 15 jours de traitement par FABHALTA et sont restés stables après 2 mois de traitement : 8.92 ± 1.45 g/dL à la demande d'accès au traitement ; 11.89 ± 1.34 g/dL à J15 correspondant à une augmentation moyenne de 2.96 ± 1.89 g/dL par rapport à la DAT ; 12.43 ± 1.23 g/dL à M2 avec une augmentation moyenne de 4.13 ± 1.63 g/dL par rapport à la DAT. A noter que les deux patients qui présentaient des taux d'Hb > 10g/dL à la DAT, ont maintenu des taux semblables à J15.

Sur l'ensemble de la population post-AP pour lesquels les données sont disponibles, seuls deux patients (10,5%) avaient des taux d'hémoglobine ≤ 10 g/dL à J15, 8 patients (42,1%) présentaient des taux compris entre $]10 - 12]$ g/dL et 9 (47,4%) présentaient une Hb > 12 g/dL. Aucun patient n'avait de taux d'hémoglobine ≤ 10 g/dL à M2. Ainsi, un seul patient n'a pas obtenu une valeur d'hémoglobine totale > 10 g/dL pendant la période (patient avec seulement une fiche de suivi J15 reçue), et 18 patients ont obtenu des taux > 10 g/dL avec un délai moyen d'obtention de 0.58 ± 0.44 mois.

Concernant les besoins transfusionnels, à la demande d'accès, parmi les 21 patients exposés, 11 patients (52,4%) avaient eu recours à au moins une transfusion sanguine dans les 12 mois précédant leur inclusion. Un seul patient (5,3%) a eu recours à au moins une transfusion durant les 15 jours post-instauration du traitement. A M2, aucun patient n'a eu recours à une transfusion sanguine depuis le J15.

Complications de l'HPN

Parmi l'ensemble des 25 patients exposés sur la période (populations post-AP et pré-AP), aucune crise hémolytique ni aucun évènement thromboembolique ne sont survenus après la demande d'accès au traitement.

d. Données de qualité de vie

Les données de qualité de vie sont recueillies via les questionnaires FACIT-Fatigue qui sont des questionnaires de 13 items évalués sur une échelle à cinq points (4 = pas de fatigue à 0 = fatigue extrême), avec des scores de 0 à 52, les plus élevés correspondant à une moindre fatigue. Parmi la population totale, au moins un questionnaire a été reçu pour dix patients correspondant à 7 questionnaires à l'instauration de FABHALTA, 7 à J15 et 3 à M2.

Population pré-AP

Dans la population pré-AP, seuls deux questionnaires ont été reçus pour deux patients différents, ne permettant pas une analyse de ces données.

Population post-AP

Dans la population post-AP, ces premières données montrent une tendance à la diminution de la fatigue des patients au cours du suivi (moyenne à la DAT : 34.14 ± 10.48 ; moyenne à J15 : 40.67 ± 6.02

et à M2 : 43.50 ± 7.78). Néanmoins, le nombre limité de questionnaires reçus sur la période est à prendre en considération quant à l'interprétation de ces résultats.

e. Données nationales de pharmacovigilance

Les données de pharmacovigilance présentées dans ce rapport sont issues de la base de données de pharmacovigilance de Novartis, avec des données issues de notifications spontanées ou sollicitées portant sur la période du 02 Mai 2024 au 08 Novembre 2024.

Sur la période, aucun évènement indésirable non relié au traitement n'est survenu et au total 2 effets indésirables (EI) sont survenus chez un unique patient. Un unique cas grave de pharmacovigilance (PV), correspondant à un total de 2 EI grave et non grave, a été notifié à Novartis et enregistrés dans la base de données internationale de PV de Novartis.

Le nombre d'EI est présenté dans le tableau ci-dessous par classe de système d'organe (SOC), terme préférentiel (PT), gravité et caractère attendu/inattendu.

Tableau 2 : Effets indésirables par SOC et PT au cumulé

SOC MedDRA PT	Nombre d'Effets indésirables graves		Nombre d'Effets indésirables non-graves		Nombre Total d'Effets indésirables	
	Attendu N=1	Inattendu N=0	Attendu N=0	Inattendu N=1	Attendu N=1	Inattendu N=1
Infections et infestations	1	0	0	1	1	1
Cystite	1	0	0	0	1	0
Cystite à <i>Klebsiella</i>	0	0	0	1	0	1
TOTAL	1	0	0	1	1	1

Note(s): SOC et PT: Termes provenant du dictionnaire médical MedDRA. SOC : System Organ Class. PT : Preferred Term

A noter que des informations supplémentaires ont été reçues par Novartis le 13/11/2024 décrivant ce cas et les 3 EI Suivants comme graves : Cystite, Cystite à *Klebsiella* et Cystite à *Escherichia*.

Aucun EI d'évolution fatale ou avec mise en jeu du pronostic vital n'a été rapporté. Aucun EI n'a conduit à une modification de dose, une interruption de traitement ou à l'arrêt du traitement sur la période couverte par ce rapport. Aucun cas d'exposition au médicament pendant la grossesse ou au cours de l'allaitement n'a été signalé au cours de l'AP. Enfin, aucune situation particulière n'a été signalée au cours de l'AP.

3- Conclusion

Les données recueillies dans ce premier rapport périodique ont permis d'établir une description de la population (caractéristiques cliniques et démographiques) ayant bénéficié de FABHALTA® 200 mg (iptacopan) dans le cadre de l'AP 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. ».

Une fiche d'instauration a été complétée pour l'ensemble des 25 patients exposés, et au moins une fiche de suivi a été complétée pour 23 patients (79,3%) avec 23 fiches de suivi à J15 (soit 92% des fiches

attendues), 10 fiches de suivi à M2 (soit 83.3% des fiches M2 attendues) et 3 fiches de suivi à M4 (soit 60% des fiches M4 attendues). Au moins un questionnaire de qualité de vie a été reçu pour 10 patients (34,5%).

Pour 4 patients, le traitement par iptacopan a été initié dans le cadre d'une autorisation d'accès compassionnel avant le début effectif de l'AP le 19 juin 2024. Aucun patient n'a arrêté le traitement sur la période considérée par ce rapport. A noter qu'une fiche d'arrêt a été complétée pour un patient qui n'a jamais initié le traitement en raison d'un état général trop altéré.

Parmi les 4 patients exposés pré-AP, la durée d'exposition moyenne est de $5,3 \pm 2,8$ mois avec une médiane à 4,9 mois (Min : 2,3 ; Max : 9,0). Parmi les 21 patients exposés post-AP, la durée d'exposition moyenne est de $0,9 \pm 0,8$ mois avec une médiane à 0,5 mois (Min : 0 ; Max : 2,4).

Pour les 4 patients pré-AP, la valeur d'Hb est restée stable durant le suivi (12.47 ± 0.90 g/dL à inclusion vs 12.63 ± 1.24 à M4) avec une variation moyenne par rapport à la DAT de $(-0,07 \pm 0,59$ g/dL) 4 mois après inclusion. Aucun de ces patients n'a eu recours à une transfusion sanguine depuis l'inclusion. Parmi l'ensemble des patients post-AP exposés, les taux moyens d'hémoglobine ont augmenté de manière significative dès 15 jours de traitement par FABHALTA et s sont restés stables après 2 mois de traitement : 8.92 ± 1.45 g/dL à la demande d'accès au traitement ; 11.89 ± 1.34 g/dL à J15 correspondant à une augmentation moyenne de 2.96 ± 1.89 g/dL par rapport à la DAT ; 12.43 ± 1.23 g/dL à M2 avec une augmentation moyenne de 4.13 ± 1.63 g/dL par rapport à la DAT). A noter que les deux patients qui présentaient des taux d'Hb > 10 g/dL à la DAT, ont maintenu des taux semblables à J15. Par ailleurs, un seul patient (5,3%) a eu recours à au moins une transfusion durant les 15 jours post-instaurations du traitement et, à M2, aucun patient n'a eu recours à une transfusion sanguine.

Parmi l'ensemble des 25 patients exposés sur la période (populations post-AP et pré-AP), aucune crise hémolytique ni aucun événement thromboembolique ne sont survenus après la demande d'accès au traitement.

Au total, 17 questionnaires (FACIT-Fatigue) ont été reçus sur la période (7 à instaurations du traitement, 7 à J15 et 3 à M2). Les données recueillies montrent une tendance à la diminution de la fatigue au cours du suivi (moyenne à la DAT : 34.14 ± 10.48 ; moyenne à J15 : 38.57 ± 7.81 et à M2 : 40.33 ± 7.77), un résultat élevé étant signe de moindre fatigue.

Ces premiers résultats montrent que le traitement par iptacopan a permis de diminuer les besoins transfusionnels dès 15 jours, ainsi que les complications associées à la pathologie et améliore la qualité de vie des patients atteints d'HPN. Au vu du court suivi pour l'heure dans l'AP, ces résultats sont pour le moment difficilement comparables à ceux de l'étude pivot APPLY-PHN portant sur un suivi de plus de 5 mois sous traitement par iptacopan.

Sur la période du rapport, 1 seul cas grave de pharmacovigilance a été reçu, correspondant à un effet indésirable grave et attendu et un EI non grave et inattendu. L'EI non-grave et inattendu identifié est une cystite à *Klebsiella*. Ce cas n'a pas conduit à une modification, un arrêt du traitement ou à une évolution fatale.

Les données collectées dans le cadre de l'AP ne modifient pas la balance bénéfice-risque de FABHALTA (iptacopan). Novartis Pharma S.A.S., exploitant de la spécialité pharmaceutique FABHALTA (iptacopan), poursuit la surveillance active de ce médicament.