

Décision n° 2025.0222/DC/SEM du 2 octobre 2025 du collège de la Haute Autorité de santé portant refus d'accès précoce de la spécialité FABHALTA (iptacopan)

Le collège de la Haute Autorité de santé ayant valablement délibéré en sa séance du 2 octobre 2025.

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 FABHALTA (iptacopan) ;
Vu la demande d'autorisation d'accès précoce présentée par le laboratoire NOVARTIS PHARMA SAS pour la spécialité FABHALTA (iptacopan), reçue le 23 mai 2025 ;
Vu la demande d'inscription sur l'une des listes des spécialités remboursables déposée par le demandeur ;
Vu l'accusé d'enregistrement de demande complète notifié le 6 juin 2025 au demandeur ;
Vu la notification de la HAS indiquant la prorogation du délai d'instruction de la demande d'autorisation d'accès précoce, adressée le 6 juin 2025 au demandeur ;
Vu l'avis de la commission de la transparence du 24 septembre 2025 ;

DÉCIDE :

Article 1^{er}

La demande d'autorisation d'accès précoce susvisée concerne le médicament FABHALTA (iptacopan), dans l'indication « Traitement des patients adultes atteints de glomérulopathie à dépôts de C3 (GC3), présentant un rapport protéines/créatinine urinaires (RPCU) $\geq 1\text{g/g}$ ou en récurrence après transplantation, après un traitement standard optimisé (sauf en cas de contre-indication ou d'intolérance) », ayant obtenu une autorisation de mise sur le marché attestant de son efficacité et de sa sécurité.

Le laboratoire NOVARTIS PHARMA SAS 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 :

- L'indication visée par la demande constitue une maladie grave, rare et invalidante, dès lors que l'incidence estimée de la GC3 est de 1 à 2 cas par million. Jusqu'à 50% des patients adultes évoluent vers l'insuffisance rénale terminale dans les 10 ans suivant le diagnostic, avec indication à un traitement de suppléance rénale (dialyse et/ou transplantation rénale). La récurrence de la maladie sur le greffon rénal est fréquente (55 à 85%), précoce, avec dysfonction du greffon voire perte du greffon ($\geq 50\%$) dans un délai médian de 4-6 ans post transplantation.
- Il n'existe pas de traitement approprié, puisque dans l'indication considérée, l'écuzumab utilisé hors-AMM est le seul traitement à discuter selon la Société Francophone de Néphrologie, Dialyse et Transplantation (SFNDT_2024) et selon les guidelines internationales KDIGO (2021), en 2ème intention, après un traitement optimisé associant traitement néphroprotecteur (IEC ou ARA2 +/- inhibiteurs de SGLT2) et immunosuppresseur (corticostéroïdes et mycophénolate mofétil), mais sans preuve évidente.

La CT a néanmoins estimé que :

- La mise en œuvre du traitement peut être différée au regard de l'absence de démonstration d'un effet cliniquement significatif dans la population revendiquée pour la demande d'accès précoce.
 - Ce médicament n'est pas présumé innovant au regard des comparateurs cliniquement pertinents dans l'indication considérée car il ne s'agit pas d'une nouvelle modalité de prise en charge susceptible d'apporter un changement substantiel aux patients en matière d'efficacité dans la prise en charge actuelle, bien que son mécanisme d'action cible sélectivement la voie alterne proximale du complément. En effet, l'efficacité après 6 mois de traitement a été démontrée dans une étude de phase III contrôlée versus placebo sur le critère principal de jugement (Ratio Protéines/Créatinine Urinaire), avec une quantité d'effet modérée ($\Delta=35,1\%$) dans la population globale non transplantée. En revanche dans le sous-groupe des patients recevant un traitement optimisé néphroprotecteur (IEC ou ARA2 +/- iSGLT2) et immunosuppresseur (CS et/ou MMF), correspondant à l'indication revendiquée, l'effet est non significatif ($\Delta=14,5\%$, différence non significative). Cette population sous traitement standard optimisé représente 44,6 % de la population globale de l'étude, soit 16 patients dans le groupe iptacopan et 17 patients dans le groupe placebo, et seuls 4 (5,4 %) patients ont reçu un iSGLT2, dont l'effet néphroprotecteur est bien démontré. De plus, l'iptacopan ne démontre aucun bénéfice supplémentaire par rapport au placebo, dans la population globale et dans le sous-groupe revendiqué, sur les critères d'évaluation suivants à 6 mois : variation du DFGe, variation du score total d'activité histologique, et du score total de fatigue FACIT-Fatigue (qualité de vie). Par ailleurs, les patients transplantés rénaux étaient exclus de l'étude et les données sont insuffisantes en cas de récurrence de la GC3 sur le greffon rénal. L'impact supplémentaire n'est pas démontré sur l'amélioration du parcours de soins, ni sur l'épargne cortisonique ou immunosuppressive, notamment du fait de la courte durée de l'étude.
- Le médicament dispose d'un plan de développement clinique adapté, avec la réalisation d'une étude de phase III comparative et randomisée, mais présente des résultats cliniques n'étayant pas la présomption d'un bénéfice pour le patient dans la population revendiquée. Ce médicament n'est pas susceptible de combler le besoin médical insuffisamment couvert.

Le collège s'approprie les motifs de la CT, à l'exception de celui par lequel la commission a conclu à la possibilité de différer la mise en œuvre du traitement. En effet, le collège considère que la mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée puisqu'il s'agit d'une maladie grave et invalidante pour laquelle il n'existe pas de traitement approprié.

Au regard de l'ensemble de ces éléments, le collège conclut que le critère énoncé au 4° du I de l'article L. 5121-12 du code de la santé publique n'est pas rempli pour l'indication « Traitement des patients adultes atteints de glomérulopathie à dépôts de C3 (GC3), présentant un rapport protéines/créatinine urinaires (RPCU) $\geq 1\text{g/g}$ ou en récurrence après transplantation, après un traitement standard optimisé (sauf en cas de contre-indication ou d'intolérance) ».

Par suite, la demande d'autorisation d'accès précoce ne peut qu'être 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 2 octobre 2025.

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

AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS

iptacopan

FABHALTA 200 mg,

gélule

Accès précoce post-AMM

Adopté par la Commission de la transparence le 24 septembre 2025

- Glomérulopathie à dépôts de C3
- Adulte

Synthèse

Avis défavorable à l'autorisation d'accès précoce dans l'indication suivante : « Traitement des patients adultes atteints de glomérulopathie à dépôts de C3 (GC3), présentant un rapport protéines/créatinine urinaires (RPCU) $\geq 1\text{g/g}$ ou en récurrence après transplantation, après un traitement standard optimisé (sauf en cas de contre-indication ou d'intolérance) »

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

L'indication visée par la demande constitue une maladie grave, rare et invalidante, dès lors que l'incidence estimée de la GC3 est de 1 à 2 cas par million. Jusqu'à 50% des patients adultes évoluent vers l'insuffisance rénale terminale dans les 10 ans suivant le diagnostic, avec indication à un traitement de suppléance rénale (dialyse et/ou transplantation rénale). La récurrence de la maladie sur le greffon rénal est fréquente (55 à 85%), précoce, avec dysfonction du greffon voire perte du greffon ($\geq 50\%$) dans un délai médian de 4-6 ans post transplantation.

Il n'existe pas de traitement approprié, puisque dans l'indication considérée, l'éculizumab utilisé hors AMM est le seul traitement à discuter selon la Société Francophone de Néphrologie, Dialyse et Transplantation (SFNDT 2024) et selon les guidelines internationales KDIGO (2021), en 2ème intention, après un traitement optimisé associant traitement néphroprotecteur (IEC ou ARA2 +/- inhibiteurs de SGLT2) et immunosuppresseur (corticostéroïdes et mycophénolate mofétil), mais sans preuve évidente.

La mise en œuvre du traitement peut être différée au regard de l'absence de démonstration d'un effet cliniquement significatif dans la population revendiquée pour la demande d'accès précoce.

Ce médicament n'est pas présumé innovant au regard des comparateurs cliniquement pertinents dans l'indication considérée car il ne s'agit pas d'une nouvelle modalité de prise en charge susceptible d'apporter un changement substantiel aux patients en matière d'efficacité dans la prise en charge actuelle, bien que son mécanisme d'action cible sélectivement la voie alterne proximale du complément. En effet, l'efficacité après 6 mois de traitement a été démontrée dans une étude de phase III contrôlée versus placebo sur le critère principal de jugement (Ratio Protéines/Créatinine Urinaire), avec une quantité d'effet modérée ($\Delta=35,1\%$) dans la population

globale non transplantée. En revanche dans le sous-groupe des patients recevant un traitement optimisé néphroprotecteur (IEC ou ARA2 +/- iSGLT2) et immunosuppresseur (CS et/ou MMF), correspondant à l'indication revendiquée, l'effet est non significatif ($\Delta=14,5\%$, différence non significative). Cette population sous traitement standard optimisé représente 44,6 % de la population globale de l'étude, soit 16 patients dans le groupe iptacopan et 17 patients dans le groupe placebo, et seuls 4 (5,4 %) patients ont reçu un iSGLT2, dont l'effet néphroprotecteur est bien démontré. De plus, l'iptacopan ne démontre aucun bénéfice supplémentaire par rapport au placebo, dans la population globale et dans le sous-groupe revendiqué, sur les critères d'évaluation suivants à 6 mois : variation du DFGe, variation du score total d'activité histologique, et du score total de fatigue FACIT-Fatigue (qualité de vie). Par ailleurs, les patients transplantés rénaux étaient exclus de l'étude et les données sont insuffisantes en cas de récurrence de la GC3 sur le greffon rénal. L'impact supplémentaire n'est pas démontré sur l'amélioration du parcours de soins, ni sur l'épargne cortisonique ou immunosuppressive, notamment du fait de la courte durée de l'étude.

Le médicament dispose d'un plan de développement clinique adapté, avec la réalisation d'une étude de phase III comparative et randomisée, mais présente des résultats cliniques n'étayant pas la présomption d'un bénéfice pour le patient dans la population revendiquée. Ce 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
2.2.1	GC3 sur reins natifs	8
2.2.2	GC3 récidivante (post-transplantation)	9
2.3	Couverture du besoin médical	10
3.	Synthèse des données	11
3.1	Données disponibles	11
3.2	Synthèse des données d'efficacité	11
3.2.1	Etude de phase III APPEAR-C3G (NCT04817618)	11
3.2.2	Etude de phase II (X2202), incluant des patients transplantés rénaux	21
3.2.3	Etude d'extension de phase IIIb (B12001B)	22
3.3	Profil de tolérance	24
3.3.1	Données issues du RCP	24
3.3.2	Données issues des études cliniques	24
3.3.3	Données issues du PGR	25
3.3.4	Données issues des PSUR	27
3.4	Synthèse des données d'utilisation	27
3.5	Modification du parcours de soins	28
3.6	Programme d'études	28
4.	Discussion	30
5.	Conclusions de la Commission de la Transparence	33
5.1	Maladie grave, rare ou invalidante	33
5.2	Absence de traitement approprié	33
5.3	Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement	33
5.4	Caractère présumé innovant notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent	33
5.5	Recommandations	34

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Demande d'autorisation d'accès précoce pré-AMM
Indication concernée par l'évaluation	Périmètre de l'indication concerné par la demande : « Traitement des patients adultes atteints de glomérulopathie à dépôts de C3 (GC3), présentant un rapport protéines/créatinine urinaires (RPCU) $\geq 1\text{g/g}$ ou en récurrence après transplantation, après un traitement standard optimisé (sauf en cas de contre-indication ou d'intolérance) »
DCI (code ATC) Présentations concernées	iptacopan (L04AJ08) FABHALTA 200 mg, gélule – plaquette(s) PVC polyéthylène PVDC aluminium de 56 gélule(s) (CIP : 34009 302 946 2 8)
Laboratoire	NOVARTIS PHARMA SAS (Exploitant)
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	Date initiale (centralisée) : 17/05/2024 Date des rectificatifs et teneur : – 31/03/2025 (extension d'indication) : « FABHALTA est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints de glomérulopathie à dépôts de C3 (GC3) en association avec un inhibiteur du système rénine-angiotensine (SRA) ou chez les patients intolérants aux inhibiteurs du SRA ou chez lesquels un inhibiteur du SRA est contre-indiqué » Plan de gestion des Risque (PGR), version 2.3 Plan d'investigation pédiatrique associé à l'AMM : Oui ¹
Conditions et statuts	Conditions de prescription et de délivrance – Liste I – Médicament à prescription hospitalière (PH) – Médicament de prescription réservée à certains médecins spécialistes (PRS) : prescription réservée aux spécialistes en hématologie, en néphrologie ou en médecine interne et aux médecins compétents en maladies du sang. – Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT) – Compte tenu des spécificités du diagnostic et de la prise en charge de cette pathologie rare, les décisions d'instauration et d'arrêt de traitement par FABHALTA peuvent faire l'objet d'une discussion dans le cadre de réunion de concertation pluridisciplinaire au sein d'un centre de référence ou de compétence dans la prise en charge de la GC3. Statuts particuliers – Médicament orphelin (statut octroyé par l'EMA le 14/12/2018 (EU/3/18/2104) et confirmé par l'avis du <i>Committee for Orphan Medicinal Products</i> le 28/02/2025) ² – Statut PRIME de l'EMA – Accès compassionnel dans le traitement de la G3C (14/09/2021)

¹ EMEA-002705-PIP01-19-M02, disponible en ligne : [EMEA-002705-PIP01-19-M02 - paediatric investigation plan | European Medicines Agency \(EMA\)](#)

* RCP FABHALTA (iptacopan) : « La sécurité et l'efficacité de l'iptacopan chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. »

² Orphan Maintenance Assessment Report - Fabhalta (iptacopan) Treatment of C3 glomerulopathy - 28 February 2025 - EMA/OD/0000224423 - Committee for Orphan Medicinal Product - [Fabhalta, INN-iptacopan](#)

Posologie dans l'indication évaluée	« La dose recommandée est de 200 mg par voie orale deux fois par jour. Pour les patients atteints de GC3 après une transplantation rénale (GC3 récidivante) : [...] Comme effectué dans l'étude X2202, le traitement par l'iptacopan peut être initié avant l'apparition de signes cliniques tels qu'une diminution du débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) ou une augmentation du rapport protéine/créatinine urinaires (RPCU). L'expérience de l'utilisation d'iptacopan est limitée dans les études cliniques chez les patients présentant une GC3 récidivante après une transplantation. » Pour plus de précisions, se référer au RCP.
Classe pharmacothérapeutique	Il s'agit d'un immunosuppresseur, inhibiteur du complément. Nouvelle classe pharmacologique dans l'indication évaluée.
Mécanisme d'action	« L'iptacopan est un inhibiteur proximal du complément qui cible le facteur B (FB) [...]. Dans la GC3, l'hyperactivation de la voie alterne du complément conduit aux dépôts de C3 dans les glomérules, au déclenchement d'une inflammation, de lésions glomérulaires et de fibrose rénale. L'iptacopan bloque de façon sélective l'hyperactivation de la voie alterne en inhibant l'activité de la C3 convertase liée à la voie alterne, ce qui aboutit à une diminution du clivage de C3 et à une réduction des dépôts de C3 dans les reins. » (Cf. RCP)
Information au niveau international	Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier : – En Europe : • Royaume-Uni : le NICE est en cours d'instruction (avis provisoire en ligne, publication de l'avis final prévue en janvier 2026)³ – Aux Etats-Unis : FABHALTA est indiqué dans « le traitement des patients adultes avec GC3, pour réduire la protéinurie. », et a obtenu les statuts de <i>Priority Review</i>, <i>Breakthrough Therapy</i>, et <i>Orphan Drug</i> dans cette indication.
Autres indications de l'AMM	FABHALTA (iptacopan) est indiqué : – « en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN) et présentant une anémie hémolytique » – « dans le traitement des patients adultes atteints de GC3 en association avec un inhibiteur du SRA ou chez les patients intolérants aux inhibiteurs du SRA ou chez lesquels un inhibiteur du SRA est contre-indiqué »
Rappel des évaluations précédentes	02/05/2024 : Autorisation initiale d'accès précoce pré-AMM par le collège de la HAS en application de l'article L.5121-12 du code de la santé publique, dans l'indication : « 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 ».⁴ 09/10/2024 : – Avis favorable au remboursement uniquement dans « le traitement des patients adultes atteints d'HPN et présentant une anémie

³ Selon le rapport provisoire en ligne du NICE : « Les preuves de l'essai clinique suggèrent qu'en comparaison avec un placebo, l'iptacopan réduit le débit de protéinurie et ralentit le déclin de la fonction rénale. Mais cela est incertain car les essais étaient courts et ont seulement inclus un petit nombre de patients. ».

NICE- Draft guidance consultation – Iptacopan for treating complement 3 glomerulopathy – Aout 2025. Disponible en ligne : <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta11331/documents/draft-guidance>

⁴ HAS- Avis de la Commission de la Transparence relatif à l'autorisation d'accès précoce pré-AMM de FABHALTA (iptacopan) - 02/05/2024 - disponible en ligne : [Haute Autorité de Santé - FABHALTA \(iptacopan\) - Hémoglobinurie paroxystique nocturne](#)

	hémolytique symptomatique après un traitement par inhibiteur du complément C5 pendant au moins 6 mois ». La CT a octroyé dans cette indication un service médical rendu (SMR) important, une amélioration du service médical rendu (ASMR) modérée (III), un intérêt de santé publique (ISP). – Avis défavorable au remboursement dans les autres situations couvertes par l'indication AMM.⁵ 21/06/2025 : Renouvellement tacite d'autorisation d'accès précoce (post-AMM), dans les mêmes conditions que celles prévues par l'autorisation délivrée par la décision n° 2024.0128 du 02/05/2024 (Indication restreinte de l'AMM).⁶
Evaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation : • Date d'examen et d'adoption : 24 septembre 2025. – Contributions de parties prenantes : ASSOCIATION FRANCE REIN (contribution écrite) – Expertise externe : Non

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

Description de la maladie

La glomérulopathie à dépôts de C3 (GC3) est une néphropathie glomérulaire rare, médiée par le complément. Elle est la conséquence d'une dysrégulation de la voie alterne, conduisant à des dépôts excessifs glomérulaires de fragments de C3.⁷ Ces dépôts anormaux de protéines du complément et de leurs produits de clivage résultent en une glomérulonéphrite membranoproliférative (GNMP) avec notamment hypercellularité mésangiale et épaississement de la membrane basale glomérulaire caractéristique. Ces altérations structurelles conduisent à une perte progressive de la fonction rénale voire à terme, à une insuffisance rénale terminale. En cas de transplantation ultérieure, la récurrence est fréquente sur le greffon rénal, compte-tenu du mécanisme physiopathologique similaire (cf. ci-dessous).⁸

Les anomalies des protéines de la voie alterne peuvent être acquises, avec présence d'auto-anticorps dirigés notamment contre la C3 convertase (facteur C3 néphritique, C3Nef), ou d'anticorps anti-C3b, anti-C5 convertase, anti-Facteur B ou ciblant le Facteur H, protéine de régulation.⁹ L'étiologie de la GC3 est plus rarement d'origine génétique, liée à des mutations de gènes de ces protéines régulatrices (25%)^{7,9}. Enfin, il existe une association entre GC3 et gammopathie monoclonale.^{12,14}

La présentation clinique est celle d'un syndrome de néphropathie glomérulaire : protéinurie glomérulaire de sévérité variable, parfois néphrotique, hématurie, hypertension artérielle secondaire à la néphropathie, rétention hydrosodée avec œdèmes périphériques +/- asthénie. La sévérité de l'altération de la fonction rénale est variable au diagnostic. La présentation de la maladie est hétérogène : pauci/asymptomatique avec fonction rénale préservée, maladie rénale chronique progressive voire parfois glomérulonéphrite rapidement progressive qui constitue une urgence néphrologique. Le C3

⁵ HAS- Avis de la Commission de la Transparence relatif à l'inscription de FABHALTA (iptacopan) - 09/10/2024 - disponible en ligne : [FABHALTA 200 mg](#).

⁶ HAS - FABHALTA (iptacopan) - Hémoglobinurie paroxystique nocturne- Décision d'accès précoce- disponible en ligne [Haute Autorité de Santé - FABHALTA \(iptacopan\) - Hémoglobinurie paroxystique nocturne](#)

⁷ Orphan Maintenance Assessment Report; FABHALTA (iptacopan). EMA/OD/0000224423. 28/02/2025 [Fabhalta, INN-iptacopan](#)

⁸ EPAR FABHALTA (iptacopan)- Procedure No. EMEA/H/C/005764/II/0001- 27/02/2025 . Disponible en ligne : [Fabhalta, INN-iptacopan](#)

⁹ Couasnard, A., Dragon-Durey, M. A., & El Sissy, C. (2024). Complément dans les glomérulopathies à dépôts de C3 : exploration et conséquences thérapeutiques. *Revue Francophone des Laboratoires*, 2024(560), 36-44.

sérique est souvent abaissé, et/ou le taux C5b-9 soluble élevé, reflète de l'hyperactivation de la voie alterne du complément.⁷

Le diagnostic est histologique (ponction biopsie rénale), avec des atteintes évocatrices en microscopie optique, et la mise en évidence caractéristique lors de l'étude en immunofluorescence de dépôts prédominants ou exclusifs de C3 dans le tissu rénal, en l'absence de dépôts d'immunoglobulines. La GC3 est classée en deux entités histopathologiques distinctes, fonction de la présence ou non de dépôts denses en microscopie électronique : la maladie des dépôts denses (DDD) et la glomérulonéphrite à dépôts de C3 (GNC3).^{8,8}

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

La GC3 est une maladie rénale grave, associée à une morbidité significative. Jusqu'à 50% des patients adultes évoluent vers l'insuffisance rénale terminale dans les 10 ans suivant le diagnostic, avec indication à un traitement de suppléance rénale (dialyse et/ou transplantation rénale). La récurrence de la maladie sur le greffon rénal est fréquente (55 à 85%), précoce (entre 14 et 28 mois post transplantation), avec dysfonction du greffon, voire perte du greffon ($\geq 50\%$) dans un délai médian de 4-6 ans post transplantation.^{7,8}

Outre la néphropathie glomérulaire chronique induisant un haut risque vasculaire chez les patients, la protéinurie néphrotique est à risque de complications aiguës sévères, notamment d'ordre infectieuses, thrombotiques, et métaboliques (dyslipidémie).⁷

L'impact psycho-social de cette maladie rénale chronique et de ses conséquences sur la qualité de vie sont corroborés par les associations de patients.

Épidémiologie

La GC3 est une maladie ultra-rare (incidence 1 à 2 par million)⁸. Le sex-ratio serait de 1 : 1.¹⁰

La GC3 atteint principalement des patients jeunes < 40 ans, et 30 à 40 % ont un diagnostic avant l'âge de 18 ans.⁸

Étant donné la rareté de la maladie et une révision relativement récente de la classification des GNMP, il est difficile d'estimer précisément la prévalence, les publications faisant état de données hétérogènes. Le nombre de cas de GC3 en France peut être approché par la Banque Nationale de Données Maladies Rares (BNDMR) qui recense 809 patients atteints de GNMP primitives (incluant les GC3 mais également les GN à complexes immuns).¹¹

2.2 Prise en charge actuelle

Les objectifs du traitement sont la prévention et le ralentissement de la progression de la maladie rénale chronique, pour améliorer la survie rénale et globale. On dispose de recommandations pour la prise en charge, françaises et internationales :

¹⁰ Orphanet _ Glomérulopathie à dépôts de C3_ Aout 2021. Disponible en ligne : [Orphanet : Glomérulopathie à dépôts de C3](#)

¹¹ BNDMR. Nombre de cas par maladie rare. Août 2025 Disponible en ligne : [Nombre de cas par maladie rare dans la BNDMR | Banque Nationale de Données Maladies Rares](#)

2.2.1 GC3 sur reins natifs

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

La SFNDT recommande des mesures symptomatiques communes néphroprotectrices à tous les patients, à savoir :

- le contrôle de la pression artérielle en privilégiant les IEC/ARA II,
- ± ajouter un inhibiteur du cotransporteur sodium-glucose de type 2 (SGLT2) en cas de protéinurie persistante.

Les traitements recommandés dépendent de la sévérité de la maladie : mineure, modérée ou sévère, fonction notamment du débit de protéinurie, de l'évolution de la fonction rénale (DFG) et de critères histologiques (tableau 1).

Au traitement néphroprotecteur, un traitement immunosuppresseur est ajouté dans les formes modérées à sévères. Chez l'adulte, le traitement immunosuppresseur recommandé est un corticostéroïde (CS) associé au mycophénolate mofétil (MMF). Dans les formes sévères, en 2^{ème} intention l'écuzumab ou l'inclusion dans un essai clinique peut être discuté.

Tableau 1 - Traitements recommandés chez l'adulte selon la forme mineure, modérée et majeure de la GC3

Forme mineure	Forme modérée	Forme sévère
Définition : Hématurie microscopique isolée, protéinurie minime < 50mg/mmol, (soit <0,5 g/g), fonction rénale normale ou insuffisance rénale stade II, stable. Inflammation intra glomérulaire minime (pas ou peu de prolifération endo-capillaire, pas de prolifération extra capillaire).	Définition : Protéinurie > 50mg/mmol et < 200 mg/mmol (soit > 0,5 g/g et < 2 g/g) malgré le traitement anti-protéinurique et/ou augmentation récente de la créatinine faisant craindre une progression de la maladie et/ou inflammation intra glomérulaire modérée	Définition : Protéinurie > 200mg/mmol (soit > 2 g/g) sous traitement néphroprotecteur, et/ou insuffisance rénale aigue et/ou prolifération endo/extra capillaire sévère
Traitement néphroprotecteur seul : par IEC/ARA II à posologie maximale tolérée ± inhibiteur de SGLT2	Traitement néphroprotecteur par IEC/ARA II à posologie maximale tolérée ± inhibiteur de SGLT2 Traitement immunosuppresseur (chez l'adulte) corticoïdes (prednisone per os 1mg/kg/j (max 60mg/j) pendant 1 mois puis décroissance progressive jusqu'à 5 mg à 6 mois) en association avec MMF 1000mgX2 à augmenter à 1500mgX2 (selon tolérance ± ASC) à poursuivre pendant 4-5 ans.	Traitement néphroprotecteur par IEC/ARA II à posologie maximale tolérée ± inhibiteur de SGLT2 Traitement immunosuppresseur (chez l'adulte) 1ère intention : discuter les bolus de méthylprednisolone puis corticothérapie per os avec prednisone per os 1mg/kg/j (max 60mg/j) pendant 1 mois puis décroissance progressive jusqu'à 5 mg à 6 mois) en association avec MMF 1000mgX2 à augmenter à 1500mgX2 (selon tolérance ± ASC) à poursuivre pendant 4-5 ans 2ème intention : Discuter l'écuzumab (schéma SHUa [syndrome hémolytique et urémique atypique] 900 mg/semaine 4 semaines puis 1200mg/15j en IV)

¹² SFNDT. Fiche synthèse : traitement de la glomérulopathie à dépôts de C3. Sophie Chauvet, Franck Bridoux, Marie-Sophie Meuleman, Idris Boudhabay ; Septembre 2024. Disponible en ligne : https://www.sfndt.org/sites/www.sfndt.org/files/medias/documents/Fiche%20SFNDT%20_GC3.pdf

Selon le laboratoire (avis d'expert), « en France, plus de 2/3 des patients vont ainsi recevoir un traitement stéroïdes/MMF en plus des IEC/ARAI. Ces traitements permettent d'obtenir une rémission rénale, le plus souvent partielle dans 40 à 60% des cas mais des rechutes fréquentes (60% des cas) à l'arrêt de ces traitements. » Les données de la littérature internationale restent imprécises, compte tenu de la rareté de la pathologie.

Dans une cohorte rétrospective de 26 patients adultes et pédiatriques, en France et au Québec, l'écuzumab pour une durée médiane de 14 mois a permis d'obtenir une réponse rénale (partielle ou complète) dans 46% des formes résistantes de GC3. Les patients ayant une réponse complète (23%), en comparaison aux non-répondeurs ou répondeurs partiels, avaient un DFGe plus sévère, plus d'atteintes rapidement progressives, plus de lésions histologiques de type prolifération extra-capillaire. Les résultats suggèrent un effet de l'écuzumab sur l'inflammation glomérulaire et un effet plus limité sur la dysrégulation du complément et les dépôts glomérulaires de C3.¹³

A noter, les formes particulières de GC3 associées à une gammapathie monoclonale font l'objet d'une prise en charge spécifique en réunion de concertation avec le Centre de Référence pour les Maladies Rares Amylose et Gammapathies Monoclonales de Signification Rénale (MGRS).

→ **Recommandations internationales de pratique clinique KDIGO sur les maladies glomérulaires (2021)¹⁴**

Il s'agit de « *practice points* » (preuves insuffisantes pour établir des recommandations formelles). Des opinions d'experts s'appuient sur des études rétrospectives et une extrapolation de données issues d'autres types de glomérulonéphrites prolifératives. Des données contrôlées randomisées ne sont pas disponibles.

Au-delà des mesures de néphroprotection usuelles communes à toutes les glomérulopathies, associées à l'usage d'un traitement IEC ou ARAII à la posologie maximale tolérée, les « *practice points* » précisent, qu'en l'absence de gammapathie monoclonale, la GC3 modérée à sévère soit traitée par MMF et CS. En cas d'échec thérapeutique, l'écuzumab doit être considéré.

- Un traitement immunosuppresseur est à envisager chez les patients avec GC3 associée à une protéinurie >1 g/j et une hématurie ou qui ont une altération de la fonction rénale depuis au moins 6 mois ;
- Les bénéfices d'un blocage terminal de la voie du complément du complément (inhibiteur de C5) par écuzumab restent à établir L'écuzumab peut être considéré chez les patients atteints d'une maladie évolutive en échec des autres thérapeutiques.

Les patients ne répondant pas aux approches thérapeutiques précitées doivent être considérés pour l'inclusion dans un essai clinique le cas échéant.

2.2.2 GC3 récidivante (post-transplantation)

Les recommandations disponibles dans la GC3 concernent des patients avec GC3 sur reins natifs et ne précisent pas spécifiquement la prise en charge de la récurrence de GC3 sur le greffon rénal. Les patients transplantés rénaux reçoivent déjà un traitement immunosuppresseur, associant usuellement

¹³ LE QUINTREC, Moglie, LAPEYRAQUE, Anne-Laure, LIONET, Arnaud, et al. Patterns of clinical response to ecuzumab in patients with C3 glomerulopathy. American Journal of Kidney Diseases, 2018, vol. 72, no 1, p. 84-92.

¹⁴ KDIGO Kidney Disease: Improving Global Outcomes. Glomerular Diseases Work Group. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases Kidney Int.. 2021 Oct;100(4S):S1-S276. doi: 10.1016/j.kint.2021.05.021

corticothérapie, anticalcineurines et MMF. Actuellement, en l'absence de données validées, il n'existe pas de recommandation spécifique pour la prise en charge de la GC3 récidivante malgré l'immunosuppression ; selon certains experts, l'éculizumab peut être utilisé en traitement de sauvetage.^{15,16}

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

→ Traitements médicamenteux

- Dans l'indication AMM :

Dans l'indication de l'AMM, i.e., « traitement des patients adultes atteints de GC3 en association avec un inhibiteur du SRA ou chez les patients intolérants aux inhibiteurs du SRA, ou chez lesquels un inhibiteur du SRA est contre-indiqué », les CCP sont les traitements immunosuppresseurs recommandés (hors AMM) évoqués précédemment dans la description de la stratégie thérapeutique : **iSGLT2**, en cas de protéinurie persistante, à visée néphroprotectrice¹² ; **CS** , **MMF**, et **SOLIRIS (éculizumab, en 2^{ème} intention)**.^{12,14}

- Dans l'indication restreinte sollicitée par le laboratoire pour l'accès précoce :

- GC3 sur reins natifs

La place de FABHALTA (iptacopan) se situe après un traitement standard optimisé incluant un traitement néphroprotecteur (IEC ou ARA II ± iSGLT2) et un immunosuppresseur (CS + MMF) sur une durée limitée. En cas d'échec à ce traitement standard optimisé, le **SOLIRIS (éculizumab)** peut être utilisé hors AMM.

- GC3 récidivante (post-transplantation rénale)

Lorsque la maladie récidive malgré un traitement immunosuppresseur (optimisé), **SOLIRIS (éculizumab)** peut être envisagé (hors AMM).

A noter que ASPAVELI (pegcetacoplan), autre inhibiteur proximal de la voie alterne du complément, est en cours d'évaluation par l'EMA dans l'indication GC3, et n'a donc pas d'AMM en France à la date de la rédaction du présent avis.

→ Traitements non-médicamenteux

Il s'agit du traitement de suppléance rénale (dialyse et/ou transplantation rénale). Ne se situant pas au même niveau de la stratégie thérapeutique, le traitement de suppléance rénale n'est pas considéré comme un CCP.

2.3 Couverture du besoin médical

Le besoin médical est donc actuellement partiellement couvert par les alternatives disponibles, incluant notamment traitement néphroprotecteur (IEC ou ARA II ± iSGLT2), CS, MMF. Il persiste un besoin médical non couvert chez les patients atteints de GC3 (sur reins natifs ou récidivante sur le greffon), en échec d'un traitement standard optimisé incluant traitement

¹⁵ Bartoli, Strologo D A, Grandaliano G et al. Updates on C3 Glomerulopathy in Kidney Transplantation: Pathogenesis and Treatment Options. Int J Mol Sci. 2024 Jun 13;25(12):6508. doi: 10.3390/ijms25126508

¹⁶ Golshayan D, Schwotzer N, Fakhouri F, Zuber J. Targeting the Complement Pathway in Kidney Transplantation J Am Soc Nephrol. 2023 Nov 1;34(11):1776-1792. doi: 10.1681/ASN.0000000000000192. Epub 2023 Jul 1

néphroprotecteur et immunosuppresseur (CS associés au MMF). L'éculizumab, utilisé hors AMM, est à discuter selon la Société Francophone de Néphrologie, Dialyse et Transplantation (SFNDT 2024) et selon les guidelines internationales KDIGO (2021), en 2ème intention après un traitement optimisé, mais sans preuve évidente.

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

L'évaluation de FABHALTA (iptacopan) repose sur des données d'efficacité, d'utilisation et de tolérance issues :

- d'une étude pivot de phase III (APPEAR-GC3, NCT04817618) contrôlée versus placebo, randomisée, en double-aveugle, évaluant l'efficacité et la tolérance de l'iptacopan chez 74 patients atteints de GC3 sur reins natifs et traités par iSRA. L'objectif principal était de démontrer la supériorité d'iptacopan au placebo, sur la réduction de la protéinurie à 6 mois. L'étude a été poursuivie par une période de 6 mois en ouvert au cours de laquelle tous les patients recevaient iptacopan.¹⁷
- D'une étude de phase II X2202 (NCT03832114) mono-bras, en ouvert, réalisée chez 27 patients adultes avec GC3, dont 11 patients transplantés rénaux avec GC3 récidivante, ayant pour objectif d'évaluer la pharmacocinétique / pharmacodynamie, l'efficacité, l'innocuité et la tolérance de l'iptacopan à 12 semaines.¹⁸
- d'une étude d'extension à long terme (B12001B) ayant inclus les patients de l'étude de phase II X2202, dont des patients transplantés rénaux, avec un suivi de 33 mois (analyse intermédiaire, durée prévue de l'étude 66 mois). L'étude est en cours pour les patients inclus issus de l'étude APPEAR-C3.
- de données observationnelles d'utilisation en pratique clinique courante (*Managed Access Programs*) (NCT05222412) chez les patients transplantés avec GC3 récidivante.¹⁹
- du Plan de Gestion des Risques (PGR), du dernier Rapport Périodique Actualisé de Sécurité (PSUR) de la spécialité FABHALTA, et des résultats de tolérance de l'étude de Phase IIIb APPULSE-PNH (description dans la section 3.3 Profil de tolérance, du présent avis).

3.2 Synthèse des données d'efficacité

3.2.1 Etude de phase III APPEAR-C3G (NCT04817618)

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase III, comparative, randomisée, en double aveugle, multicentrique, en groupes parallèles, dont l'objectif principal était de démontrer la supériorité de l'iptacopan au placebo sur

¹⁷ Bomback AS, Kavanagh D, Vivarelli M, et al (2022) Alternative complement pathway inhibition with iptacopan for the treatment of C3 glomerulopathy-study design of the APPEAR-C3G trial. *Kidney Int Rep*; 7(10):2150-59.

¹⁸ Wong E, Nester C, Caverio T et al. Efficacy and Safety of Iptacopan in Patients With C3 Glomerulopathy *Kidney Int Rep*. 2023 Sep 22;8(12):2754-2764. doi: 10.1016/j.ekir.2023.09.017. eCollection 2023 Dec

¹⁹ Smeets S, Ansari S, Rizk et al. P. Poster presented at the American Society of Nephrology (ASN) Kidney Week; October 23–27, 2024; San Diego, CA, USA. Experience with iptacopan in Patients with recurrent Complementary 3 Glomerulopathy : Early Access Program data.

la réduction de la protéinurie après 6 mois de traitement, chez des patients adultes atteints de GC3, traités par iSRA (IEC ou ARAII).

Critères de sélection

Les principaux critères d'inclusion étaient un **âge ≥ 18 ans et ≤ 60 ans**, une GC3 confirmée par une biopsie rénale réalisée dans les 12 mois, une hypocomplémentémie C3 ($< 0,85 \times$ la limite inférieure de la valeur du laboratoire, i.e. < 77 mg/dL), un **RPCU $\geq 1,0$ g/g** à J-75 et J-15, et un **DFGe (selon CKD-EPI) ou DFG mesuré ≥ 30 ml/min/1,73 m²** à J-15 et J0.

Avant la randomisation, **tous les patients devaient être traités par IEC ou ARA II à la dose maximale recommandée ou tolérée pendant au moins 90 jours**. Les posologies des thérapeutiques telles **MMF, CS, inhibiteurs du SGLT2 et antagonistes des récepteurs des minéralocorticoïdes (ARM)**, devaient être stables depuis au moins 90 jours.

Une vaccination préalable était obligatoire contre les infections à *Neisseria meningitidis* et *Streptococcus pneumoniae*. En l'absence de vaccination ou si un rappel vaccinal était nécessaire (de même que pour *Haemophilus influenzae*), le vaccin devait être administré au moins 2 semaines avant la première administration du traitement de l'étude (ou une antibioprophylaxie si délai de traitement < 2 semaines).

Les principaux critères de non inclusion étaient :

- un antécédent d'allogreffe, y compris **transplantation rénale** ;
- **une glomérulonéphrite rapidement progressive avec prolifération extra-capillaire** ²⁰, une fibrose interstitielle/atrophie tubulaire (**FI/AT**) **de plus de 50%** ;
- **une gammopathie monoclonale de signification indéterminée (MGUS)**, une **glomérulonéphrite aiguë post-infectieuse** lors de l'inclusion ;
- une infection bactérienne, virale ou fongique active systémique dans les 14 jours précédant la randomisation ou un syndrome fébrile $T^{\circ} \geq 38^{\circ}\text{C}$ dans les 7 jours ; des antécédents d'infections invasives récurrentes à germes encapsulés, i.e., *Neisseria meningitidis* ou *Streptococcus pneumoniae* ;
- **un traitement par inhibiteurs de facteurs du complément (dont inhibiteurs du C5) dans les 6 mois ; un traitement par immunosuppresseurs (sauf prednisone systémique $\leq 7,5$ mg/jour ou équivalent, et MMF) ou cyclophosphamide dans les 90 jours.**

Déroulement de l'étude

La durée de la phase randomisée, en double aveugle, de l'étude a été de 6 mois avec un suivi non comparatif et ouvert de l'efficacité et de la tolérance de 6 mois supplémentaires.

L'étude a débuté le 28/07/2021 (1^{er} patient inclus), **l'analyse principale a eu lieu le 07/11/2023, l'analyse à 12 mois le 06/05/2024**. L'étude a été conduite dans 35 centres, 19 pays (dont 3 centres en France, ayant inclus 5 patients).

L'étude comprenait 3 périodes successives (Figure 1) :

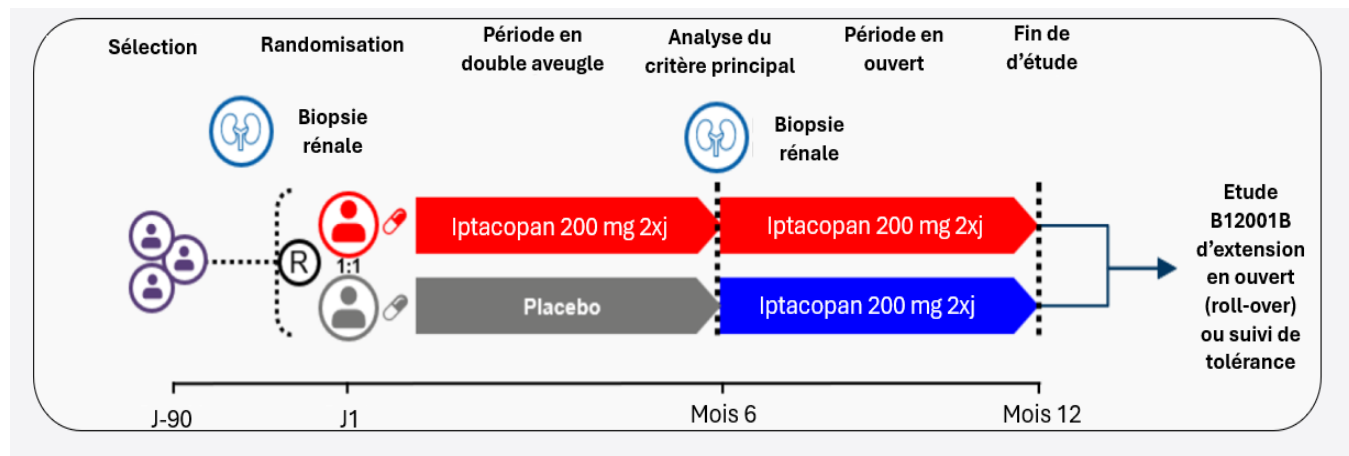
- Une période de sélection jusqu'à 90 jours ;
- Une période de traitement de 12 mois, incluant une période de 6 mois en double aveugle (ip-tacopan versus placebo) et une période en ouvert au cours de laquelle tous les patients recevaient iptacopan ;

²⁰ définie par une baisse de 50% du DFGe en moins de 3 mois, avec à l'histologie rénale la formation de croissants glomérulaires $\geq 50\%$ des glomérules

- Une période de suivi de la tolérance de 30 jours (ou transition vers l'étude B12001B d'extension en ouvert).

A noter, un amendement au protocole en date du 15/11/2022 a été l'ajout d'une cohorte séparée de patients adolescents (entre 12 et 17 ans) atteints de GC3 (étude en cours).

Figure 1 : Schéma de l'étude APPEAR-C3G ²¹



Traitements reçus

Un total de 74 patients a été randomisé (ratio d'allocation 1 : 1) pour recevoir :

- **Groupe iptacopan (n = 38)** : 200 mg, voie orale (gélule), deux fois / jour (posologie de l'AMM)
- **Groupe placebo (n = 36)** : voie orale (gélule), deux fois / jour

Après 6 mois de traitement (période en double-aveugle), les patients ont bénéficié d'une période de traitement en ouvert de 6 mois, au cours de laquelle tous (n = 73) ont reçu iptacopan 200 mg, voie orale (gélule), x2/j.

L'ajustement de posologie d'iptacopan n'était pas autorisé pendant l'étude. Des interruptions temporaires ou définitives de traitement étaient envisagées sous certaines conditions liées à des complications infectieuses.

Des traitements concomitants étaient autorisés, tels que les médicaments substrats de la protéine OATP1B1 et de la glycoprotéine-P, **une corticothérapie ≤ 7,5 mg/j prednisone ou équivalent²². La dose de CS et de MMF devait rester stable pendant la période de sélection/90 jours avant l'inclusion, et pendant toute la durée de la période de traitement**, sauf intolérance. Les vaccins vivants, cyclophosphamide, **inhibiteurs de la calcineurine**, rituximab et autres IS standards (sauf MMF), échanges plasmatiques étaient interdits toute la durée de l'étude. Le gemfibrozil et inhibiteurs puissants de CYP2C8 étaient remplacés par un traitement approprié avant randomisation.

La randomisation a été stratifiée selon la prise d'un traitement immunosuppresseur concomitant (CS et/ou du mycophénolate mofétil/mycophénolate sodique [MMF/MPS]).

A noter, la cause la plus fréquente d'exclusion après la phase d'inclusion était liée à l'absence d'hypocomplémentémie (32 patients, 24,2 %).

²¹ Figure issue du rapport de l'étude clinique (Figure 9-1) et fournie par le laboratoire

²² Correspondant à une dose en phase de décroissance (dose d'entretien), selon les recommandations de la SFNDT (prednisone 1 mg/kg/j (max 60 mg/j) pendant 1 mois puis une décroissance progressive jusqu'à 5 mg/j à 6 mois.

Population de l'étude

Parmi les 74 patients randomisés, tous ont complété la période en double aveugle de 6 mois (2 patients ont arrêté le traitement dans le groupe iptacopan, mais l'ont repris pendant la période en ouvert) ; et 73 patients ont complété la période en ouvert jusqu'à 12 mois (1 patient perdu de vue dans le groupe placebo switch iptacopan).

→ Caractéristiques démographiques et comorbidités :

L'âge médian des patients inclus était de 23 ans (18-60), 63,5% étaient des hommes, 68,9% d'origine caucasienne et 24,3% asiatique. Les principales comorbidités ont été similaires entre les 2 groupes : troubles métaboliques (> 60% des patients, dyslipidémie prédominante, antécédents de diabète et de néphropathie diabétique non précisés), atteintes vasculaires (> 50%) dont hypertension artérielle (> 50%).

→ Caractéristiques de la maladie

Les patients inclus sont représentatifs d'une population de patients atteints de GC3 à haut risque de progression de la maladie, en raison d'un RPCU moyen élevé à 3,4 g/g, et d'une proportion élevée (43,2%) de patients avec une protéinurie de rang néphrotique. A noter que le DFGe médian à l'inclusion était normal (94,1 mL/min/1,73m²). La pression artérielle était contrôlée.

Le C3 sérique médian était de 284,0 mg/L (iptacopan) et 295,5 mg/L (placebo).

Le score d'activité histologique total moyen (ET) était de 10,0 (2,55) points et de 9,0 (2,59) points sur une échelle de 0 (absence d'inflammation) à 21 (inflammation sévère) dans les groupes iptacopan et placebo, respectivement.

La maladie était plus sévère chez les patients du groupe iptacopan :

- **RPCU médian** : 3,43 g/g (iptacopan) vs 2,63 g/g (placebo)
- **Protéinurie de rang néphrotique** : 55,3% (iptacopan) vs 30,6% (placebo)
- **DFGe < 60 mL/min/1,73m²** : 26,3% (iptacopan) vs 11,1% (placebo)
- **DFGe médian** : 90,96 mL/min/1,73m² (iptacopan) et de 106,04 mL/min/1,73m² (placebo)

Concernant le sous-type de GC3, une plus grande proportion de patients avait une maladie des dépôts denses (**MDD**) : 23,7% (iptacopan) vs 2,8% (placebo).

Aussi, **l'âge au diagnostic était < 18 ans** chez 39,5 % des patients (iptacopan) vs 16,7 % (placebo).

La durée médiane d'évolution de la maladie était de 3,9 années (iptacopan) vs 2,6 années (placebo).

Les scores moyens (écart-type) FACIT-Fatigue à l'inclusion étaient 42,4 (10,08) dans le groupe iptacopan et 41,9 (8,91) dans le groupe placebo (scores similaires à ceux dans la population générale).

→ Traitements associés à l'inclusion :

- Un traitement IEC/ARAII était administré chez 98,6% patients (73/74, 1 patient intolérant).
- **Seuls 2 patients (5,4%) recevaient un iSGLT2 dans chaque groupe**
- **Seuls 44,6% des patients recevaient une immunosuppression par CS (≤ 7,5 mg/j) et/ou MMF (42,1% dans le groupe iptacopan vs 47,2% dans le groupe placebo), dont :**
 - Immunosuppresseur sélectif dont MMF : 36,8% (iptacopan) vs 36,1% (placebo)
 - CS : 28,9% (iptacopan) vs 36,1% (placebo)

Le nombre de patients intolérants ou ayant une contre-indication aux CS ou MMF n'était pas précisé. Au cours des deux années précédant la randomisation, les participants dans le groupe iptacopan avaient une durée cumulée d'exposition aux immunosuppresseurs plus courte (CS,

médiane : 223 jours ; MMF, médiane : 458 jours) par rapport aux patients du groupe placebo (CS, médiane : 268 jours ; MMF, médiane : 521 jours).

Par ailleurs, depuis au moins 90 jours avant la randomisation (critère d'inclusion non respectés) :

- Les traitements IEC/ARAI n'étaient pas à la dose maximale tolérée ou recommandée pour 1 (2,6%) patient du groupe iptacopan et 3 (8,3%) patient du groupe placebo.
- Les doses de MMF, de CS, d'iSGLT2 et d'ARM n'étaient pas stables pour 2 (5,3%) patients du groupe iptacopan, et 1 (2,8%) patient du groupe placebo.

La question de l'optimisation du traitement se pose donc.

Critères de jugement :

- **Critère de jugement principal** : ratio log transformé du rapport protéines/créatinine urinaire (RPCU) dérivé des recueils d'urine des 24h à 6 mois par rapport à l'inclusion.
- **Critères de jugement secondaires avec contrôle du risque alpha global** (hiérarchisation et ré-allocation selon une approche graphique²³- voir infra), mesurés à 6 mois, par rapport à l'inclusion :
 1. Variation du DFGe ;
 2. Critère composite rénal, défini par :
 - un DFGe stable ou amélioré par rapport à la visite d'inclusion (réduction du DFGe $\leq 15\%$), et
 - une réduction du RPCU $\geq 50\%$ par rapport à la visite d'inclusion

L'initiation d'un traitement agissant sur la voie du complément ou l'initiation/intensification d'un traitement par corticoïdes, immunosuppresseur ou d'un traitement de suppléance rénal étaient considérées comme un échec.

3. Variation du score total d'activité histologique²⁴ ;
4. Variation du score FACIT-Fatigue²⁵

Les autres critères de jugement sont exploratoires (score de dépôts glomérulaires de C3, taux de C3 sériques et taux plasmatiques de C5b-9 soluble, variation des scores de qualité de vie : EQ-5D-5L, SF-36 et PGIS ; etc.) et ne sont par conséquent pas décrits dans cet avis.

A 12 mois, à l'issue de la période en ouvert, les mêmes critères de jugement primaires et secondaires ont été mesurés par rapport à la valeur d'inclusion, et par rapport à la valeur de la visite à 6 mois (dans le groupe placebo).

²³ Bretz F, Maurer W, Brannath W, Posch M. A graphical approach to sequentially rejective multiple test procedures. Stat Med. 2009 Feb 15;28(4):586-604

²⁴ Score total d'activité histologique évalué au travers d'une échelle d'indice histologique (GC3-HI) utilisant la microscopie optique comme défini par Bombach et al., 2018. Score de 0 (pas d'inflammation) à 21 (forte inflammation). A noter, la biopsie index était évaluée localement, tandis que l'histologie visant à évaluer le critère secondaire était centralisée et revue par un comité d'experts.

²⁵ 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 (échelle de 0 à 52, des scores élevés représentent moins de fatigue ; un score positif marque une amélioration). Un participant était considéré comme ayant répondu au traitement s'il présentait une amélioration d'au moins 5 points du score total FACIT-Fatigue par rapport à la valeur de référence à 6 mois.

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

La comparaison du critère de jugement principal entre les groupes iptacopan et placebo a été définie par une hypothèse unilatérale, avec un risque global d'erreur de type I unilatéral de 0,025. L'analyse statistique du critère de jugement principal était effectuée sur les ensembles de données imputées à l'aide d'un modèle à effets mixtes pour mesures répétées (MMRM) pour le ratio log du RPCU par rapport à l'inclusion. Ce modèle incluait le traitement, la dimension temporelle, le traitement par corticoïdes ou acide mycophénolique au moment de la randomisation (oui / non) en tant qu'effets fixes, l'interaction entre le traitement et le point temporel, ainsi que le logarithme (RPCU à l'inclusion) comme covariable. Les corrélations entre les visites pour chaque patient étaient modélisées à l'aide d'une matrice de covariance non structurée.

Analyse hiérarchisée pour les critères secondaires suivants au seuil unilatéral de 0,05 :

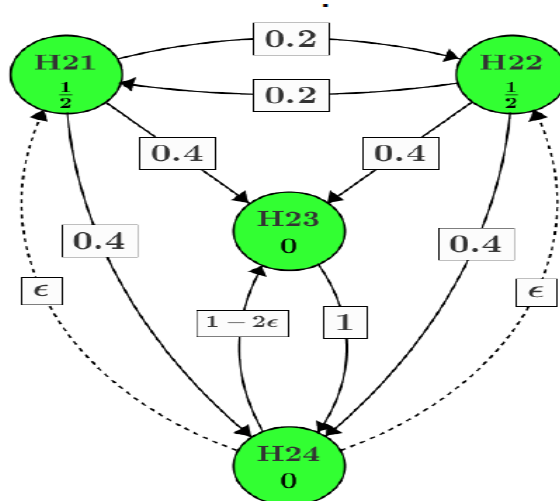
Hypothèses testées :

- H21 : Variation du DFGe à 6 mois par rapport à l'inclusion.
- H22 : Proportion de patients ayant atteint un critère composite rénal à 6 mois.
- H23 : Variation du score total d'activité histologique à 6 mois par rapport à l'inclusion.
- H24 : Variation du score total de fatigue FACIT-Fatigue à 6 mois par rapport à l'inclusion.

Procédure de test hiérarchisé :

Un modèle de partage et redistribution de l'alpha était prévu. Le risque alpha initial était alloué aux hypothèses H21 et H22 avec un seuil de 0,025 pour chaque hypothèse. Ensuite, selon l'acceptation ou le rejet des hypothèses de ces tests, le risque alpha était redistribué aux autres hypothèses testées (Figure 2).

Figure 2 : Gestion du risque alpha global – Représentation graphique de la procédure de tests multiples



Populations d'analyse

L'analyse de l'efficacité a été réalisée dans la population FAS (*Full Analysis Set*), qui comprenait tous les patients inclus.

L'analyse de la tolérance a été réalisée :

- dans la population SAF (*Safety Analysis Set*) : ensemble des patients ayant reçu au moins une dose de traitement durant la période en double aveugle ;
- dans la population CSS (*Combined Safety Set*) : ensemble des patients ayant reçu au moins une dose de traitement (durant la période en double aveugle ou en ouvert).

→ Résultats sur le critère de jugement principal

Iptacopan a démontré sa supériorité par rapport au placebo sur la réduction moyenne ajustée du RPCU à 6 mois : - 30% vs + 8% : $\Delta = 35,1\%$, IC95% [13,8 ; 51,1] ; $p=0,0014$.

La taille de l'effet observée a été inférieure à celle prévue dans le calcul de la population de l'étude (i.e. une taille d'échantillon de 68 patients assurait une puissance statistique d'au moins 80% pour montrer **une réduction relative de 37,5%** par rapport au placebo sur le critère de jugement principal, avec un seuil de significativité unilatéral de 0,025).

Analyses exploratoires des sous-groupes pré-spécifiées au protocole (mais sans test d'interaction) (Figure 3) :

- Un effet de l'iptacopan a été observé de manière cohérente dans les analyses des sous-groupes, incluant notamment le RPCU à l'inclusion (< 3 g/g ou ≥ 3 g/g), ou le DFGe ($<$ ou ≥ 60 ml/min/1,73m²).
- La taille de l'effet sur la réduction moyenne ajustée du RPCU n'a été que de 14,5% dans le sous-groupe de patients traités par CS et /ou MMF (analyse prévue selon les critères de stratification), rapport des moyennes géométriques : 0,86 ; IC95% [0,58 ; 1,26], effet non significatif.

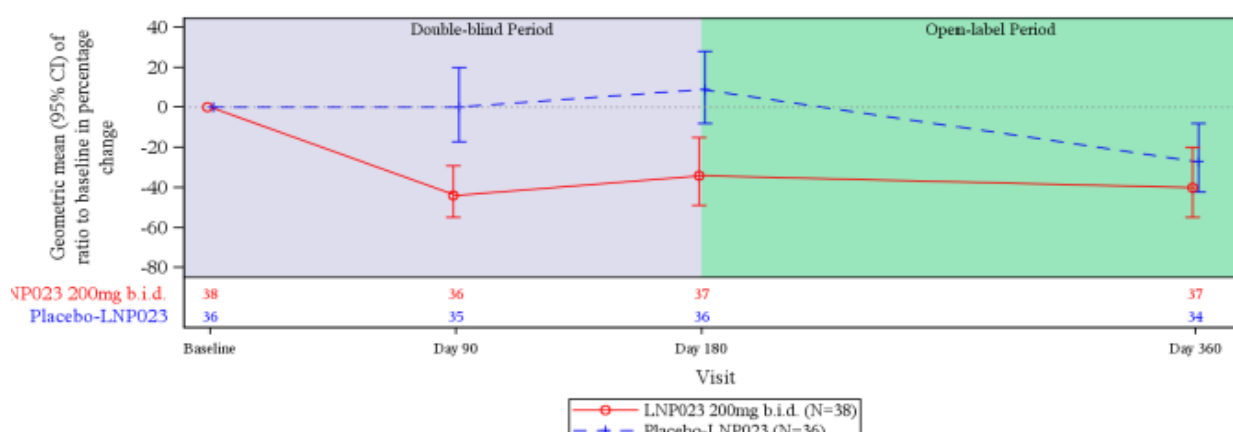
Effets à 6 mois dans le sous-groupe des patients avec un débit de protéinurie élevé à l'inclusion (analyses post-hoc, exploratoires) :

- La proportion de patients avec une protéinurie néphrotique a diminué de 55,3 % à 31,6 % dans le groupe iptacopan, et a augmenté de 30,6 % à 41,7 % dans le groupe placebo.
- Une protéinurie < 1 g/g a été atteinte chez 10,5% de patients du groupe iptacopan, versus 5,6% dans le groupe placebo.

A 12 mois, à l'issue de la période en ouvert (résultats exploratoires) (Figure 3) :

- Les patients du groupe iptacopan **ont eu un RPCU stable**, réduit de 40% par rapport à l'inclusion (moyenne géométrique : 0,60, IC95% [0,45 ; 0,80]).
- Les patients du groupe placebo, traités secondairement par iptacopan, ont eu **une réduction de 27% du RPCU par rapport à l'inclusion** (moyenne géométrique : 0,73, IC95% [0,58 ; 0,92]).

Figure 3 : Moyennes géométriques estimées du RPCU sur 24 h (g/g) exprimées par groupe de traitement, en variation de pourcentage entre l'inclusion et jusqu'à 12 mois (période de 6 mois en double aveugle comparative versus placebo, puis période de 6 mois en ouvert au cours de laquelle tous les patients ont reçu iptacopan) - Population FAS – (LNP023 = iptacopan)



→ **Résultats sur les critères de jugement secondaires avec gestion du risque alpha global (hiérarchisation et réallocation)**

Aucune différence significative n'a été mise en évidence entre iptacopan et placebo sur la variation du DFGe à 6 mois (critère n°1). Néanmoins, la cascade hiérarchique n'était pas rompue en raison de la répartition du risque alpha sur les autres critères de jugement secondaires hiérarchisés. Une analyse de la pente annualisée du DFG avant et après instauration de l'iptacopan a été réalisée, et est décrite à titre exploratoire ci-dessous.

Iptacopan a été supérieur au placebo uniquement sur le critère composite rénal à 6 mois, associant réduction du DFG $\leq 15\%$ et réduction du RPCU $\geq 50\%$ par rapport à la visite d'inclusion (critère n°2) (Tableau 2).

Tableau 2 : Résultats sur les critères de jugement secondaires hiérarchisés, à 6 mois – Etude APPEAR-C3G

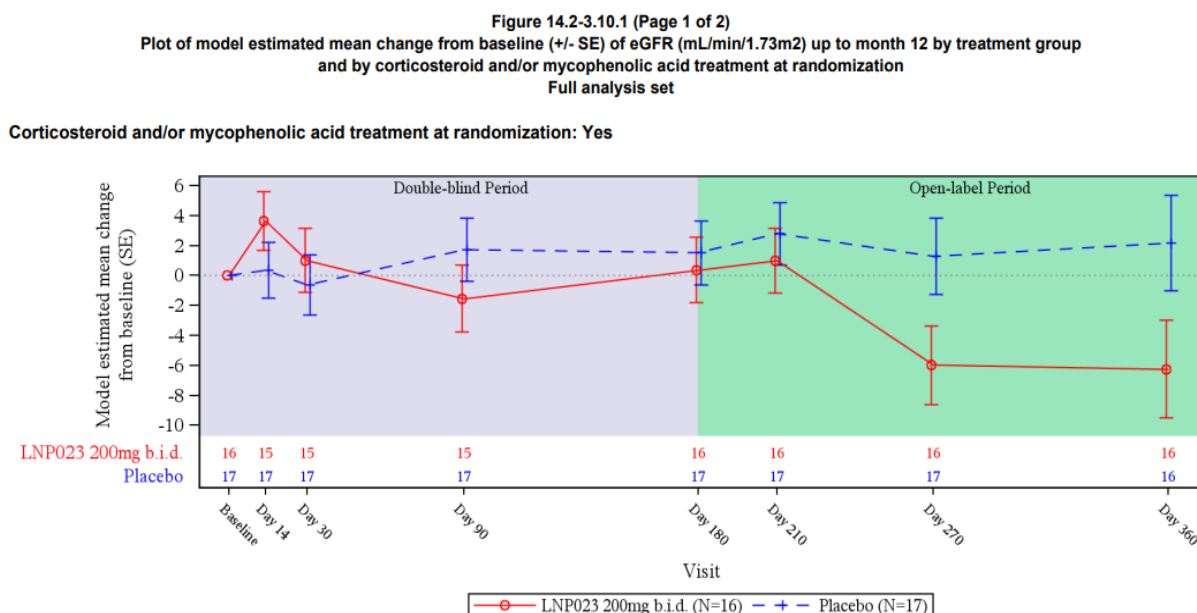
Critère de jugement	iptacopan (N = 38)	placebo (N = 36)
Critère n°1 : Variation du DFGe (en mL/min/1,73m²)		
Moyenne ajustée, mL/min/1,73m² [IC95]	+1,30 [-2,14 ; 4,72]	-0,86 [-4,36 ; 2,64]
Différence des Moyennes Ajustées ; mL/min/1,73m² [IC95], p unilatéral ajusté	2,16 [-2,75 ; 7,06] ; p = 0,3241 (NS)	
Critère n°2 : Critère composite rénal		
Réduction du DFGe ≤ 15%, n/N	34/38	32/36
Réduction du RPCU ≥ 50%, n/N	11/37	2/36
Atteinte du critère composite rénal, n/N	11/37	2/36
Proportion marginale [IC95]	0,290 [0,149 ; 0,431]	0,057 [-0,019 ; 0,134]
Comparaison Diff. des proportions [IC95]	0,233 [0,072 ; 0,394]	
OR [IC95] ; p unilatéral ajusté	7,145 [1,429 ; 35,723] ; p=0,0166	
Critère 3 : Variation du score total d'activité histologique		
Moyenne ajustée, point [IC95]	-1,95 [-2,69 ; -1,20]	-1,11 [-1,83 ; -0,39]
Différence des moyennes ajustées, points [IC95] ; p unilatéral ajusté	-0,83 [-1,87 ; 0,21] ; p =0,2895 (NS)	
Critère 4 : Variation du score total de fatigue FACIT-Fatigue		
Moyenne ajustée, point [IC95]	-0,41 (-2,76 ; 1,94)	2,19 (-0,33 ; 4,71)
Différence des moyennes ajustées, points [IC95] ; p unilatéral ajusté	-2,60 [-6,03 ; 0,84] ; p=0,9310 (NS)	

Analyses exploratoires à 6 mois en sous-groupes prévues au protocole selon les critères de stratification, mais sans test d'interaction : traitement CS et/ou MMF (n = 16 patients iptacopan ; n = 17 patients placebo) (indication sollicitée par le laboratoire pour la demande d'accès précoce)

– **Variation du DFGe (Figure 4) :**

- CS et/ou MMF + : +1,49 mL/min/1,73 m², IC95% [-2,73 ; 5,71] dans le groupe placebo, versus +0,36 mL/min/1,73 m² (IC95% [-4,11 ; 4,82]) dans le groupe iptacopan.
- CS et/ou MMF - : -2,75 mL/min/1,73 m², IC95% [-8,18 ; 2,68] dans le groupe placebo, versus +1,92 mL/min/1,73 m², IC95% [-3,12 ; 6,95] dans le groupe iptacopan.

Figure 4 : Variation du DFGe selon les groupes de traitement jusqu'à 12 mois (période de 6 mois en double aveugle comparative versus placebo, puis période de 6 mois en ouvert au cours de laquelle tous les patients ont reçu iptacopan), dans le sous-groupe traité par CS et/ou MMF à l'inclusion (population FAS)



– Critère composite rénal :

- CS et/ou MMF + : 3/15 patients (0,219 ; IC95% [0,088 ; 0,425]) dans le groupe iptacopan versus 0/17 patient (0,028 ; IC95% [0,022 ; 0,038]) dans le groupe placebo
- CS et/ou MMF - : 8/22 patients (0,364 ; IC95% [0,163 ; 0,565]) dans le groupe iptacopan versus 2/19 patients (0,105 ; IC95% [-0,033 ; 0,243]) dans le groupe placebo

– Variation du score total d'activité histologique :

- CS et/ou MMF + : -1,41 points, IC95% [-2,35 ; -0,47] dans le groupe iptacopan versus -1,53 points, IC95% [-2,42 ; -0,63] dans le groupe placebo
- CS et/ou MMF - : -2,44 points, IC95% [-3,56 ; -1,31] dans le groupe iptacopan versus -0,80 points, IC95% [-1,89 ; 0,30] dans le groupe placebo

– Variation du score total de fatigue FACIT-Fatigue :

- CS et/ou MMF + : -3,83, IC95% [-8,46 ; 0,79] dans le groupe iptacopan versus 1,52, IC95% [-3,78 ; 6,81] dans le groupe placebo
- CS et/ou MMF - : 2,64, IC95% [0,52 ; 4,75] dans le groupe iptacopan versus 2,74, IC95% [0,58 ; 4,90] dans le groupe placebo

Les résultats sont présentés à titre informatif mais ne sont pas interprétables compte-tenu de leur nature exploratoire, de l'absence de différence versus placebo sur le critère principal de jugement dans le sous-groupe de patients sous immunosuppresseurs (CS et/ou MMF) et des résultats dans la population globale pour les autres critères (absence de différence statistique versus placebo sur la variation du DFGe, la variation du score total d'activité histologique et la variation du score total FACIT-Fatigue). Ces résultats ne suggèrent pas de bénéfice clinique dans ce sous-groupe.

A 12 mois, dans la population globale, à l'issue de la période en ouvert (résultats exploratoires)

- **Variation du DFG** : Les résultats suggèrent une stabilité du DFGe après traitement par iptacopan, y compris chez les patients du groupe placebo + switch iptacopan. A 12 mois, les variations moyennes ajustées du DFGe par rapport à la valeur initiale étaient de 0,44 mL/min/1,73 m²,

IC95% [-3,76 ; 4,64] dans le groupe iptacopan et de 1,15 mL/min/1,73m², IC95% [-3,22 ; 5,53] dans le groupe placebo+ switch iptacopan. Les patients du groupe placebo + switch iptacopan ont eu une augmentation moyenne du DFGe de 2,54 mL/min/1,73m² durant la période en ouvert.

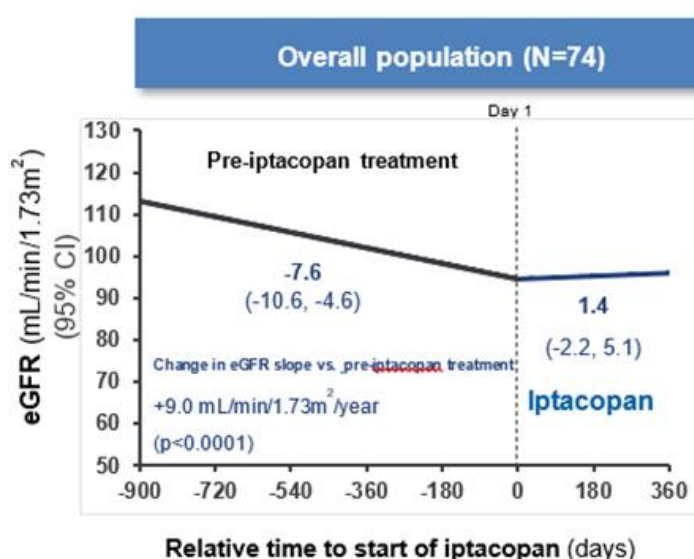
- **Critère composite rénal** : La proportion de patients ayant atteint le critère composite rénal était de 44,1%, IC95% [28,9 ; 59,4] dans le groupe iptacopan, et de 24,0%, IC95% [9,9 ; 38,1] dans le groupe placebo + switch iptacopan (efficacité similaire à celle observée pour l'iptacopan en période en double aveugle).
- **Variation du score total d'activité histologique** : Résultats stables à 12 mois sur la base de données limitées (seulement 6 patients évaluable par une biopsie rénale).
- **Variation du score total de fatigue FACIT-Fatigue** : A 12 mois, la moyenne ajustée des variations par rapport à la valeur initiale du score total FACIT-Fatigue dans les groupes iptacopan et placebo + switch iptacopan a été respectivement de -0,78, IC95 % [-3,18 ; 1,63] et 2,72, IC95 % [0,07 ; 5,37].

Analyses pré-spécifiées exploratoires de la pente annualisée du DFGe avant et après traitement, à l'aide de données historiques

Du fait de l'hétérogénéité entre les groupes de traitement sur le DFGe à l'inclusion, et de la courte durée d'étude, la collecte des valeurs de créatinine sérique avant traitement pendant une période allant jusqu'à deux ans a permis d'estimer la pente du DFGe avant et après le traitement par l'iptacopan. Selon des analyses de pente pré-spécifiées qui ont inclus tous les patients randomisés (bras iptacopan et placebo, où la période sous placebo a été incluse dans la période de pré-traitement), la **pente moyenne du DFGe avant traitement a été de -7,6 ml/min/1,73m²/an** dans la population globale APPEAR-C3G.

Après un traitement par iptacopan de 12 mois, **la pente du DFGe a été de +1,4 ml/min/1,73m²/an**. Cette modélisation suggère une préservation du DFGe de 9,0 ml/min/1,73m² (p<0,0001 bilatéral) par rapport à l'absence d'instauration de l'iptacopan et dans l'hypothèse où la dégradation de la fonction rénale serait linéaire (Figure 5).

Figure 5 : Pente du DFGe annualisée avant l'inclusion et jusqu'à 12 mois - (population FAS)²⁶



²⁶ Source : Figure 11-15 (figure de gauche) du rapport de l'étude clinique APPEAR-C3G (date d'extraction du 06/05/2024)

Analyse post-hoc de la variation du score histologique total (exploratoire)

Bien qu'il n'y ait pas de différence significative entre les groupes à 6 mois sur la variation du score histologique total, une analyse post-hoc a suggéré que la réduction de la prolifération endocapillaire (différence moyenne ajustée entre l'iptacopan et le placebo de -0,44, IC95% [-0,883, -0,004] et de l'infiltration leucocytaire dans les capillaires et le mésangium (différence moyenne ajustée entre l'iptacopan et le placebo de -0,46, IC95% [-0,899 ; -0,022], étaient plus importantes sous iptacopan. Il y avait peu ou pas de différence par rapport à l'inclusion entre les deux groupes dans les autres domaines du score d'activité.

3.2.2 Etude de phase II (X2202), incluant des patients transplantés rénaux

Il s'agit d'une étude **mono-bras, en ouvert**, ayant pour objectif d'évaluer la pharmacocinétique / pharmacodynamie, l'efficacité, l'innocuité et la tolérance de l'iptacopan à 12 semaines dans deux populations de patients adultes avec GC3 confirmée histologiquement :

- **Cohorte A : 16 patients, GC3 sur rein natifs**, DFG ≥ 30 ml/min/1,73m², protéinuriques (RPCU ≥ 100 mg/mmol, ou protéinurie ≥ 1 g/24h), avec hypocomplémentémie C3, traités par IEC/ARA2 à la dose maximale tolérée ;
- **Cohorte B : 11 patients transplantés rénaux, GC3 récidivante**, DFG ≥ 30 ml/min/1,73m², avec ou sans protéinurie.

L'étude a débuté le 20/02/2019, et l'extraction des données est le 23/04/2021.

La posologie de l'iptacopan était celle de l'AMM après une phase de 4 semaines d'escalade de doses. Tous les patients de la cohorte A recevaient IEC ou ARA2, 18,8 % des CS, 31,1% du MMF ; 54,6% des patients de la cohorte B recevaient IEC ou ARA2, 82,0% des CS, 82,0% du MMF.

Résultats sur les critères principaux de jugement entre l'inclusion et la semaine 12 (J84) :

- **Cohorte A : réduction significative du RPCU de 45%** (0,55 ; IC95% [0,46 ; 0,65] ; p = 0,0003)
- **Cohorte B : réduction significative de la variation du score médian de dépôts de C3 sur l'histologie rénale de 2,50 points** (IC95% [-3,75 ; -0,75] ; p=0,03), (score médian à l'inclusion = 3,0 ; sur une échelle de 0 à 12).

Compte-tenu du niveau de preuves méthodologiques, cette étude ne sera pas décrite plus spécifiquement.

3.2.3 Etude d'extension de phase IIIb (B12001B)

Les patients ayant complété les études X2202 et APPEAR-C3G étaient éligibles à une étude d'extension de phase IIIb, **non-randomisée, ouverte, toujours en cours**.

Les résultats présentés sont issus d'une analyse intermédiaire à 30 mois (durée prévue 66 mois) comprenant uniquement les données des patients préalablement inclus dans l'étude X2202 (n = 26/27 patients). Aucun résultat n'était disponible pour les patients ayant fait la transition depuis l'étude APPEAR-C3G vers l'extension en ouvert (n = 35/74 patients). L'objectif était d'évaluer l'efficacité, la sécurité et tolérance à long terme de l'iptacopan chez les patients avec GC3 sur reins natifs, ou récidivante.

L'étude a débuté le 03/10/2019, et l'extraction des données est le 01/10/2023.

L'iptacopan a été poursuivi à la même posologie (posologie de l'AMM). Les traitements avec une action antiprotéinurique éventuelle devaient être maintenus à posologie stable.

Vingt-six patients adultes ont été inclus : 16 patients dans la cohorte A, 10 patients dans la cohorte B. A 30 mois (soit 33 mois de traitement), 22 (84,6%) patients (14 patients de la cohorte A et 8 patients de la cohorte B), recevaient toujours le traitement de l'étude. La durée médiane de traitement était de 822,5 jours (~27 mois ; 179,0 - 1181,0 jours).

Critères de jugement principaux :

- ➔ **Cohorte A : critère composite rénal à 12 mois (J354)** (visite à M9 + durée de l'étude X2202), défini par les 3 composants :
 - un DFGe stable ou amélioré (réduction du DFGe $\leq$ 10%) par rapport à la visite d'inclusion de l'étude X2202, ET
 - une réduction $\geq$ 50% du RPCU par rapport à la visite d'inclusion de l'étude X2202 ou une réduction du RPCU $<$ 300 mg/g, ET
 - une augmentation $\geq$ 50% du taux sérique de C3 par rapport à la visite d'inclusion de l'étude X2202 ou une augmentation $\geq$ 90 mg/dL (limite inférieure de la normale)
- ➔ **Cohorte B : variation du score de dépôts de C3 (biopsie rénale, étude en immunofluorescence) à 6-9 mois (J264-J354) par rapport à la visite d'inclusion de l'étude X2202**

L'initiation d'un traitement par éculizumab ou de tout autre traitement ciblant la voie du complément était considérée comme un échec thérapeutique.

Caractéristiques des patients (en référence à l'étude X2202) :

Dans la cohorte A (n = 16), l'âge médian était de 22,0 ans, 62,5 % était des hommes. Le sous-type de GC3 était une GNC3 chez 14 patients (87,5 %) et DDD chez 2 patients (12,5 %). L'âge médian au diagnostic était 17,1 ans, et le délai médian entre le diagnostic et la première dose d'iptacopan était

de 4,9 ans. La moitié des patients était traitée par CS et/ou MMF lors de l'inclusion. Le taux sérique moyen de C3 était de 0,31 g/L et le DFGe moyen à 70 mL/min/1,73 m². Le RPCU moyen était de 4,02 g/g (médiane 3,5 g/g), représentatif d'une population à haut risque de progression de la maladie rénale (56,3 % des patients avaient une protéinurie de rang néphrotique).

Dans la cohorte B (n = 10), l'âge médian était de 32,5 ans, 80,0 % étaient des hommes. Le sous-type de GC3 était une GNC3 chez 7 patients (70,0 %) et DDD chez 2 patients (20,0 %). L'âge médian au diagnostic de récurrence de GC3 était 33,7 ans. Le délai médian entre le diagnostic de GC3 récidivante et la première dose d'iptacopan était 0,3 années post-transplantation. Le délai médian entre la transplantation rénale et la première dose de l'étude était de 1,4 ans, en faveur d'une récurrence rapide de la GC3 malgré l'immunosuppression post-transplantation incluant CS et/ou MMF et des traitements standard en prévention du rejet d'allogreffe. La majorité des patients de la cohorte B n'avait pas de protéinurie (< 0,2 g/g) à l'inclusion (possiblement en rapport avec un diagnostic précoce de la récurrence et/ou à l'utilisation d'anticalcineurines et autres immunosuppresseurs en prévention du rejet d'allogreffe). Le DFGe moyen était 53,9 mL/min/1,73 m².

Résultats provisoires (analyse intermédiaire) :

- **Cohorte A : Le nombre de patients qui ont répondu au critère composite rénal à 12 mois a atteint 8 patients des 15 patients évalués (53,3% ; IC95% [30,1 ; 75,2]).** Un patient n'avait pas de dosage de RPCU. Aucun des patients n'a reçu d'autre traitement ciblant la voie du complément.
 - Composant individuel 1 (DFGe) : 15/16 patients (93,8% ; IC95% [71,7 ; 98,9])
 - Composant individuel 2 (RPCU 24h) : 8/15 patients (53,3% ; IC95% [30,1 ; 75,2])
 - Composant individuel 3 (C3 sérique) : 16/16 patients (100,0% ; IC95% [80,6 ; 100,0])
- **Cohorte B : seuls 4 des 10 patients avaient une histologie rénale contributive à 6 -9 mois** (264-354 jours de traitement). Le résultat sur le critère d'évaluation principal (variation du score de dépôts de C3 : -5,50 ; IC80% [-10,0 ; 4,00] ; NS) n'est donc pas interprétable.

A 33 mois, d'après l'EPAR « Les données préliminaires chez les patients de **la cohorte A** ont montré une réduction soutenue de la protéinurie (57 % ; IC95% [41 % ; 69 %]) entre le début de l'étude X2202 et le 12^{ème} mois, qui s'est maintenue jusqu'au 33^{ème} mois de suivi, avec une réduction de 41 % du RPCU par rapport au début de l'étude (0,59 ; IC95% [0,40 ; 0,88]). Les résultats concernant le DFGe nécessitent d'être précisés lorsque des données plus complètes seront disponibles (qu'il est recommandé au titulaire d'AMM de soumettre). Aucune conclusion ne peut être tirée quant à la durabilité de l'effet chez les patients atteints de GC3 récidivante (**cohorte B**) ; seuls quatre patients ont contribué à l'évaluation du critère d'évaluation principal (histopathologie sur biopsie rénale), ce qui pourrait être sujet à un biais de sélection [...]. »

Qualité de vie :

La qualité de vie des patients a été analysée dans l'étude APPEAR-C3 dans des analyses hiérarchisées à l'aide du questionnaire FACIT-Fatigue. Les scores moyens (écart-type) FACIT-Fatigue à l'inclusion étaient 42,4 (10,08) dans le groupe iptacopan et 41,9 (8,91) dans le groupe placebo, similaires à ceux dans la population générale. Aucune différence statistiquement significative n'a été observée à 6 mois (différence des moyennes ajustées : -2,60 ; IC95% [-6,03 ; 0,84] ; p=0,9310, NS).

3.3 Profil de tolérance

3.3.1 Données issues du RCP

Chez les patients adultes atteints de GC3, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés étaient des **infections des voies aériennes supérieures (12,9%)**. L'effet indésirable grave le plus fréquemment rapporté était les **infections à pneumocoque (1%)**. A noter que, chez les patients adultes atteints d'HPN, les effets indésirables les plus fréquents étaient des infections des voies aériennes supérieures (18,9%), des céphalées (18,3%) et des diarrhées (11,0%) ; l'effet indésirable grave le plus fréquemment rapporté était les infections des voies urinaires (1,2%).

Outres les infections, les effets indésirables sélectionnés décrits dans le RCP concernent les augmentations du taux de cholestérol sanguin et de la pression artérielle chez les patients atteints d'HPN, sans qu'aucune différence cliniquement significative sur les taux de cholestérol total, de LDLc ou la pression artérielle n'ait été observée par rapport au placebo chez les patients traités par 200 mg d'iptacopan 2 fois/jour au cours de l'étude clinique dans la GC3 ; la thrombopénie chez les patients atteints d'HPN et la diminution de la fréquence cardiaque chez les patients atteints d'HPN.

Les mises en garde spéciales et précaution d'emploi concernent :

- **Les infections graves causées par des bactéries encapsulées et les recommandations vaccinales associées (notamment contre *Neisseria meningitidis* et *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* de type B) +/- antibioprophylaxie ;**
- **La co-administration avec d'autres médicaments :** utilisation concomitante de l'iptacopan avec des inducteurs puissants du CYP2C8, de l'UGT1A1, de la PgP, de la BCRP et du OATP1B1/3 non recommandée en raison du potentiel de réduction de l'efficacité de l'iptacopan ; précautions devant être prises si l'administration concomitante de l'iptacopan et de substrats sensibles au CYP3A4 est nécessaire, en particulier en cas de marge thérapeutique étroite (incluant notamment ciclosporine, tacrolimus, sirolimus, etc.) en raison du potentiel d'induction du CYP3A4 ; précautions avec les substrats sensibles au CYP2C8, en raison d'un potentiel d'inhibition du CYP2C8.
- **Les patients atteints de GC3 traités par immunosuppresseurs**, pouvant « présenter une réduction modeste de la protéinurie avec l'iptacopan, probablement lié à la nature plus résistante au traitement de la GC3 chez ces patients ».
- **L'absence d'expérience de l'utilisation de l'iptacopan chez les patients atteints de GC3 sur rein natif, avec une protéinurie inférieure à 1 g/g à l'initiation du traitement.**
- **Le matériel d'éducation** thérapeutique, documents d'information destinés au patient, etc.

Aucune donnée n'est disponible actuellement chez les patients atteints **d'insuffisance rénale sévère ou sous dialyse** et aucune recommandation de dose ne peut être donnée. L'utilisation de l'iptacopan n'est pas recommandée chez les patients présentant une **insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh)**. La sécurité et l'efficacité de l'iptacopan **chez les enfants âgés de moins de 18 ans** n'ont pas été établies, aucune donnée n'est disponible.

3.3.2 Données issues des études cliniques

➔ Etude APPEAR-C3G

Pendant la période double-aveugle

Sur la base d'une durée d'exposition de 18,3 et 17,8 patients-années respectivement dans les groupes iptacopan et placebo, des événements indésirables (EI) ont été observés chez 30/38 (78,9 %) des

patients sous iptacopan et 24/36 (66,7 %) patients sous placebo, pour la plupart d'intensité légère ou modérée.

Le nombre de patients avec EI graves était limité à 3 (7,9%) dans le groupe iptacopan et 1 (2,8%) dans le groupe placebo ; un seul était lié au traitement par iptacopan (bactériémie à *Streptococcus pneumoniae*). Tous ont été résolutifs sous traitement.

Aucun décès ni arrêt du traitement définitif n'a été signalé en raison d'EI.

Les EI les plus fréquents selon le Système Classe Organe SOC, respectivement dans les groupes iptacopan et placebo, étaient des « infections et infestations » (47,4% versus 36,1%) ; des « investigations » (26,3% versus 11,1%), notamment augmentation des CPK (13,2% versus 2,8%), des ASAT (5,3% versus 0%) et augmentation de la créatinine (5,3% versus 0%) ; des « affections gastro-intestinales » (15,8% versus 19,4%) et des « affections du système sanguin et lymphatique » (10,5% versus 2,8%), notamment des anémies (5,3% versus 0%). Des EI jugés liés au traitement ont été rapportés chez 18,4% des patients dans le groupe iptacopan et chez 11,1% des patients dans le groupe placebo. Aucun EI jugé lié au traitement n'a été rapporté chez ≥ 2 patients.

Les EI d'intérêt particulier pour l'iptacopan incluent les infections graves ou sévères, les infections causées par des bactéries encapsulées, les événements de type hémolyse et thrombose, les effets sur les fonctions testiculaires, les modifications de la fonction thyroïdienne et la diminution des plaquettes. Les infections à bactéries encapsulées étaient rapportées chez 3 patients sous iptacopan (résolutives sous traitement) et 1 sous placebo. Deux patients ont rapporté des infections graves ou sévères dans le groupe iptacopan dont un cas lié au traitement (pneumopathie à *Streptococcus pneumoniae*). Il n'y avait pas d'autre EI d'intérêt particulier dans le groupe iptacopan.

A 12 mois de suivi

Les données de tolérance à plus long terme ne montraient pas de nouveau signal. Durant la totalité de l'étude (périodes en double aveugle et en ouvert), 84,2% des patients du groupe iptacopan 12 mois et 75,7% de l'ensemble des patients ayant reçu l'iptacopan ont rapporté au moins un EI, pour la plupart d'intensité légère à modérée. Au total, 8,1% de l'ensemble des patients ayant reçu de l'iptacopan (n=6) ont présenté des EI graves. Aucun décès ni EI ayant entraîné l'arrêt définitif du traitement n'a été observé. Des infections causées par des bactéries encapsulées ont été rapportées chez cinq patients (13,2%) dans le groupe iptacopan 12 mois et chez deux patients supplémentaires chez les patients initialement dans le groupe placebo traités par iptacopan au cours de la période ouverte.

→ Etude de phase II X2202, étude d'extension (B12001B), étude APPULSE-PNH

Les données à 12 semaines (phase II), 24 semaines (phase IIIb APPULSE-PNH) et 12 mois (phase IIIb extension B12001B) n'ont pas montré de nouveau signal de tolérance.

3.3.3 Données issues du PGR

Le résumé des risques du PGR de FABHALTA (iptacopan) (version 2.3, 25 février 2025) est présenté dans le tableau 3.

Tableau 3 : Résumé des risques du PGR de FABHALTA (iptacopan)

Risques importants identifiés	Infections causées par des bactéries encapsulées
Risques importants potentiels	Hémolyses graves suivant l'arrêt du traitement par iptacopan (indication HPN) Tumeurs malignes *
Informations manquantes	Utilisation chez la femme enceinte Tolérance à long terme (> 2 ans)

* « Les études précliniques de cancérogénicité de l'iptacopan n'ont pas montré de potentiel cancérigène. Néanmoins, l'expérience acquise avec d'autres inhibiteurs du complément suggère un effet de classe possible, de sorte qu'un risque potentiel ne peut être exclu. Compte-tenu des données globalement contradictoires, les tumeurs malignes sont classées comme un risque important potentiel. »²⁷

Le plan de pharmacovigilance comprend, outre les activités de pharmacovigilance de routine pour l'ensemble des risques importants identifiés/potentiels et informations manquantes, les études présentées dans le tableau 4.

Tableau 4 : Etudes additionnelles de Pharmacovigilance planifiées/en cours dans le cadre du PGR

Études	Objectifs	Préoccupations de Tolérance	Statut	Dates prévisionnelles
Etude d'extension CLNP023B12001B GC3 et GNMP à complexes immuns idiopathique (GNMP-CI)	Evaluer la sécurité, la tolérance et l'efficacité à long terme de l'iptacopan chez les patients atteints de GC3, de GC3 récidivante ou GNMP-CI, et de permettre l'accès continu à l'iptacopan aux patients ayant complété les essais de phase II et III	Infections causées par des bactéries encapsulées Tumeurs malignes Utilisation chez la femme enceinte Tolérance à long terme (>2 ans)	En cours	Rapport intermédiaire : 30 juin 2027 Rapport final : 31 décembre 2034
Etude CLNP023C12001B Etude d'extension en roll-over et en ouvert, mono-bras, des études de phase II et III du programme de développement d'iptacopan HPN	Evaluer la tolérance, sécurité et efficacité à long terme de l'iptacopan chez les patients atteints d'HPN Assurer la continuité d'accès au traitement aux patients ayant complété la période d'extension des études de phase II et III de développement d'iptacopan, avec un bénéfice du traitement	Infections causées par des bactéries encapsulées Hémolyses graves suivant l'arrêt du traitement par iptacopan Tumeurs malignes Tolérance à long terme (>2 ans)	En cours	Rapport final : 31 mai 2029
Etude PASS CLNP023C12003, utilisant le registre IPiG (<i>International PNH Interest Group</i>) Etude observationnelle, descriptive, mono-bras HPN	Caractériser les risques identifiés et potentiels de l'iptacopan en vie réelle Recueillir des données supplémentaires concernant les « <i>missing informations</i> » du PGR Evaluer l'efficacité des mesures additionnelles de minimisation du risque liés aux vaccinations recommandées et requises chez les patients atteints d'HPN traités par iptacopan	Infections causées par des bactéries encapsulées Hémolyses graves suivant l'arrêt du traitement par iptacopan Tumeurs malignes Utilisation chez la femme enceinte Tolérance à long terme (>2 ans)	Planifié	Rapports intermédiaires annuels avec PSUR Rapport final : 31 mars 2030

Mesures Additionnelles de Minimisation du Risque

Outre les mesures de routine de minimisation du risque, le PGR prévoit un programme éducationnel qui vise à mettre à disposition des professionnels de santé et des patients/aidants des matériels éducationnels concernant les risques d'infections causées par des bactéries encapsulées et d'hémolyse grave suite à l'interruption d'iptacopan (ce dernier risque ne concerne que l'indication HPN).

Le PGR prévoit également pour les deux indications :

²⁷ FABHALTA (iptacopan) – Plan de Gestion des Risques- EU Safety Risk Management Plan - Version 2.3 - 25/02/2025- [Fabhalta, INN-iptacopan](#)

- La mise en place par le titulaire de l'AMM d'un système de contrôle de la distribution du traitement conditionnée à la : « soumission d'une confirmation écrite de la vaccination du patient contre les infections à *N. meningitidis* et *S. pneumoniae* et/ou de l'administration d'une antibioprophylaxie, conformément aux recommandations nationales vaccinales ».
- L'envoi par le titulaire de l'AMM aux prescripteurs ou pharmaciens prescrivants/dispensant FABHALTA d'un rappel annuel afin de vérifier la nécessité d'un rappel vaccinal contre les infections à *N. meningitidis* et *S. pneumoniae*, conformément aux recommandations vaccinales en vigueur.

Le matériel éducationnel (guide patient, carte patient, guide professionnel de santé et attestation de vaccination et antibioprophylaxie) est disponible sur le site de l'ANSM.²⁸

3.3.4 Données issues des PSUR

Le dernier PSUR fourni par le laboratoire couvre la période du 05/12/2024 au 04/06/2025.

L'exposition internationale cumulée estimée est de 1 063 patients-années. Au 04 juin 2025, 1 309 patients ont été inclus dans le programme de développement clinique. Sur la période considérée, aucun signal n'a été mis en évidence, ni changement concernant les risques importants identifiés ou potentiels ou informations manquantes. Le rapport global bénéfice-risque reste favorable dans les indications approuvées au niveau international chez l'adulte à cette date (HPN, néphropathie à dépôts mésangiaux d'IgA, GC3).

3.4 Synthèse des données d'utilisation

→ Accès compassionnel

À la date de soumission du dossier par le laboratoire, 3 patients étaient en continuité de traitement à la suite de l'octroi d'accès compassionnels dans l'indication GC3 (septembre 2021, décembre 2023 et juillet 2024).

→ Données observationnelles d'utilisation en pratique clinique courante (*Managed Access Programs*) (NCT05222412)

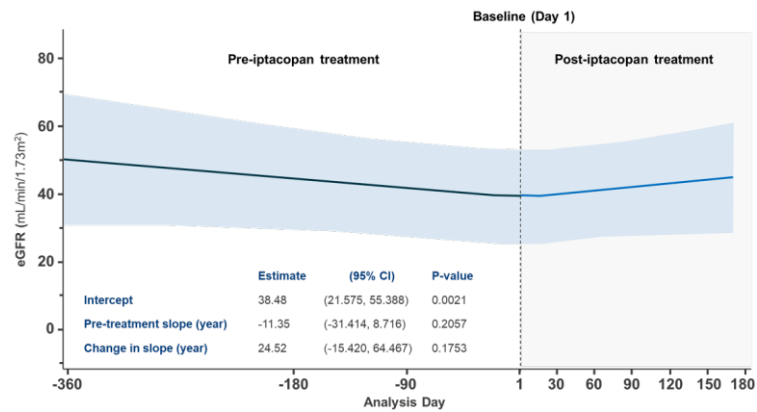
Des données en vie réelle à 6 mois, relatives au traitement par iptacopan de **16 patients adultes avec GC3 récidivante** sur le greffon, non éligibles à un essai clinique, sont disponibles dans le cadre d'un programme d'accès précoce international, jusqu'en mai 2024.

Les patients étaient exclus en cas de lésions histologiques rénales de FI/AT ou néphropathie d'allo-greffe $\geq 50\%$, d'utilisation d'inhibiteur du complément dans le mois, d'infection systémique active, de comorbidités sévères à la discrétion du clinicien. L'âge médian était 36,5 ans (17-76 ans), 12 patients (75,0%) étaient caucasiens. Le DFG_e à l'initiation du traitement était en moyenne de 42,7 mL/min/1,73m² (ET 19,8).

L'iptacopan était administré à la posologie de l'AMM, avec une durée médiane de 169 (37–1110) jours. La pente annualisée du DFG_e post-iptacopan (données disponibles, n=6) était de +13,2 mL/min/1,73m², soit une variation de la pente du DFG_e de +24,5 mL/min/1,73m² (IC95% [-15,4 ; 64,5], p=0,1753), en comparaison à la période jusqu'à 360 jours pré-iptacopan (Figure 6).

²⁸ ANSM – Iptacopan – Mesures Additionnelles de Minimisation du Risque – 29/08/2024 ; [MARR - Iptacopan - ANSM](#)

Figure 6 6 : Modification de la pente du DFGe avant et après l’initiation d’iptacopan (n=6 patients transplantés rénaux)



Les EI rapportés étaient cohérents avec le profil de tolérance connu d’iptacopan, sans nouveau signal identifié. Trois patients ont rapporté 26 EI dont 14 non graves. Seul un EI grave (pneumopathie bactérienne) a été évalué lié au traitement, résolutif sous antibiothérapie et arrêt transitoire de l’iptacopan, tacrolimus et prednisone.

3.5 Modification du parcours de soins

FABHALTA (iptacopan) s’administre par voie orale en deux prises par jour, et ne requiert pas de précaution particulière de conservation (pour mémoire, SOLIRIS (éculizumab) est administré à l’hôpital, par perfusion intraveineuse une à deux fois par semaine, et se conserve au réfrigérateur).

L’épargne médicamenteuse cortisonique et/ou autre thérapie immunosuppressive n’est à ce jour pas démontrée.

3.6 Programme d’études

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

➔ Dans l’indication évaluée : glomérulopathie à dépôts de C3

Nom de l’étude	Schéma de l’étude	Disponibilité des données
APPEAR NCT04817618 Fait partie du PIP	Etude multicentrique, randomisée, en double aveugle, en groupes parallèles, contrôlée par placebo, pour évaluer l’efficacité et la sécurité d’emploi de l’iptacopan dans la glomérulopathie à dépôts de C3	Inclusions adultes terminées. Inclusions adolescents en cours Fin étude Q2 26
Etude d’extension NCT03955445 Age éligible ≥ 12 ans	Etude d’extension en ouvert non randomisée, destinée à évaluer l’efficacité, la sécurité d’emploi et la tolérance à long terme de l’iptacopan chez des patients atteints de glomérulopathie à dépôts de C3 ou dans la GNMP-CI idiopathique	Recrutement en cours Fin étude 2033

➔ Dans d'autres indications, à l'initiative du laboratoire

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
Néphropathie à IgA		
2017-000891-27 NCT03373461	Etude de recherche de dose adaptative, combinée, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo, destinée à évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi du LNP023 chez des patients atteints de néphropathie primaire à IgA	Terminé
APPLAUSE NCT04578834	Etude de phase III, multicentrique, randomisée, en double aveugle, en groupes parallèles, contrôlée par placebo, évaluant l'efficacité et la sécurité d'emploi de LNP023 chez des patients atteints de néphropathie primaire à IgA	En cours Fin étude Q4 25
Etude d'extension NCT04557462	Programme d'extension en roll-over (REP) multicentrique, en ouvert, évaluant la sécurité d'emploi et la tolérance à long terme de l'iptacopan chez des patients adultes atteints de néphropathie primaire à IgA ayant terminé l'étude CLNP023X2203 ou CLNP023A2301	En cours Fin étude 2032
Syndrome hémolytique et urémique atypique		
APPELHUS NCT04889430	Etude multicentrique, à bras unique, en ouvert pour évaluer l'efficacité et la sécurité de l'iptacopan administré par voie orale deux fois par jour chez les patients adultes atteints de syndrome hémolytique et urémique atypique et n'ayant jamais reçu de traitement inhibiteur du complément	En cours (pas de recrutement en Europe) Fin étude Q1 26
APPRECIATE NCT05935215	Etude en ouvert, simple bras, multicentrique, visant à évaluer l'efficacité et la sécurité de la transition d'un traitement par anticorps anti-C5 à un traitement par iptacopan chez les patients atteints de syndrome hémolytique et urémique atypique	Soumission EU CTR en cours Fin étude 2029
Néphropathie à complexe immun		
APPARENT NCT05755386	Etude multicentrique, randomisée, en double aveugle, à groupes parallèles, contrôlée par placebo, pour évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi de l'iptacopan dans la GNMP-CI idiopathique	Recrutement en cours Fin étude Q3 26
Néphropathie Lupique		
NCT05268289	Etude multicentrique de phase 2, randomisé, en double aveugle, de recherche de dose, en groupes parallèles, contrôlé versus placebo, évaluant l'efficacité, la sécurité d'emploi et la tolérance	En cours Fin étude Q2 27
Vascularite à ANCA		
	Etude multicentrique de phase 2, randomisé, en double aveugle, de recherche de dose, en groupes parallèles, contrôlé versus placebo, évaluant l'efficacité, la sécurité d'emploi et la tolérance dans les vascularites associées aux anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA)	Recrutement en cours Fin étude Q2 27
DMLA		
	Etude de preuve de concept, randomisée, en double aveugle pour les participants et les investigateurs, contrôlée par placebo, multicentrique, visant à évaluer la sécurité et l'efficacité de l'iptacopan chez des patients atteints de dégénérescence maculaire liée à l'âge précoce et intermédiaire	Recrutement en cours (UK) Fin étude Q3 26
Myasthénie grave généralisée		
	Étude multicentrique de Phase III, randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo, visant à évaluer l'efficacité, la sécurité d'emploi et la tolérance de l'iptacopan chez des patients atteints de myasthénie grave généralisée positive aux anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine	Soumission EU CTR en cours Fin étude Q1 29
Hémoglobinurie paroxystique nocturne		
	Etude d'extension en ouvert, multicentrique, ayant pour but de caractériser la tolérance et la sécurité d'emploi à long terme de l'iptacopan (LNP023) chez des patients atteints d'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN) ayant terminé des études de phase II et III évaluant l'iptacopan	En cours Fin étude 2027

	Etude multicentrique, à un seul bras en ouvert, évaluant l'efficacité et la sécurité d'emploi d'iptacopan administré par voie orale deux fois par jour chez des patients adultes atteints d'hémoglobinurie paroxystique nocturne ayant un taux d'hémoglobine ≥ 10 g/dL en réponse à un traitement par anticorps anti-C5 en changeant (switch) vers iptacopan	Recrutement terminé CSR 2025
Hémoglobinurie paroxystique nocturne pédiatrique		
	Etude de phase 3, multicentrique, en ouvert, à un seul bras de traitement, visant à évaluer la pharmacocinétique, la sécurité d'emploi et la tolérance de l'iptacopan chez des patients pédiatriques âgés de 2 ans à moins de 18 ans, atteints d'hémoglobinurie paroxystique nocturne	Faisabilité Fin étude 2032
Néphropathie à IgA pédiatrique		
	Etude de phase 3, multicentrique, en ouvert, à un seul bras de traitement, visant à évaluer la pharmacocinétique, la sécurité d'emploi et la tolérance de l'iptacopan chez des patients pédiatriques âgés de 2 ans à moins de 18 ans, atteints de néphropathie à IgA	Faisabilité Fin étude 2031

4. Discussion

FABHALTA (iptacopan) est indiqué dans « le traitement des patients adultes atteints de GC3 en association avec un iSRA ou chez les patients intolérants aux iSRA ou chez lesquels un iSRA est contre-indiqué ». Le laboratoire sollicite une demande de remboursement dans un périmètre restreint de l'indication : chez les patients « présentant un **RPCU ≥ 1 g/g ou en récurrence après transplantation, après un traitement standard optimisé** (sauf en cas de contre-indication ou d'intolérance) ». **Le traitement standard optimisé inclut des traitements néphroprotecteurs (IEC ou ARA II $\pm$ ISGLT2) et des traitements immunosuppresseurs (CS avec une décroissance progressive de la dose pour atteindre la dose d'entretien, associés au MMF), selon l'appréciation du clinicien.**

FABHALTA (iptacopan) est un inhibiteur sélectif de la voie alterne proximale du complément, 1er de la classe thérapeutique dans l'indication considérée, avec un mécanisme d'action ciblant la physiopathologie de la GC3, une néphropathie glomérulaire ultra-rare et grave.

L'iptacopan a démontré son efficacité en comparaison au placebo **chez les patients avec GC3 sur reins natifs**, dans un essai contrôlé randomisé en double aveugle **d'une durée de 6 mois**, sur :

- **la réduction moyenne ajustée du RPCU : - 30% vs + 8% : $\Delta = 35,1$ %, IC95% [13,8 ; 51,1] ; $p=0,0014$** (critère de jugement principal, marqueur de risque de progression de la maladie glomérulaire³¹) ;
- **la proportion de patients ayant atteint le critère composite rénal défini par un DFGe stable ou amélioré (réduction du DFGe $\leq 15\%$) et une réduction du RPCU $\geq 50\%$ par rapport à la visite d'inclusion : 29,0% vs 5,7% (OR = 7,145 ; IC95% [1,429 ; 35,723] ; $p=0,0166$)** (critère de jugement secondaire avec contrôle du risque alpha global).

Néanmoins, la portée de ces résultats est limitée par :

- **une quantité d'effet modérée^{8,29}**, au regard de la sévérité de la protéinurie à l'inclusion (RPCU moyen 3,4 g/g ; protéinurie néphrotique 43,2%). Si la réduction de la protéinurie à 6 mois est bien établie, la rémission partielle n'est pas obtenue. De plus, la différence observée versus placebo (35,1%) est inférieure à la taille d'effet (37,5%) attendue dans le calcul de sujets

²⁹ Ghaddar, Malak; Caravaca-Fontán, Fernando; Praga, Manuel; et al. Clinical and Histologic Predictors of Kidney Outcomes in C3 Glomerulopathy and Idiopathic Membranoproliferative GN. Clinical Journal of the American Society of Nephrology 20(8):p 1119-1131, August 2025. | DOI: 10.2215/CJN.0000000751

nécessaires. A 12 mois (étude en ouvert), l'effet persiste sans preuve d'une réduction supplémentaire.

- **l'absence de démonstration robuste sur la pente du DFG** (critère de jugement secondaire hiérarchisé), **sans différence significative versus placebo** (différence des moyennes ajustées entre les 2 groupes : +2,16 mL/min/1,73m² (IC95% [-2,75 ; 7,06] ; p ajusté = 0,32). A noter que **la durée de l'étude (6 mois) est limitée, la taille des effectifs est faible et le DFG médian à l'inclusion était normal.**
- **l'absence de différence significative**, entre les deux groupes, **sur le critère histologique rénal et sur la qualité de vie** (critères de jugement secondaires hiérarchisés),
- **la durée très limitée de la phase comparative.**

Mais également par :

- **une analyse exploratoire observationnelle « avant/après » de la pente annualisée du DFG**, analyse exposée à de multiples biais liés à l'absence de randomisation. On peut également s'interroger sur l'évolution du DFG avant traitement (pente annualisée moyenne de -7,6 mL/min/1,73m²/an), alors que le DFG médian était normal à l'inclusion. Un effet sur la stabilisation du DFG a été suggéré sous iptacopan à l'issue de la période en ouvert à 12 mois (résultats exploratoires), mais sans disposer de donnée comparative versus placebo, et par ailleurs chez des patients ayant un DFG médian normal à l'inclusion.
- **des critères d'évaluation intermédiaires** non validés comme critères de substitution robustes de critères pertinents de morbi-mortalité (comme le délai d'une diminution prédéfinie et justifiée du DFG, une insuffisance rénale terminale, la survie globale etc.).³⁰ La constitution d'un critère composite exigeant une rémission complète sur plusieurs dimensions n'a pas été contributif. **L'effet sur le critère composite rénal choisi apparaît essentiellement porté par la réduction de la protéinurie.** A noter que les données justifiant l'utilisation des critères d'évaluation prédéfinis 1) protéinurie, 2) DFG et 3) histopathologie, comme mesures du bénéfice clinique dans la GC3, ont été évaluées par un groupe d'experts : « Compte tenu des limites des données disponibles, le groupe de travail n'a pas été en mesure de définir un seuil minimal de quantité d'effet de l'un ou l'autre des critères d'évaluation pouvant être considéré cliniquement significatif. Le groupe de travail a conclu qu'un effet thérapeutique favorable sur les trois critères d'évaluation constituerait une preuve convaincante d'efficacité dans le cadre d'une thérapie ciblant la voie du complément. En l'absence d'alignement complet sur les trois critères d'évaluation, une thérapie pourrait être considérée efficace si elle entraînait une réduction significative de la protéinurie et une stabilisation ou une amélioration du DFG. »³¹
- **l'absence de démonstration d'un impact sur l'amélioration du parcours de soins** (supposé par les commodités d'emploi par voie orale, à domicile, de l'ipacopan) ;
- **l'absence de démonstration d'un impact sur l'épargne cortisonique ou immunosuppressive au long cours.**

L'extrapolation des données est limitée :

- ➔ **Dans la population « sous traitement optimisé » (revendications du laboratoire)**

³⁰ EMA/CHMP/500825/2016 – Guideline on the clinical investigation of medicinal products to prevent development/slow progression of chronic renal insufficiency- 15/09/2016. Disponible en ligne : [Guideline on the clinical investigation of medicinal products to prevent development/slow progression of chronic renal insufficiency](#)

³¹ Nester, Carla; Decker, Dima A.; Meier, Matthias; et al. Developing Therapies for C3 Glomerulopathy: Report of the Kidney Health Initiative C3 Glomerulopathy Trial Endpoints Work Group. Clinical Journal of the American Society of Nephrology 19(9):p 1201-1208, September 2024. | DOI: 10.2215/CJN.0000000000000505

Seuls 44,6 % des patients inclus recevaient un traitement CS et/ou MMF, correspondant à la population d'intérêt, à savoir l'absence de réponse malgré un traitement optimisé. La proportion de patients avec intolérance et/ou contre-indication à ces immunosuppresseurs est inconnue. La question du traitement optimisé se pose également puisque seuls 4 (5,4%) patients étaient sous iSGLT2, dont l'effet néphroprotecteur est bien démontré.

La randomisation a certes été stratifiée sur le traitement CS +/- MMF à l'inclusion mais **l'absence de test d'interaction et les effectifs très réduits rendent difficilement interprétables les résultats dans ces sous-groupes, exploratoires. La quantité d'effet sur le RPCU est réduite dans le sous-groupe traité par CS et/ou MMF : $\Delta = 14,5\%$, rapport des moyennes géométriques = 0,86, IC95% [0,58 ; 1,26] (différence non significative)**. L'iptacopan n'a pas démontré de bénéfice sur la variation du DFGe, la variation du score total d'activité histologique et la variation du score total FACIT-Fatigue dans ce sous-groupe. Au total, compte-tenu de ces résultats exploratoires, de l'absence de différence versus placebo sur le critère principal de jugement dans ce sous-groupe et des résultats dans la population globale pour les autres critères, il n'y a pas de preuve d'un bénéfice clinique additionnel de l'iptacopan à 6 mois dans ce sous-groupe de patients traités par immunosuppresseurs (CS et/ou MMF).

➔ Dans la population avec GC3 récidivante sur le greffon (revendications du laboratoire)

L'extrapolation des résultats de l'étude APPEAR-C3G réalisée chez les patients avec GC3 sur reins natifs est incertaine chez les patients avec GC3 récidivante sur le greffon rénal car les analyses en sous-groupes exploratoires chez les patients sous immunosuppresseurs suggèrent l'absence de bénéfice clinique de l'iptacopan. Les seules données présentées chez les patients transplantés rénaux sont issues d'études de très faible niveau de preuve : une analyse de phase II et l'analyse intermédiaire d'une étude d'extension, toutes deux non comparatives et ouvertes, avec un critère d'évaluation histologique (variation du score de dépôts de C3) à 12 semaines.

➔ Dans la population générale avec GC3

Les résultats de l'étude de phase III APPEAR-C3G ne sont pas extrapolables dans les cas suivants :

- **Insuffisance rénale sévère (DFG < 30ml/min/m²)** : critère de non-inclusion
- **Protéinurie < 1g/g** (concerne 10% des patients au diagnostic)⁸ : critère de non-inclusion.
- **C3 normal** (concerne 30 à 50% des patients avec GC3)⁸. Seuls les patients avec un C3 abaissé étaient inclus. L'absence d'hypocomplémentémie était la principale raison d'exclusion après la 1ère période de sélection (biais d'attrition).

A noter qu'une gammapathie monoclonale de signification indéterminée était un critère de non-inclusion dans l'étude.

Concernant la tolérance, le profil apparaît similaire à celui dans l'indication HPN, bien que des événements indésirables liés à la physiopathologie de l'HPN ne soient pas pertinents dans le contexte de GC3. Les données sont limitées par les faibles effectifs dans l'essai APPEAR-C3G, et par l'absence de comparateur dans les études d'extension. Les données concernant l'utilisation de l'iptacopan à long terme sont immatures. Toutefois, aucun nouveau signal n'a été mis en évidence, des études de sécurité à long terme (notamment en association aux IEC/ARA2) sont en cours, décrites dans le PGR. Le risque d'infections à germes encapsulés est un risque important identifié, justifiant des mesures additionnelles de minimisation du risque décrites dans le PGR (matériels éducationnels, en lien notamment avec la vaccination, etc.). Ce médicament fait l'objet d'une surveillance renforcée (SPT).

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

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

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

L'indication visée par la demande constitue une maladie grave, rare et invalidante, dès lors que l'incidence estimée de la GC3 est de 1 à 2 cas par million. Jusqu'à 50% des patients adultes évoluent vers l'insuffisance rénale terminale dans les 10 ans suivant le diagnostic, avec indication à un traitement de suppléance rénale (dialyse et/ou transplantation rénale). La récurrence de la maladie sur le greffon rénal est fréquente (55 à 85%), précoce, avec dysfonction du greffon voire perte du greffon ($\geq 50\%$) dans un délai médian de 4-6 ans post transplantation.

5.2 Absence de traitement approprié

Il n'existe pas de traitement approprié, puisque dans l'indication considérée, l'éculizumab (utilisé hors AMM) est le seul traitement à discuter selon la Société Francophone de Néphrologie, Dialyse et Transplantation (SFNDT 2024) et selon les guidelines internationales KDIGO (2021), en 2ème intention, après un traitement optimisé associant traitement néphroprotecteur (IEC ou ARA2 +/- inhibiteurs de SGLT2) et immunosuppresseur (corticostéroïdes et mycophénolate mofétil), mais sans preuve évidente.

5.3 Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement

La mise en œuvre du traitement peut être différée au regard de l'absence de démonstration d'un effet cliniquement significatif dans la population revendiquée pour la demande d'accès précoce.

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

Ce médicament n'est pas présumé innovant au regard des comparateurs cliniquement pertinents dans l'indication considérée car il ne s'agit pas d'une nouvelle modalité de prise en charge susceptible d'apporter un changement substantiel aux patients en matière d'efficacité dans la prise en charge actuelle, bien que son mécanisme d'action cible sélectivement la voie alterne proximale du complément. En effet, l'efficacité après 6 mois de traitement a été démontrée dans une étude de phase III contrôlée versus placebo sur le critère principal de jugement (Ratio Protéines/Créatinine Urinaire),

avec une quantité d'effet modérée ($\Delta=35,1\%$) dans la population globale non transplantée. En revanche dans le sous-groupe des patients recevant un traitement optimisé néphroprotecteur (IEC ou ARA2 +/- iSGLT2) et immunosuppresseur (CS et/ou MMF), correspondant à l'indication revendiquée, l'effet est non significatif ($\Delta=14,5\%$, différence non significative). Cette population sous traitement standard optimisé représente 44,6 % de la population globale de l'étude, soit 16 patients dans le groupe iptacopan et 17 patients dans le groupe placebo, et seuls 4 (5,4 %) patients ont reçu un iSGLT2, dont l'effet néphroprotecteur est bien démontré. De plus, l'iptacopan ne démontre aucun bénéfice supplémentaire par rapport au placebo, dans la population globale et dans le sous-groupe revendiqué, sur les critères d'évaluation suivants à 6 mois : variation du DFGe, variation du score total d'activité histologique, et du score total de fatigue FACIT-Fatigue (qualité de vie). Par ailleurs, les patients transplantés rénaux étaient exclus de l'étude et les données sont insuffisantes en cas de récurrence de la GC3 sur le greffon rénal. L'impact supplémentaire n'est pas démontré sur l'amélioration du parcours de soins, ni sur l'épargne cortisonique ou immunosuppressive, notamment du fait de la courte durée de l'étude.

Le médicament dispose d'un plan de développement clinique adapté, avec la réalisation d'une étude de phase III comparative et randomisée, mais présente des résultats cliniques n'étayant pas la présomption d'un bénéfice pour le patient dans la population revendiquée. Ce 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 FABHALTA (iptacopan) dans l'indication : « Traitement des patients adultes atteints de glomérulopathie à dépôts de C3 (GC3), présentant un rapport protéines/créatinine urinaires (RPCU) $\geq 1\text{g/g}$ ou en récurrence après transplantation, après un traitement standard optimisé (sauf en cas de contre-indication ou d'intolérance) ».