

AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS

iptacopan

FABHALTA 200 mg,

gélule

Primo-inscription

Adopté par la Commission de la transparence le 9 octobre 2024

- Hémoglobinurie paroxystique nocturne
- Adulte
- Secteurs : Ville et Hôpital

Synthèse de l'avis

Avis favorable au remboursement uniquement dans « le traitement des patients adultes atteints d'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN) et présentant une anémie hémolytique symptomatique après un traitement par inhibiteur du complément C5 pendant au moins 6 mois »

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

Place dans la stratégie thérapeutique	<p>FABHALTA (iptacopan) est une nouvelle option thérapeutique de 2^{ème} intention chez les patients adultes présentant une anémie hémolytique symptomatique persistante après un traitement par inhibiteur de C5 pendant au moins 6 mois. On ne dispose à ce jour d'aucune donnée clinique robuste permettant de préciser la place de l'iptacopan par rapport au pegcetacoplan dans la prise en charge de ces patients.</p> <p>FABHALTA (iptacopan) n'a pas de place dans le traitement de l'HPN dans les autres situations cliniques, en particulier chez les patients naïfs de traitement par inhibiteur du complément.</p>
Service médical rendu (SMR)	<ul style="list-style-type: none"> – Important uniquement « dans le traitement des patients adultes atteints d'HPN et présentant une anémie hémolytique symptomatique après traitement par inhibiteur du complément C5 pendant au moins 6 mois » ; – Insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale au regard des alternatives disponibles dans les autres situations de l'AMM.
Intérêt de santé publique (ISP)	<p>Cette spécialité est susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique dans le périmètre retenu pour le remboursement (patients adultes présentant une anémie hémolytique symptomatique après un traitement par un inhibiteur de C5 d'au moins 6 mois).</p>
Amélioration du Service médical rendu (ASMR)	<p>Un progrès thérapeutique dans la prise en charge des patients adultes atteints d'HPN présentant une anémie hémolytique symptomatique après un traitement par un inhibiteur de C5 pendant au moins 6 mois, au même titre qu'ASPAVELI (pegcetacoplan).</p> <p>Sans objet dans les autres situations de l'AMM.</p>

Compte-tenu :

- de la démonstration de la supériorité de l’iptacopan versus la poursuite d’un inhibiteur de C5 (ravulizumab ou eculizumab) après 24 semaines de traitement, en termes d’amélioration du taux d’hémoglobine, de réduction des besoins transfusionnels et de réduction des crises hémolytiques, chez des patients adultes atteints d’HPN présentant une anémie hémolytique résiduelle après au moins 6 mois de traitement par un inhibiteur du complément C5,
- de la pertinence clinique de ces critères d’évaluation et de la quantité d’effet importante observée sur les taux d’hémoglobine et les besoins transfusionnels, qui semble plus modeste sur la réduction des crises hémolytiques (taux annualisé de 0,07 crises versus 0,67) dans un contexte où les antécédents de crises n’étaient pas connus,

et malgré :

- une possible surestimation du bénéfice observé, du fait que l’on ne peut écarter que certains patients dans le groupe contrôle ne recevaient pas un traitement optimisé par inhibiteur du C5 conformément aux pratiques françaises,
- l’absence de données comparatives au-delà de 24 semaines dans un contexte de maladie chronique avec un traitement possiblement à vie, afin de pouvoir évaluer le maintien des bénéfices et le profil de tolérance de l’iptacopan à long terme ainsi que son impact sur la survenue des événements thrombotiques, principale cause de décès des patients,
- l’absence de bénéfice démontré sur la qualité de vie des patients,
- l’absence de données comparatives robustes versus le pegcetacoplan, traitement déjà disponible en 2ème intention après inhibiteur du C5, en particulier l’absence de comparaison directe néanmoins justifiée à la date de la présente évaluation du fait de leurs développements concomitants ; à ce jour, on ne peut notamment pas présumer d’un moindre risque d’hémolyses graves avec l’iptacopan en comparaison au pegcetacoplan au regard de leur mécanisme d’action proche,

la Commission considère que FABHALTA 200 mg (iptacopan), gélule, apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans la prise en charge des patients adultes atteints d’HPN présentant une anémie hémolytique symptomatique après traitement par un inhibiteur de C5 pendant au moins 6 mois, au même titre qu’ASPAVELI (pegcetacoplan).

Population cible	La population cible est estimée à 270 patients dans le périmètre retenu au remboursement.
Demande de données	<p>Compte tenu des incertitudes actuelles, la Commission souhaite disposer de données complémentaires comparatives aux alternatives disponibles au même stade de la stratégie thérapeutique, à savoir chez des patients adultes avec une anémie hémolytique symptomatique malgré un traitement par inhibiteur de C5 (cf. paragraphe 5.6 pour les précisions sur la demande).</p> <p>La Commission réévaluera le médicament à la lumière de ces données et de toutes nouvelles données disponibles dans un délai maximal de 5 ans à compter de la date de cet avis.</p>
Recommandations particulières	Compte tenu des spécificités de la prise en charge de cette pathologie rare, la Commission préconise que les décisions d’instauration et d’arrêt de traitement par iptacopan soient prises après proposition documentée issue d’une réunion de concertation pluridisciplinaire au sein d’un centre de référence ou de compétence dans la prise en charge de l’HPN. Un suivi régulier des patients au sein de l’un de ces centres est indispensable pour s’assurer de l’efficacité du traitement et surveiller sa tolérance, avec une vigilance particulière sur le risque de survenue de crise hémolytique et d’événement thrombotique.

Sommaire

1. Contexte	4
2. Environnement médical	5
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	5
2.2 Prise en charge actuelle	7
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 APPOINT-PNH	11
3.2.2 Etude de phase III APPLY-PNH	15
3.2.3 Comparaisons indirectes	24
3.3 Qualité de vie	25
3.4 Profil de tolérance	26
3.4.1 Données issues d'études cliniques	26
3.4.2 Données issues du RCP	28
3.4.3 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)	29
3.5 Données d'utilisation	30
3.6 Modification du parcours de soins	30
3.7 Programme d'études	30
4. Discussion	31
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	34
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	34
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu	35
5.3 Service Médical Rendu	36
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	37
5.5 Population cible	38
5.6 Demande de données	39
5.7 Autres recommandations de la Commission	40

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Inscription
Indication concernée par l'évaluation	Indication de l'AMM : « FABHALTA est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN) et présentant une anémie hémolytique. » A noter que cette indication regroupe les patients naïfs de traitement par inhibiteur du complément et ceux déjà traités.
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)
Listes concernées	Sécurité Sociale (article L.162-17 du CSS) Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
Laboratoire	Novartis Pharma S.A.S (Exploitant)
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	Date initiale (procédure centralisée) : 17 mai 2024 Spécificités : PGR Plan d'investigation pédiatrique associé à l'AMM : Oui
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) : spécialistes en hématologie ou en médecine interne et aux médecins compétents en maladies du sang – Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT) Statuts particuliers – Médicament orphelin (octroyée par l'EMA le 4 juin 2020 (EU/3/20/2281) et confirmée par l'opinion du COMP le 26/03/2024) – Accès compassionnel depuis janvier 2024 – Accès précoce pré-AMM octroyé le 2 mai 2024 – Statut PRIME de l'EMA
Posologie dans l'indication évaluée	La dose recommandée est de 200 mg par voie orale deux fois par jour. Pour plus de précision, se référer au RCP.
Classe pharmacothérapeutique	Il s'agit d'un inhibiteur proximal de la voie du complément, inhibant le facteur B du complément.
Mécanisme d'action	Informations issues du RCP : L'Iptacopan est un inhibiteur proximal du complément qui cible le facteur B (FB) pour inhiber sélectivement la voie alterne. L'inhibition du FB dans la voie alterne de la cascade du complément empêche l'activation de la C3 convertase et la formation ultérieure de la C5 convertase pour contrôler à la fois

	l'hémolyse extravasculaire (HEV) médiée par le C3 et l'hémolyse intravasculaire (HIV) médiée par la partie terminale du complément.
Information au niveau international	<p>Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :</p> <ul style="list-style-type: none"> – FABHALTA (iptacopan) est pris en charge au Royaume-Uni et en Allemagne dans la population de l'AMM. – Une demande de prise en charge est en cours au Pays-Bas, en Belgique, en Espagne et en Italie. – Aux Etats-Unis, FABHALTA (iptacopan) a une AMM dans une indication plus large dans : « le traitement des patients adultes atteints d'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN) ». – Le traitement a obtenu le statut Breakthrough Therapy de la FDA dans cette indication en décembre 2020.
Rappel des évaluations précédentes	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, le 02/05/2024¹ dans l'indication suivante : « 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 ».
Evaluation par la Commission	<ul style="list-style-type: none"> – Calendrier d'évaluation : <ul style="list-style-type: none"> • Date d'examen : 11 septembre 2024. • Date d'adoption : 9 octobre 2024. – Contributions de parties prenantes : Oui (contribution écrite), de l'association HPN FRANCE – APLASIE MEDULLAIRE – Expertise externe : Oui

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée^{2,3,4,5,6,7}

Description de la maladie

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

La maladie est due à des mutations somatiques du gène PIG-A (Xp22.1), codant pour une protéine nécessaire à la biosynthèse du glycosyl-phosphatidylinositol (GPI). La mutation a lieu dans une ou plusieurs cellule(s) souche(s) hématopoïétique(s). Ces cellules déficientes sont appelées « clones HPN ». Il en résulte un blocage de la synthèse des molécules d'ancrage de GPI, responsables de la fixation de nombreuses protéines à la surface cellulaire. L'HPN est la conséquence d'un déficit

¹ Décision du collège de la HAS du 02/05/2024 relatif à FABHALTA. Disponible en ligne : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2024-05/fabhalta_decision_et_avisct_ap340.pdf

² Protocole national de diagnostic et de soins (PNDS). Aplasies médullaires acquises et constitutionnelles. Centre de référence des aplasies médullaires acquises et constitutionnelles, Version mars 2023.

³ Parker, C., et al., Diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood, 2005. 106(12): p. 3699- 709.

⁴ Khan, M., et al., Clinico-Haematological Features of Paroxysmal Nocturnal Haemoglobinuria. J Coll Physicians Surg Pak, 2017. 27(1): p. 53-54

⁵ Sutherland, D.R., et al., ICCS/ESCCA consensus guidelines to detect GPI-deficient cells in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) and related disorders part 2 - reagent selection and assay optimization for high-sensitivity testing. Cytometry B Clin Cytom, 2018. 94(1): p. 23-48.

⁶ Killick SB, Bown N, Cavenagh J, et al. British Society for Standards in H. Guidelines for the diagnosis and management of adult aplastic anaemia. Br J Haematol. 2016;172(2):187-207.

⁷ Hémoglobinurie paroxystique nocturne. Orphanet. Mise à jour octobre 2017.

d'ancrage membranaire des protéines CD59 et CD55 inhibitrices du complément : les cellules sanguines présentent alors une sensibilité anormale à l'activité lytique du complément, responsable de l'hémolyse intravasculaire et d'une activation des plaquettes et des cellules endothéliales.

Le diagnostic repose sur le tableau clinique et la présence d'une anémie hémolytique, et ce d'autant plus que sont associées une thrombose et/ou une cytopénie périphérique. Il est confirmé par la mise en évidence par cytométrie de flux à haute sensibilité, d'un déficit en protéines GPI-dépendantes dans le sang (globules rouges, monocytes et granulocytes). L'analyse moléculaire n'est pas utilisée car les mutations responsables de la maladie ne sont ni homogènes, ni répétitives^{2,3,7}.

L'HPN peut survenir à tous les âges mais elle touche préférentiellement les adultes jeunes (médiane d'âge au diagnostic de 30 ans) avec une discrète prépondérance féminine. Elle est très rare chez l'enfant de moins de 15 ans² ce qui justifie de discuter ces dossiers en RCP aplasie médullaire.

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

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

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

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

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

Les thromboses artérielles et veineuses font la gravité de l'HPN et étaient la principale cause de morbi-mortalité avant que le traitement par eculizumab (anti-facteur 5 du complément) soit disponible². Selon leur localisation, les thromboses (qui touchent 30 à 40 % des patients sans traitement) peuvent entraîner une dyspnée, des douleurs abdominales, une hépatomégalie, une ascite et des céphalées⁴. Les thromboses restent une complication de l'HPN à prévenir et dépister en particulier à la phase inaugurale de la maladie ou dans un contexte pro-inflammatoire responsable d'une augmentation de la synthèse du complément et d'une diminution de l'activité des anti C5².

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

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

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

Les difficultés d'alimentation (dysphagie) avec le risque de « fausses routes » peuvent impacter la qualité de vie des personnes atteintes au moment des repas en générant du stress émotionnel et en altérant la dynamique familiale⁸.

Épidémiologie

L'HPN est une pathologie rare dont la prévalence est estimée à 1/80 000 habitants en France⁹. L'incidence annuelle de l'HPN est estimée à 1 à 10 nouveaux cas pour 1 million d'habitants¹⁰. D'après une publication récente de Debureau et al¹¹, environ 40 % des patients sous eculizumab auraient toujours besoin de transfusions ponctuelles ou régulières.

2.2 Prise en charge actuelle

D'après le Protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) de 2023², les inhibiteurs du C5 (eculizumab [SOLIRIS] ou ravulizumab [ULTOMIRIS]) constituent le traitement spécifique de référence des formes hémolytiques d'HPN.

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

- une hémolyse responsable d'une anémie nécessitant un support transfusionnel ;
- une thrombose artérielle ou veineuse ;
- un clone HPN important (>50 %) associé à des signes cliniques de dystonie ou biologiques d'hémolyse active ;
- une grossesse du fait du risque de complications sévères pour la mère et l'enfant.

Par ailleurs, la prise en charge peut inclure des traitements non spécifiques tels que les transfusions sanguines en cas d'anémie sévère, et d'autres traitements médicamenteux symptomatiques qui n'ont pas d'indication validée dans le traitement de l'HPN tels que les anticoagulants (aucune prophylaxie primaire au long cours systématique n'est justifiée ; une anticoagulation curative à vie est indiquée suite à la survenue d'une thrombose)². Les vaccinations contre le méningocoque, le pneumocoque et haemophilus influenzae sont également recommandées, de même que la vaccination contre la grippe saisonnière, cette dernière étant un facteur de risque d'infection à méningocoque et pourvoyeuse de poussées d'hémolyse. Un traitement préventif quotidien par pénicilline est recommandé pendant toute la durée du traitement.

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

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

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

⁸ HPN France, 2020

⁹ Hémoglobinurie paroxystique nocturne. Encyclopédie Orphanet du Handicap. Octobre 2019. https://www.orpha.net/data/pa-tho/Han/Int/fr/HemoglobinurieParoxystiqueNocturne_FR_fr_HAN_ORPHA447.pdf

¹⁰ Stern and Connell: Ravulizumab: a novel C5 inhibitor for the treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (2019).

¹¹ Debureau et al. Categorizing hematological response to eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a multicenter real-life study. BMT. 2021 Oct;56(10):2600-2602

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

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

Il est à noter que :

- SOLIRIS (eculizumab), un inhibiteur du complément C5, est uniquement remboursé chez les adultes ayant un antécédent de transfusions¹². En effet, bien que disposant d'une AMM chez l'enfant et chez les patients adultes sans antécédents de transfusions, l'eculizumab n'est pas remboursé dans ces populations, le laboratoire n'ayant pas sollicité l'inscription¹³ ;
- ULTOMIRIS (ravulizumab), un autre inhibiteur du complément C5, est pris en charge¹⁴ chez les patients adultes naïfs d'inhibiteur du complément qui présentent une hémolyse avec un ou des symptôme(s) clinique(s) indiquant une forte activité de la maladie, de même qu'en relais de l'eculizumab chez les patients cliniquement stables et sous traitement depuis au moins 6 mois. Le ravulizumab n'a pas d'AMM chez les patients en échec de l'eculizumab ;
- Par ailleurs, ULTOMIRIS (ravulizumab) est également pris en charge¹⁵ chez les patients pédiatriques pesant 10 kg ou plus qui présentent une hémolyse avec un ou des symptôme(s) clinique(s) indiquant une forte activité de la maladie et qui sont stables sur le plan clinique après un traitement par l'eculizumab pendant au moins les 6 derniers mois.

En 2ème intention, en cas de persistance d'une anémie hémolytique sous inhibiteur du C5, un traitement par l'inhibiteur proximal ASPAVELI (pegcetacoplan) peut être instauré. Cet inhibiteur de la protéine C3 du complément, qui a une AMM chez les patients adultes anémiques après un traitement par un inhibiteur de complément C5 pendant au moins 3 mois, est pris en charge actuellement uniquement en cas de taux d'hémoglobine < 10,5 g/dL¹⁶.

A noter que FABHALTA (iptacopan) est disponible en accès précoce depuis le 02/05/2024 dans l'indication « en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'hémoglobinurie paroxysmique nocturne (HPN) et présentant une anémie hémolytique (Hb < 10 g/dL) après un traitement par inhibiteur du complément C5 pendant au moins 6 mois »¹⁷.

¹² Avis de la commission de la Transparence du 24 octobre 2007 pour l'inscription de SOLIRIS 300 mg. Disponible en ligne : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/ct-5024_soliris_.pdf

¹³ En l'absence de demande d'inscription par le laboratoire, la Commission n'a pas évalué l'eculizumab dans ces populations. Avis de la Commission de la transparence du 7 septembre 2016 à la suite des modifications des conditions d'inscription de SOLIRIS 300 mg (variation d'AMM de mars 2015)

¹⁴ Avis de la commission de la Transparence du 16 septembre 2020 pour l'inscription d'ULTOMIRIS 300 mg. Disponible en ligne : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18580_ULTOMIRIS_PIC_INS_AvisDef_CT18580.pdf

¹⁵ Avis de la commission de la Transparence du 29/06/2022 pour l'extension d'indication de ULTOMIRIS 100 mg/ml. Disponible en ligne : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19811_ULTOMIRIS_EXT%20IND%20PED_Avisdef_CT-19811.pdf

¹⁶ Avis de la commission de la Transparence du 16/02/2022 pour l'inscription de ASPAVELI (pegcetacoplan). Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19617_ASPAVELI_PIC_INS_AvisDef_CT19617.pdf

¹⁷ Décision du collège de la HAS du 02/05/2024 relatif à FABHALTA (iptacopan). Disponible en ligne : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2024-05/fabhalta_decision_et_avisct_ap340.pdf

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

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

Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

Les comparateurs cliniquement pertinents de FABHALTA (iptacopan) sont les médicaments ou toutes autres thérapeutiques utilisées dans le traitement des patients adultes atteints d'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN) et présentant une anémie hémolytique.

→ Traitements médicamenteux

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

Tableau 1 : Liste des traitements médicamenteux ayant l'AMM dans le traitement des patients adultes atteints d'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN) et présentant une anémie hémolytique chez les patients naïfs de traitement par inhibiteur du complément

NOM (DCI) Laboratoire	Indication de l'AMM	Date de l'avis	SMR	ASMR
Inhibiteurs terminaux de la voie du complément (inhibiteur du complément C5)				
SOLIRIS (eculizumab) Alexion Pharma France Et ses biosimilaires Voie intraveineuse	SOLIRIS (eculizumab) est indiqué chez l'adulte et l'enfant pour le traitement de : – Hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN). Les preuves du bénéfice clinique ont été démontrées chez les patients qui présentent une hémolyse avec un ou des symptôme(s) clinique(s) indiquant une forte activité de la maladie, indépendamment des antécédents transfusionnels.	24/10/2007 (Inscription)	Important	Amélioration du service médical rendu importante (ASMR II) par rapport à la prise en charge habituelle des patients atteints d'HPN ayant un antécédent de transfusions.
ULTOMIRIS (ravulizumab) Alexion Pharma France Voie intraveineuse	ULTOMIRIS est indiqué pour le traitement de l'HPN chez les patients adultes et chez les patients pédiatriques pesant 10 kg ou plus : – qui présentent une hémolyse avec un ou des symptôme(s) clinique(s) indiquant une forte activité de la maladie ; – qui sont stables sur le plan clinique après un traitement par l'eculizumab pendant au moins les 6 derniers mois ; [...]	16/09/2020 (Inscription)	Important	Amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport à SOLIRIS (eculizumab).
Inhibiteur proximal de la voie du complément				
ASPAVELI (pegcetacoplan) Sobi (Swedish Orphan Biovitrum) Voie sous-cutanée	ASPAVELI est indiqué pour le traitement de l'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN) chez les patients adultes qui ont une anémie hémolytique.	<i>Evaluation en cours par la CT</i>		

Tous ces traitements sont pris en charge dans le périmètre de l'indication en France, à l'exception de ASPAVELI (pegcetacoplan) dont la demande d'inscription est en cours d'évaluation par la CT.

A noter que ASPAVELI (pegcetacoplan) qui a obtenu une AMM le 06/05/2024 n'était pas disponible à la date de réalisation de l'étude APPOINT-PNH ayant évalué FABHALTA (iptacopan) dans la

population concernée par la demande (date de début d'inclusion : 19/07/2021) compte tenu d'un développement concomitant.

Tableau 2 : Liste des traitements médicamenteux ayant l'AMM en deuxième intention (après un traitement par inhibiteur du complément) dans le traitement des patients adultes atteints d'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN) et présentant une anémie hémolytique

NOM (DCI) Laboratoire	Indication de l'AMM	Date de l'avis	SMR	ASMR
Inhibiteurs proximaux de la voie du complément				
ASPAVELI (pegcetacoplan) Sobi (Swedish Orphan Biovitrum) Voie sous-cutanée	ASPAVELI est indiqué pour le traitement de l'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN) chez les patients adultes qui ont une anémie hémolytique.	16/02/2022	Important dans le traitement de l'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN) chez les patients adultes anémiques après un traitement par inhibiteur de C5 pendant au moins 3 mois uniquement en cas de taux d'hémoglobine < 10,5 g/dl	ASMR III dans la stratégie de prise en charge
VOYDEYA (danicopan) Alexion Pharma France Voie orale	VOYDEYA en association avec le ravulizumab ou l'eculizumab est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN) présentant une anémie hémolytique résiduelle	<i>Evaluation en cours par la CT</i>		

FABHALTA (iptacopan) est disponible dans le cadre d'un accès précoce pré-AMM depuis le 02/05/2024 dans l'indication suivante « 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 ».

ASPAVELI (pegcetacoplan) et VOYDEYA (danicopan) qui ont obtenu une AMM dans le périmètre de l'évaluation, respectivement le 13/12/2021 et le 19/04/2024, n'étaient pas disponibles à la date de réalisation de l'étude APPLY-PNH de FABHALTA (iptacopan) (date de début d'inclusion : 25/01/2021) compte tenu d'un développement concomitant.

La demande d'inscription de VOYDEYA (danicopan) dans le cadre du droit commun est en cours d'évaluation par la Commission.

➔ Traitements non-médicamenteux

La greffe de moelle osseuse n'est pas considérée comme un comparateur cliniquement pertinent car sa place est restreinte aux patients ayant une aplasie médullaire sévère ou un syndrome myélodysplasique.

Les transfusions érythrocytaires, considérées comme un traitement de support.

2.3 Couverture du besoin médical

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

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

L'évaluation de FABHALTA (iptacopan) repose sur 2 études cliniques réalisées chez des patients atteints d'hémoglobinurie paroxystique nocturne :

- **Une étude de phase III (APPOINT-PNH / CLNP023C12301), mono-bras, ouverte, multicentrique**, dont l'objectif principal était de démontrer à 24 semaines l'efficacité d'iptacopan chez les patients adultes atteints d'HPN présentant une anémie résiduelle (hémoglobine < 10 g/dL) et naïfs de traitement par inhibiteur du complément.
- **Une étude de phase III (APPLY-PNH / CLNP023C12302), de supériorité, comparative, randomisée, ouverte, multicentrique**, dont l'objectif principal était de démontrer à 24 semaines la supériorité d'iptacopan par rapport à la poursuite de l'eculizumab ou du ravulizumab en termes d'efficacité et de tolérance, chez les patients adultes atteints d'HPN présentant une anémie résiduelle (hémoglobine < 10 g/dL) malgré le traitement par inhibiteur du complément C5.

Le laboratoire a également fourni deux études de **comparaison indirecte** :

- Une comparaison indirecte par pondération inverse augmentée sur score de propension dont l'objectif était de comparer l'efficacité obtenue chez les patients traités par iptacopan dans l'étude APPOINT-PNH à un groupe contrôle externe de patients traités par inhibiteurs du complément C5 pour lequel des données individuelles étaient disponibles ;
- Une comparaison indirecte ajustée par appariement (MAIC) non ancree dont l'objectif était de comparer l'efficacité obtenue chez les patients traités par iptacopan dans l'étude APPLY-PNH à un groupe contrôle externe (avec données agrégées) de patients traités par ASPAVELI (pegcetacoplan).

Par ailleurs, une **analyse poolée de tolérance** basée sur 6 études (APPLY-PNH, APPOINT-PNH, CLNP023X2204, CLNP023X2201, CLNP023C12001B¹⁸ et CLFG316X2201) a été réalisée. Cette analyse a inclus un total de 170 patients atteints d'HPN et traités par iptacopan. Seules les données issues des deux études pivot de phase 3 APPLY-PNH, APPOINT-PNH seront présentés dans le présent avis (dates d'extractions postérieures à celles retenues dans l'analyse poolée). A noter que le profil de tolérance d'iptacopan décrit dans cette analyse poolée est apparu similaire à celui observé dans ces 2 études.

3.2 Synthèse des données d'efficacité

3.2.1 Etude de phase III APPOINT-PNH

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase III, mono-bras, ouverte, multicentrique, dont l'objectif était de démontrer à 24 semaines l'efficacité d'iptacopan chez les patients adultes **atteints d'HPN présentant une anémie résiduelle (hémoglobine < 10 g/dL) et naïfs de traitement par inhibiteur du complément**.

¹⁸ Programme d'extension en roll-over des patients ayant complété les études de phase II et de phase III d'iptacopan dans l'HPN.

Critères de sélection

Les patients adultes inclus dans cette étude étaient atteints d'HPN (taille du clone des globules rouges et des globules blancs $\geq 10\%$), présentaient une hémolyse intravasculaire marquée (LDH $> 1,5 \times \text{ULN}$) et une anémie (taux d'hémoglobine $< 10 \text{ g/dL}$) et étaient naïfs au traitement par un inhibiteur du complément.

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

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

Les femmes en âge de procréer et les hommes devaient utiliser une méthode efficace de contraception lors du dosage et jusqu'à 1 semaine après l'arrêt d'iptacopan.

Déroulement de l'étude

L'étude a débuté le 19/07/2021 (1er patient inclus), le gel de base pour l'analyse principale a eu lieu le 22/11/2022 et pour l'analyse finale le 18/04/2023. Cette étude a été conduite dans 16 centres et 10 pays : Allemagne, Chine, Corée, France, Italie, Malaisie, Singapour et Royaume-Uni.

Il y avait 1 centre en France qui a inclus environ 10 % des patients de l'étude.

L'étude, conduite en ouvert, était constituée de 2 périodes de traitement de 24 semaines durant lesquelles les patients recevaient l'iptacopan : une première période de traitement suivie d'une période d'extension.

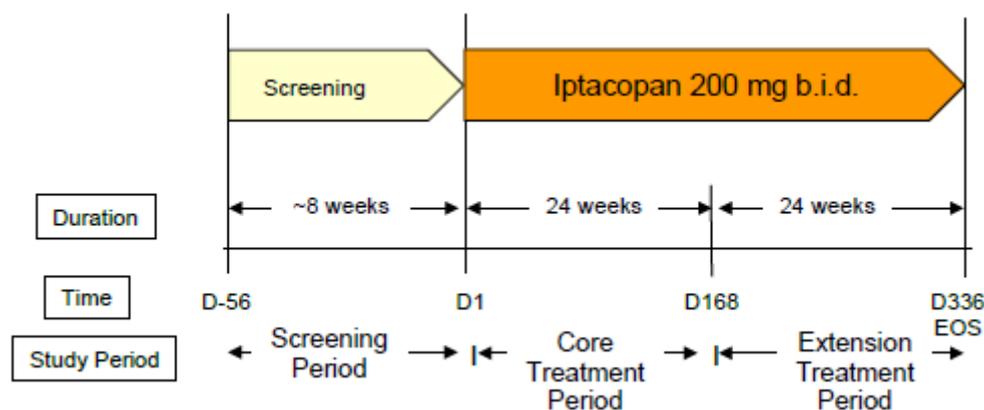


Figure 1 : Schéma général de l'étude APPOINT-PNH

L'extraction des données pour l'analyse principale a eu lieu :

- **Pour l'analyse principale**, au terme de la période principale de traitement de **24 semaines** : le 22/11/2022 ;
- **Pour l'analyse finale**, au terme de la période d'extension de traitement de 24 semaines (**analyse à 48 semaines**) : le 18/04/2023.

Traitements reçus

Tous les patients ont reçu iptacopan à la dose de 200 mg par voie orale, deux fois par jour (posologie de l'AMM).

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

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

Critères de jugement

Le critère de jugement principal était **le pourcentage de patients ayant obtenu une augmentation du taux d'hémoglobine ≥ 2 g/dL par rapport à l'inclusion** sur trois des quatre mesures effectuées lors des visites entre le jour 126 et le jour 168, en l'absence de transfusions de globules rouges entre le jour 14 et le jour 168.

Pour standardiser la prise en charge au cours de l'étude, les critères pour bénéficier d'une transfusion de globules rouges ont été définis par :

- taux d'hémoglobine > 7 et ≤ 9 g/dL (> 6 et ≤ 8 g/dL pour la population chinoise) avec des signes et/ou des symptômes d'une gravité suffisante pour justifier une transfusion ;
- taux d'hémoglobine ≤ 7 g/dL (≤ 6 g/dL pour la population Chinoise), indépendamment de la présence de signes et/ou de symptômes cliniques.

L'analyse principale du critère de jugement principal a été basée sur un modèle de régression logistique multivarié permettant d'ajuster l'effet du traitement sur le sexe, l'âge ($<$ ou ≥ 45 ans), l'hémoglobine à l'inclusion ($<$, ≥ 8 g/dL) et la dépendance transfusionnelle (c'est-à-dire si le patient a reçu ou non une transfusion au cours des 6 derniers mois précédant le début du traitement à l'étude).

La limite inférieure de l'IC95% bilatéral du taux de réponse (augmentation du taux d'hémoglobine ≥ 2 g/dL par rapport à l'inclusion) a été comparée au seuil préfixé historique de 15%, dérivé des études avec des inhibiteurs du complément C5. Il a été considéré que l'atteinte de ce seuil était suffisante pour démontrer qu'iptacopan améliore la réponse hématologique chez les patients atteints d'HPN présentant une hémolyse et une anémie en l'absence de transfusions.

En l'absence de méthode de contrôle du risque alpha, les autres critères de jugement sont considérés comme exploratoires. Ces critères incluaient notamment :

- Pourcentage de patients ayant obtenu un taux d'hémoglobine ≥ 12 g/dL entre les jours 126 et 168, en l'absence de transfusions de globules rouges entre J 14 et J 168 ;
- Indépendance transfusionnelle : pourcentage de patients n'ayant pas reçu de transfusion entre les J14 et J168 ;

- Taux d'hémoglobine : variation du taux d'hémoglobine entre l'inclusion et les jours 126 à 168 (moyenne des valeurs sur cette période) ;
- Taux de LDH : variation du pourcentage de LDH entre l'inclusion et les jours 126 à 168 (moyenne des valeurs sur cette période) ;
- Survenue de crises hémolytiques : pourcentage de crises hémolytiques entre J1 et J168, définies comme l'association :
 - De l'un des deux critères cliniques suivants :
 - Diminution du taux d'hémoglobine ≥ 2 g/dL (par rapport à la dernière évaluation ou depuis 15 jours)
 - Hémoglobinurie importante, crise douloureuse, dysphagie ou tout autre symptôme cliniquement pertinent d'HPN relatif à l'hémolyse
 - Et de signes biologiques d'hémolyse intravasculaire (LDH $> 1,5$ fois ULN, en augmentation par rapport aux 2 dernières évaluations) ;
- Taux de réticulocytes : variation du taux de réticulocytes entre l'inclusion et les jours 126 à 168 (moyenne des valeurs sur cette période) ;
- Survenue d'accidents vasculaires majeurs (MAVE) : pourcentage d'événements indésirables vasculaires majeurs (MAVE) entre les jours 1 et 168.

La population d'analyse pour le critère d'efficacité était la **population mFAS** (modified Full Analysis Set), composée de tous les patients inclus et qui n'étaient pas éligibles à une transfusion pendant la période de traitement.

La **population SAF** (Safety Analysis Set), composée de patients ayant reçu au moins une dose de traitement était utilisée pour les critères de tolérance.

Population de l'étude

A la date du 2 novembre 2022, sur 52 patients identifiés, 40 ont été inclus dans l'étude.

L'âge médian des patients était de 38,5 ans et 57,5 % des patients étaient des hommes. La maladie avait été diagnostiquée depuis en moyenne 4,7 ans dans la population randomisée. A l'inclusion, les patients avaient un taux d'hémoglobine médian de 8,05 g/dL et un nombre absolu de réticulocytes médian de 139×10^9 cellules/L. Le score FACIT-Fatigue à l'inclusion médian était de 34,25. Le taux de LDH médian était de 1581,5 U/L (indiquant une hémolyse intravasculaire marquée chez les patients de l'étude).

Seuls 67,5% des patients avaient un antécédent de transfusions dans les 12 mois précédant l'inclusion dans l'étude. Plus de la moitié (52,5 %) des patients avaient au moins 2 transfusions dans les 6 mois précédant le traitement de l'étude. En moyenne, les patients transfusés avaient reçu 3,1 transfusions. **Tous les patients inclus dans l'étude étaient naïfs d'un traitement par inhibiteur.**

5 patients avaient déjà présenté au moins un antécédent d'événement vasculaire indésirable majeur.

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

Traitements reçus

Sur la période de traitement, 14 patients (35 %) ont été traités à une posologie inférieure à celle de l'AMM qui est de 400 mg par jour, les autres (n = 26, 65 %) à la posologie de l'AMM. **35 patients (soit 87,5 %) n'avaient pas eu recours à une transfusion en complément du traitement par iptacopan au cours de l'étude.**

Tableau 3 : Catégories de doses de traitement et de transfusions pendant la période de traitement, étude APPOINT-PNH (population SAF)

N = 40	
Catégories de doses, n (%)	
< 400 mg/ jour	14 (35 %)
400 mg / jour	26 (65 %)
Catégories de doses et de transfusions, n (%)	
< 400 mg + aucune transfusion	12 (30 %)
< 400 mg + 1 transfusion	2 (5 %)
< 400 mg + ≥ 2 transfusions	0
400 mg + aucune transfusion	23 (57,5 %)
400 mg + 1 transfusion	3 (7,5 %)
400 mg + ≥ 2 transfusions	0

3.2.1.1 Résultats sur le critère de jugement principal (population mFAS)

A la date du 02/11/2022, sur les 33 patients évaluable (non éligibles à une transfusion et sans données manquantes), 31 patients présentant une **augmentation du taux d'hémoglobine ≥ 2 g/dL par rapport à l'inclusion**, sans nécessité de transfusion entre J14 et J168 soit une proportion de 92,2% IC_{95%}[82,5 ; 100,0]. Conformément au protocole, l'efficacité du traitement a donc été considérée comme établie (borne inférieure de l'IC supérieure à 15%).

3.2.1.2 Résultats complémentaires

A titre informatif (résultats descriptifs), d'agissant des critères secondaires de jugement de l'efficacité, il a notamment été observé à 24 semaines :

- Une variation moyenne du taux d'hémoglobine entre l'inclusion et les jours 126 à 168 de + 4,28 g/dL IC_{95%} [3,87 ; 4,70].
- Une variation moyenne du taux de LDH entre l'inclusion et les jours 126 à 168 de - 83,55% IC_{95%} [-84,90 ; -82,08].
- Une indépendance transfusionnelle entre J14 et J168 pour 97,6% des patients.
- Une absence de crise hémolytique et de MAVE entre les jours 1 et 168 : au cours de la période principale de traitement et de la période d'extension, aucun patient n'a présenté de MAVE.

Les résultats finaux à 48 semaines portant sur la période de traitement et la période d'extension (n=40) suggèrent un maintien de l'efficacité observée à 24 semaines sur les paramètres biologiques.

3.2.2 Etude de phase III APPLY-PNH

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de **phase III, de supériorité, comparative, randomisée, ouverte**, multicentrique, dont l'objectif principal était de démontrer la supériorité d'iptacopan par rapport à un inhibiteur de C5 en termes de proportion de patients ayant obtenu une réponse hématologique, **chez des patients adultes atteints d'HPN présentant une anémie résiduelle (hémoglobine < 10 g/dL)**

malgré un traitement antérieur par inhibiteur du complément C5 (eculizumab ou ravulizumab) à une dose stable pendant au moins 6 mois avant la randomisation.

Critères de sélection

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

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

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

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

Déroulement de l'étude

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

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

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

L'étude incluait un programme d'extension avec un suivi de la tolérance (voir Figure 2).

L'extraction des données a eu lieu :

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

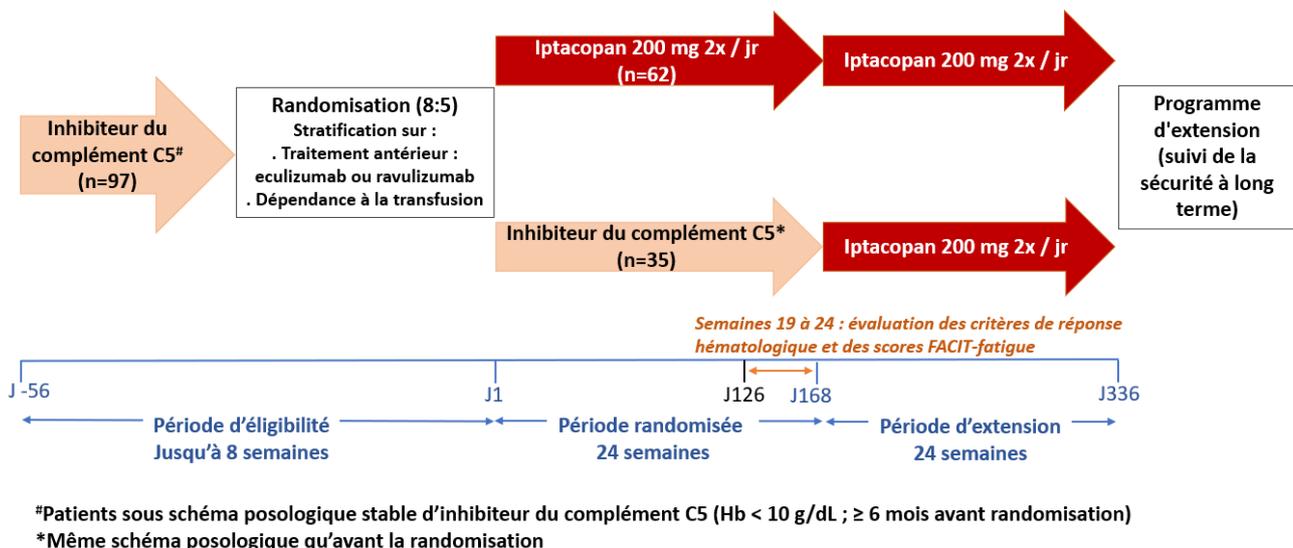


Figure 2 : Schéma général de l'étude APPLY-PNH

Traitements reçus

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

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

La randomisation a été stratifiée selon les critères suivants :

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

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

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

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

Critères de jugement

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

- le pourcentage de patients ayant obtenu une augmentation du taux d'hémoglobine ≥ 2 g/dL par rapport à l'inclusion sur trois des quatre mesures effectuées lors des visites entre le jour 126 et le jour 168, en l'absence de transfusions de globules rouges entre le jour 14 et le jour 168 ;
- le pourcentage de patients ayant obtenu un taux d'hémoglobine ≥ 12 g/dL entre J126 et J168, en l'absence de transfusions de globules rouges entre J14 et J168.

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

- le pourcentage de patients n'ayant pas reçu de transfusions entre J14 et J168 ;
- la variation moyenne du taux d'hémoglobine entre l'inclusion et les Jours 126 à 168 (sous la condition d'être indépendant de toute transfusion entre le jour 14 et le jour 168) ;
- la variation moyenne du score FACIT-Fatigue¹⁹ entre l'inclusion et les Jours 126 à 168 ;
- la variation moyenne du taux de réticulocytes entre l'inclusion et les Jours 126 à 168 ;
- la variation moyenne du taux de LDH entre l'inclusion et les Jours 126 à 168 ;
- le pourcentage de crises hémolytiques entre J1 et J168, définies par des signes biologiques d'hémolyse intravasculaire (LDH $> 1,5$ fois la normale par rapport aux 2 dernières évaluations) associés à la présence de l'un des deux critères cliniques suivants :
 - diminution du taux d'hémoglobine ≥ 2 g/dL (par rapport à la dernière évaluation ou depuis 15 jours) ;
 - hémoglobinurie importante, crise douloureuse, dysphagie ou tout autre symptôme cliniquement pertinent d'HPN relatif à l'hémolyse ;
- le pourcentage d'événements indésirables vasculaires majeurs (MAVE)²⁰ entre le J1 et J168.

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

Méthode d'analyse des résultats

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

Gestion du risque alpha

Le risque d'erreur de type I globale de l'étude était de formulation unilatérale et fixé à 0,025. L'ajustement de multiplicité à appliquer pour le test des deux critères d'évaluation principaux ainsi que pour

¹⁹ Le score FACIT-Fatigue est un auto-questionnaire de 13 items rempli par le patient évaluant la fatigue ressentie et son impact sur les activités et les fonctions quotidiennes (l'échelle va de 0 à 52, des scores élevés représentant moins de fatigue ; un score positif marque une amélioration).

²⁰ Définis comme : occlusion vasculaire périphérique aiguë, amputation (non traumatique ; non diabétique), occlusion artérielle cérébrale/accident vasculaire cérébral, occlusion veineuse cérébrale, thrombose cutanée, gangrène (non traumatique ; non diabétique), thrombose de la veine hépatique/portale (syndrome de Budd-Chiari), thrombose ou infarctus artériel mésentérique/viscéral, thrombose ou infarctus de la veine mésentérique/viscérale, infarctus du myocarde, embolie pulmonaire, thrombose artérielle rénale, thrombose de la veine rénale, thrombophlébite / thrombose veineuse profonde, accident ischémique transitoire, angine de poitrine instable, autre (à préciser).

les critères d'évaluation secondaires pour lesquels l'erreur de type I de l'étude est contrôlée, est décrit graphiquement dans la Figure 3.

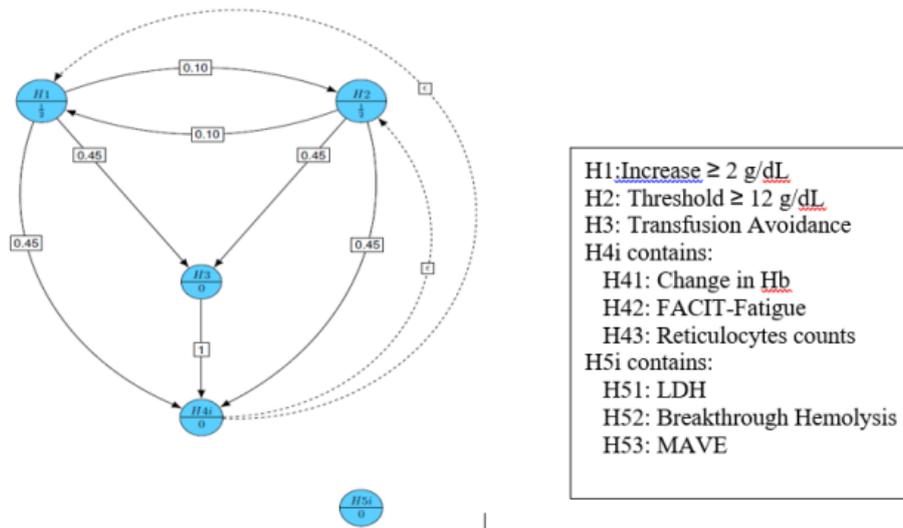


Figure 3 : Représentation graphique de la procédure de tests multiples

La Figure 3 résume les règles de propagation du risque alpha selon les principes décrits dans Bretz et al. (2009, 2011), qui peuvent être résumés comme suit :

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

Populations d'analyse

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

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

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

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

Effectifs

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

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

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

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

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

Tableau 4 : Etude APPLY-PNH (CLNP023C12302), populations d'analyse à la date de clôture des données pour l'analyse finale (gel de base : 06/03/2023)

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

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

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

Tableau 5 : Caractéristiques démographiques des patients à l'inclusion – Population Full Analysis Set (source : rapport d'étude clinique CLNP023C12302)

	Groupe iptacopan (N = 62)	Groupe inhibiteur C5 (N = 35)	Total (N = 97)
Âge			
Moyenne (ET)	51,7 (16,94)	49,8 (16,69)	51,0 (16,79)
Sexe, n (%)			
Masculin	19 (30,6)	11 (31,4)	30 (30,9)
Féminin	43 (69,4)	24 (68,6)	67 (69,1)
Inhibiteur du C5 actuel			
Eculizumab	40 (64,5)	23 (65,7)	63 (64,9)
Ravulizumab	22 (35,5)	12 (34,3)	34 (35,1)
Taux d'hémoglobine à l'inclusion (g/dL)			
Moyenne (ET)	8,93 (0,70)	8,85 (0,89)	8,90 (0,77)
Médiane	8,95	8,95	8,95
Nombre absolu de réticulocytes à l'inclusion (10⁹ cellules/L)			
Moyenne (ET)	193,22 (83,64)	190,59 (80,92)	192,27 (82,25)
Médiane	176	159,60	173,80
Score FACIT-Fatigue à l'inclusion			
Moyenne (ET)	34,7 (9,82)	30,8 (11,45)	33,4 (10,52)
Médiane	34,8	31,5	33
Nombre de patients ayant eu recours à la transfusion dans les 12 mois précédant la première dose de traitement			
n (%)	37 (59,7)	22 (62,9)	59 (60,8)
Nombre de transfusions dans les 24 semaines précédant la première dose de traitement			
Moyenne (ET)	2,0	2,0	2,0
< 2 transfusions, n (%)	38 (61,3)	21 (60)	(60,8)
≥ 2 transfusions, n (%)	24 (38,7)	14 (40)	38 (39,2)
Min – max	1 – 13	1 – 19	1 – 19
Taux de LDH à l'inclusion (U/L)			
Moyenne (ET)	269,1 (70,14)	272,7 (84,80)	270,4 (75,34)
Médiane	267,5	261	263

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

Concernant les caractéristiques de la maladie, la maladie avait été diagnostiquée respectivement depuis en moyenne 11,88 ans et 13,55 ans dans les groupes iptacopan et inhibiteur du complément C5. Les patients avaient un taux d'hémoglobine médian de 8,95 g/dL et un nombre absolu de réticulocytes médian de 173,80 x 10⁹ cellules/L. Le score FACIT-Fatigue à l'inclusion médian était de 33, et 91,8 % des patients avaient un taux de LDH ≤ 1,5 x ULN (7,2 % avaient un taux de LDH > 1,5 x ULN, indiquant un petit nombre de patients présentant une hémolyse intravasculaire résiduelle marquée).

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

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

Concernant les traitements antérieurs :

- avant la randomisation, 64,9 % des patients avaient reçu de l'eculizumab à une dose médiane de 900 mg et 35,1 % avaient reçu du ravulizumab à une dose médiane de 3 300 mg, avec une durée moyenne de traitement de 4 ans.
- la majorité des patients (57,7 %) avait au recours à au moins une transfusion dans les 24 semaines précédant la randomisation et 38 patients (39,2 %) avaient reçu ≥ 2 transfusions.

Traitements reçus

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

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

Sur l'ensemble de l'étude, au moins une interruption de la dose a été rapporté chez 5 patients (5,2%) pour un total de 9 interruptions. Le nombre de jours médian d'interruption était de 1 jour (min-max : 1-6).

3.2.2.1 Résultats de l'analyse principale, population FAS²¹ (gel de base : 26/09/2022)

Résultats sur les co-critères de jugement principaux

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

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

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

Iptacopan a été supérieur aux inhibiteurs du complément C5 (eculizumab ou ravulizumab) sur 5 critères de jugement secondaires mesurés au terme de 24 semaines de traitement, notamment sur l'absence de transfusions, la variation du taux d'hémoglobine, la réduction de la fatigue, la variation

²¹ La population FAS (Full Analysis Set)

moyenne du taux de réticulocytes ainsi que sur le taux annualisé de crises hémolytiques. Aucune différence significative n'a été mise en évidence sur les critères variation moyenne du taux de LDH et pourcentage d'événements indésirables vasculaires majeurs (voir Tableau 6).

Tableau 6 : résultats sur les critères de jugement secondaires hiérarchisés de l'étude APPLY-PNH (CLNP023C12302)

Critère de jugement	iptacopan (N = 62)	inhibiteurs de C5 (N = 35)
Critère n°1 : Pourcentage de patients n'ayant pas reçu de transfusion entre le jour 14 et le jour 168		
N	62	35
n, pourcentage de réponses %	60 (96,4)	14 (26,1)
Différence [IC _{95%}] ; p	70,3 [52,6 ; 84,9] ; p < 0,0001	
Critère n°2 : Variation moyenne du taux d'hémoglobine entre l'inclusion et les jours 126 à 168		
N	62	30
Moyenne ajustée [IC _{95%}] en g/dL	+3,59 [3,32 ; 3,86]	-0,04 [-0,42 ; 0,35]
Différence [IC _{95%}] ; p	+3,63 [3,18 ; 4,08] ; p < 0,0001	
Critère n°3 : Variation moyenne du score FACIT-Fatigue entre l'inclusion et les jours 126 à 168		
n (patients sans données manquantes)	62	31
Moyenne ajustée [IC _{95%}]	8,59 [6,72 ; 10,47]	0,31 [-2,20 ; 2,81]
Différence [IC _{95%}] ; p	8,29 [5,28 ; 11,29] ; p < 0,0001	
Critère n°4 : Variation moyenne du taux de réticulocytes entre l'inclusion et les jours 126 à 168		
n	62	35
Moyenne ajustée [IC _{95%}]	-115,89 [-126,49 ; -105,30]	0,37 [-13,03 ; 13,77]
Différence [IC _{95%}] ; p	-116,26 [-132,17 ; -100,36] ; p < 0,0001	
Critère n°5 : Variation moyenne du taux de LDH entre l'inclusion et les jours 126 à 168		
n	62	35
Moyenne ajustée du ratio [IC _{95%}]	0,96 [0,90 ; 1,03]	0,98 [0,89 ; 1,07]
Ratio des moyennes [IC _{95%}] ; p	0,99 [0,89 ; 1,10] ; p = 0,8345 (NS)	
Critère n°6 : Taux de crises hémolytiques entre le jour 1 et le jour 168²²		
n	62	35
Taux annualisé ajusté [IC _{95%}]	0,07 [0,02 ; 0,31]	0,67 [0,26 ; 1,72]
Ratio des taux [IC _{95%}] ; p	0,10 [0,02 ; 0,61] ; p = 0,01183	
Critère n°7 : Pourcentage d'événements indésirables vasculaires majeurs (MAVE) entre le jour 1 et le jour 168		
n	62	35
Proportion ajustée annuelle [IC _{95%}]	0,03 [0,00 ; 0,25]	0,00 [0,00 ; 0,00]
Ratio des proportions [IC _{95%}] ; p	Non-estimable ; p = 0,31731 (NS)	

²² La crise hémolytique est définie par l'atteinte de critères cliniques (soit une diminution du taux d'hémoglobine ≥ 2 g/dL depuis l'évaluation précédente ou dans les 15 jours, soit par des signes ou symptômes d'hémoglobinurie macroscopique, de crise douloureuse, de dysphagie ou tout autres signes ou symptômes cliniques significatifs liés à l'HPN) et de critères biologiques (LDH $> 1,5$ x la LSN et augmenté par rapport aux 2 évaluations précédentes)

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

A la date de l'analyse finale, 96 patients avaient terminé la 1^{ère} phase de traitement : 61/62 (98,4%) dans le groupe iptacopan et 35/35 (100%) dans le groupe inhibiteur de complément C5). Parmi eux 95 avaient été inclus dans la phase d'extension de 24 semaines dont 94 avaient été au terme de la phase de traitement (dont 60 des 62 patients (96,8%) du groupe iptacopan initialement inclus dans l'étude²³).

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

- variation de l'hémoglobine : +3,35 g/dL (IC_{95%} [3,04 ; 3,67]) depuis l'inclusion et -0,41 g/dL (IC_{95%} [-0,80 ; -0,01]) depuis l'entrée dans la période d'extension ;
- indépendance transfusionnelle²⁴ entre J14 et J336 : 91,9% (n=57/62).

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

3.2.3 Comparaisons indirectes

3.2.3.1 Patients naïfs d'inhibiteur du complément

Afin de comparer FABHALTA (iptacopan) aux inhibiteurs de C5, le laboratoire a présenté les résultats d'une comparaison indirecte des données de l'étude mono-bras APPOINT-PNH (n = 40) aux données individuelles de 85 patients (85/92, 92 %) de la cohorte de « vie réelle » APPEX (47 de la base française et 40 de la base anglaise), en utilisant une méthode de comparaison indirecte par pondération inverse augmentée sur score de propension.

Le score de propension a inclus des variables pronostiques évaluées par une revue systématique de la littérature et par des experts. Ils étaient : les besoins transfusionnels (définis comme le nombre total de concentrés de globules rouges transfusés 24 semaines avant la date de l'index), le taux d'hémoglobine, le nombre de réticulocytes, l'insuffisance médullaire, l'anémie, la neutropénie, et les antécédents de MAVE.

La maladie rénale / DFG_e n'ont pas pu être inclus car ils n'étaient pas disponibles dans les sources de données. Pour leur faible corrélation avec le DFG_e, l'âge et le sexe ont été prises en compte à leur place.

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

- Le groupe contrôle externe a été sélectionné dans des pays différents de ceux de l'essai sans information sur la représentativité des malades dans les registres, suggérant un non-respect de l'hypothèse de positivité ;
- L'utilisation d'un groupe de comparaison externe issu de cohortes/registres soulève des questions sur la qualité des données recueillies, peu détaillées dans le rapport ;
- Les mesures des critères de jugement dans les cohortes/registres ont pu différer de celles de l'essai, source de biais d'estimation ;
- La taille des groupes comparés est faible, source reconnue d'instabilité des estimations ;

²³ Au total 2 arrêts de traitement en raison d'une grossesse, l'un au cours de la 1^{ère} phase de traitement, randomisée et l'autre au cours de la phase d'extension.

²⁴ Définie comme ne recevant pas ou ne remplissant pas les critères pour recevoir une transfusion de globules rouges.

- Le tracé de la distribution du score de propension pour évaluer l'hypothèse de positivité n'a pas été fourni ;
- Tous les facteurs de confusion importants identifiés n'ont pas été pris en compte, notamment celui relatif à la maladie rénale. En outre, aucune analyse de sensibilité quantifiant le biais de confusion résiduel n'a été planifiée ni présentée.

3.2.3.2 Patients non-naïfs d'inhibiteur de complément

Afin de comparer FABHALTA (iptacopan) à ASPAVELI (pegcetacoplan) en matière d'efficacité et de tolérance, le laboratoire a fourni des données issues de comparaisons indirectes.

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

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

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

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

3.3 Qualité de vie

Aucune évaluation de la qualité de vie n'était prévue dans l'étude APPOINT-PNH dont les données d'efficacité et de tolérance sont décrites dans le présent l'avis.

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

3.4 Profil de tolérance

3.4.1 Données issues d'études cliniques

Etude APPLY-PNH

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

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

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

Sur l'ensemble de l'étude (gel de base du 06/03/2023), dans la population « comb. SAF » des patients traités par iptacopan, un EI a été rapporté chez 85 (88,5%) patients. Les EI les plus fréquemment rapportés sur l'ensemble de l'étude étaient similaires à ceux rapportés lors de la période randomisée, avec les infections par le COVID-19 (29% vs. 27,1%), les céphalées (19,4% vs. 14,6%), les diarrhées (16,1% vs. 12,5%), les nasopharyngites (14,5% vs. 12,5%), les nausées (12,9% vs. 11,5%), l'arthralgie (11,3% vs. 7,3%) et les infections des voies urinaires (11,3% vs. 7,3%). L'incidence des EI graves a été de 13,5% et 1 patient a interrompu l'étude suite à un EI. Aucun patient n'a arrêté définitivement l'étude suite à un EI. Aucun décès n'a été rapporté au cours de l'étude.

Evènements indésirables d'intérêt

Hémolyses et événements thrombotiques

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

- Dix patients (16,1%) sous iptacopan avaient rapporté un événement hémolytique ou thromboembolique, et 10 patients (28,6%) dans le groupe anti-C5.

- La différence entre les groupes était principalement portée par la survenue de crises hémolytiques²² (3,2% vs. 17,1%) et d'augmentations des LDH (6,5% versus 8,6%). Deux cas graves d'hémolyse ont été rapportés dans le groupe anti-C5, aucun dans le groupe iptacopan.
- Un cas d'accident ischémique transitoire grave a été identifié dans le groupe iptacopan, aucun dans le groupe anti-C5.

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

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

Hypersensibilité

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

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

Diminution de la numération plaquettaire

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

Etude APPOINT-PNH

A la date du 18/04/2023 (dernière visite du dernier patient), l'ensemble des 40 patients inclus dans l'étude et ayant reçu au moins une dose de traitement ont été suivis sur la période totale de l'étude de 48 semaines.

Sur l'ensemble de l'étude, 31 patients (77,5%) avaient manqué au moins une dose de traitement.

La quasi-totalité des patients (n = 37, 92,5%) ont rapporté un événement indésirable (EI). Les EI les plus fréquemment rapportés (≥ 5%) ont été les céphalées (30%), le COVID-19 (22,5%), l'infection de la voie respiratoire supérieure (17,5%) et la diarrhée (15%).

Un EI grave a été rapporté par 4 patients (10%), ils étaient l'hémolyse aiguë, la douleur thoracique, la pneumonie, la pneumonie bactérienne et le mélanome malin (2,5% chacun).

Aucun décès, arrêt ou interruption de traitement n'a été rapporté sur la période de l'étude.

Les EI d'intérêt particulier étaient les infections causées par des bactéries encapsulées (n = 2, 5%), tous les infections sévères et graves (n = 5, 12,5%), les événements hémolytiques (7,5%) ou

thrombotiques (0%), les effets testiculaires (2,5%), les changements thyroïdiens (2,5%), la diminution des plaquettes et l'hypersensibilité (10%).

3.4.2 Données issues du RCP

Résumé du profil de sécurité Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés 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%).

Tableau récapitulatif des effets indésirables

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

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

Tableau 7 : Effets indésirables

Classe de système d'organes Effet indésirable	Catégorie de fréquence
Infections et infestations	
Infection des voies aériennes supérieures ¹	Très fréquent
Infection des voies urinaires ²	Fréquent
Bronchite ³	Fréquent
Pneumonie bactérienne	Peu fréquent
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Numération plaquettaire diminuée	Fréquent
Affections du système nerveux	
Céphalée ⁴	Très fréquent
Sensation vertigineuse	Fréquent
Affections gastro-intestinales	
Diarrhée	Très fréquent
Douleur abdominale ⁵	Fréquent
Nausées	Fréquent
Affections de la peau et du tissu sous cutané	
Urticaire	Peu fréquent
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	
Arthralgie	Fréquent

¹ Infection des voies aériennes supérieures regroupe les termes préférentiels grippe, rhinopharyngite, pharyngite, rhinite, sinusite et infection des voies aériennes supérieures.

² Infection des voies urinaires regroupe les termes préférentiels infection des voies urinaires et cystite à Escherichia.

³ Bronchite regroupe les termes préférentiels bronchite, bronchite à Haemophilus et bronchite bactérienne.

⁴ Céphalée regroupe les termes préférentiels céphalée et gêne de la tête.

⁵ Douleur abdominale regroupe les termes préférentiels douleur abdominale, douleur abdominale haute, abdomen sensible et gêne abdominale.

→ Description d'effets indésirables sélectionnés

Numération plaquettaire diminuée

Une diminution de la numération plaquettaire a été rapportée chez 12/164 (7%) des patients atteints d'HPN. Parmi eux, 5 patients ont présenté des événements d'intensité légère, 5 des événements d'intensité modérée et 2 des événements d'intensité sévère. Les patients ayant présenté des événements sévères présentaient simultanément des anticorps antiplaquettaires ou une aplasie médullaire idiopathique avec une thrombopénie préexistante. Les événements ont débuté au cours des 2 premiers mois de traitement par l'iptacopan chez 7/12 patients et après une exposition plus longue (111 à 951 jours) chez 5/12 patients. À la date de clôture des données, 7 patients (58%) étaient rétablis ou les événements étaient en cours de résolution et le traitement par l'iptacopan a été poursuivi chez tous les patients.

Infections

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

Augmentations du taux de cholestérol sanguin et de la pression artérielle

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

Diminution de la fréquence cardiaque

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

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir Annexe V.

3.4.3 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

Le résumé des risques du PGR de FABHALTA (iptacopan) (version 1.2, 08/02/2024) est présenté dans le tableau ci-dessous :

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

3.5 Données d'utilisation

Sans objet.

3.6 Modification du parcours de soins

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

Chez les patients qui présentent une hémolyse symptomatique et naïfs de traitement par inhibiteur du complément, on dispose actuellement :

- De la spécialité SOLIRIS (eculizumab), un inhibiteur de C5 pris en charge dans le cadre du droit commun. **SOLIRIS (eculizumab) s'administre à l'hôpital une fois toutes les deux semaines par voie de perfusion intraveineuse,**
- De la spécialité ULTOMIRIS (ravulizumab), un inhibiteur de C5 pris en charge dans le cadre du droit commun, chez les patients qui sont stables sur le plan clinique après un traitement par l'eculizumab pendant au moins les 6 derniers mois. **ULTOMIRIS (ravulizumab) s'administre à l'hôpital une fois toutes les huit semaines par voie de perfusion intraveineuse.**

En cas d'anémie hémolytique persistante sous inhibiteur de C5, on dispose actuellement :

- De la spécialité ASPAVELI (pegcetacoplan)¹⁶, un inhibiteur du C3 pris en charge dans le cadre du droit commun pour le traitement des patients adultes anémiques (uniquement en cas de taux d'Hb < 10,5 g/dl) après un traitement par inhibiteur du complément C5 d'au moins 3 mois. **ASPAVELI (pegcetacoplan) est indiqué en monothérapie et s'administre deux fois par semaine sous forme de perfusion sous-cutanée, ce qui permet une administration à domicile et une auto-administration pour les patients ayant bien toléré le traitement dans les centres de traitement spécialisés. Il est à conserver au réfrigérateur.**

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

3.7 Programme d'études

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

→ **Dans l'indication évaluée : Hémoglobinurie Paroxystique Nocturne**

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
Etude d'extension NCT04747613	Etude d'extension multicentrique évaluant la sécurité et la tolérance à long terme de l'iptacopan (LNP023) chez les patients atteints d'HPN et ayant participé aux études de phase 2 et de phase 3 évaluant l'iptacopan dans l'indication HPN.	En cours Fin étude 2028
APPULSE NCT05630001	Etude clinique multicentrique à bras unique, en ouvert évaluant l'efficacité et la sécurité de l'iptacopan administré par voie orale, deux fois par jour, chez les patients adultes atteints d'HPN avec un taux d'hémoglobine (Hb) ≥ 10 g/dL après un traitement de 6 mois par un inhibiteur du complément C5 et passant à l'iptacopan.	En cours Fin étude Q4 2024
Etude pédiatrique	Etude de phase III multicentrique à bras unique évaluant la pharmacocinétique, la sécurité et la tolérance de l'iptacopan chez les patients pédiatriques atteints d'HPN âgés de 2 à < 18 ans	Démarrage Q2 2025

→ Études en vie réelle

Deux registres recueillent les données de patients HPN. Il s'agit :

- d'un registre français : Registre National des Insuffisances Moelleuses (RIME) intégrant une base de données prospective et rétrospective associée à une collecte d'échantillons biologiques. Ce registre recueille les données de tous les patients atteints de syndromes d'insuffisance médullaire dont l'HPN en France, depuis le diagnostic et tout au long du suivi.
- d'un registre international : Registre de l'International PNH Interest Group (IPIG) en cours de mise en place. Il remplace le registre international déjà existant d'Alexion et vise à suivre le plus grand nombre de patients possible à l'international. Il s'agit d'un registre observationnel, non interventionnel, qui suit des patients de tout âge avec un diagnostic d'HPN ou chez qui un clone HPN a été détecté. Les objectifs de ce registre sont de compiler des données sur l'histoire naturelle de la PNH et d'optimiser la prise de décision clinique grâce à une meilleure compréhension de l'HPN et de ses traitements.

→ Dans d'autres indications

Plusieurs études sont en cours dans la néphropathie à IgA, la néphropathie C3G, le syndrome hémolytique et urémique atypique, la néphropathie à complexe immun, la néphropathie Lupique et dans la vascularite à ANCA.

4. Discussion

Patients naïfs de traitement par inhibiteur du complément

L'évaluation de l'iptacopan chez les patients atteints d'HPN présentant une anémie hémolytique (hémoglobine <10 g/dL et LDH >1,5 LSN) et naïfs de traitement par inhibiteur du complément repose sur l'étude de phase 3 APPOINT-PNH, une étude mono-bras ayant inclus 40 patients adultes dont 70% ayant reçu au moins une transfusion au cours des 6 derniers mois.

Au total, cette étude descriptive suggère une efficacité de FABHALTA (iptacopan) après 24 semaines de traitement, notamment en termes de :

- Proportion de patients avec une amélioration des taux d'hémoglobine d'au moins 2 g/dL en l'absence de recours aux transfusions (critère principal de jugement) : 92,2 % ;
- Indépendance transfusionnelle : 97,6 % ;
- Variation moyenne du taux d'hémoglobine depuis l'inclusion : + 4,3 g/dL ;
- Variation moyenne du taux de LDH depuis l'inclusion : - 83,6%.

Les données disponibles suggèrent un maintien de cette efficacité à 48 semaines.

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

- Les faibles effectifs évalués dans l'étude pivot APPOINT-PNH (n=40). A noter que dans l'étude de phase 3 PNH-301 ayant évalué le ravulizumab (ULTOMIRIS) chez les patients naïfs de traitement par inhibiteur, versus eculizumab, un total de 246 patients avait été randomisés dont 125 dans le groupe ravulizumab.
- La mesure de l'hémoglobine pour le critère principal de jugement, qui pouvait être réalisée à des temps différents selon les patients, à savoir entre la 18^{ème} et la 24^{ème} semaine de traitement.
- L'absence de données robustes permettant d'évaluer l'efficacité et la tolérance d'iptacopan en comparaison aux traitements de référence actuellement pris en charge et recommandés en 1^{ère}

intention chez les patients HPN présentant une anémie hémolytique, à savoir les inhibiteurs de C5 (eculizumab et ravulizumab) :

- On peut tout particulièrement regretter l'absence de comparaison directe à ces traitements alors que celle-ci était réalisable, comme en atteste l'étude PNH-301 ayant évalué le ravulizumab (ULTOMIRIS) qui avait été conduite versus eculizumab.
- La comparaison indirecte versus inhibiteur du complément C5 fournie par le laboratoire est de faible niveau de preuve et ne permet pas de conclusion robuste.
- Une proportion importante de la population étudiée a reçu des agents immunosuppresseurs dont glucocorticoïdes systémiques (27,5 %), ciclosporine (12,5 %) et mycophénolate mofétil (2,5 %). En l'absence de groupe comparateur, l'effet potentiel des médicaments concomitants sur la réponse hématologique ne peut être séparé de l'effet de l'intervention.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, l'impact supplémentaire d'iptacopan sur la morbi-mortalité et la qualité de vie n'est pas démontré par rapport aux inhibiteurs de complément C5 qui sont les traitements de référence chez les patients présentant une anémie hémolytique symptomatique et naïfs de traitement par un inhibiteur du complément.

Patients non naïfs de traitement par inhibiteur du complément

L'évaluation de FABHALTA (iptacopan) chez les patients adultes atteints d'HPN non naïfs de traitement par inhibiteur du complément repose essentiellement sur les résultats de l'étude randomisée de phase III APPLY-PNH, ouverte, contrôlée versus la poursuite d'un inhibiteur du complément C5, ayant inclus des patients adultes présentant une anémie résiduelle (définie dans l'étude comme un taux d'hémoglobine < 10 g/dL) après au moins 6 mois de traitement par un inhibiteur du complément C5 (ravulizumab ou eculizumab).

Les analyses prédéfinies conduites après 24 semaines de traitement et ayant porté sur les 97 patients randomisés (62 patients dans le groupe iptacopan et 35 patients dans le groupe inhibiteur du complément C5) ont démontré un bénéfice de l'iptacopan versus la poursuite de l'inhibiteur du complément C5 en matière de :

- Co-critères de jugement principaux :
 - Proportion de patients ayant obtenu une augmentation du taux d'hémoglobine ≥ 2 g/dL en l'absence de transfusions : 82,3 % dans le groupe iptacopan versus 2,0% dans le groupe inhibiteur du complément C5, soit une différence absolue de 80,3 % (IC_{95%}[71,3 ; 87,6], $p < 0,0001$) ;
 - Proportion de patients ayant atteint un taux d'hémoglobine ≥ 12 g/dL en l'absence de transfusions : 68,8 % versus 1,8 %, soit une différence absolue de 67,0 % (IC_{95%}[56,3 ; 76,9], $p < 0,0001$) ;
- Critères de jugement secondaires avec gestion du risque alpha à 24 semaines :
 - Proportion de patients n'ayant pas eu besoin de transfusion de globules rouges jusqu'à la 24^{ème} semaine de traitement : 96,4 % versus 26,1 %, soit une différence de 70,3% (IC_{95%}[52,6 ; 84,9] ; $p < 0,0001$) ;
 - Variation du taux d'hémoglobine : différence moyenne de +3,63 g/dL (IC_{95%}[3,18 ; 4,08] ; $p < 0,0001$) en faveur de l'iptacopan ;
 - Variation du score FACIT-Fatigue : différence moyenne de +8,29 en faveur de l'iptacopan (IC_{95%}[5,28 ; 11,29] ; $p < 0,0001$) ;
 - Variation du taux de réticulocytes : différence moyenne de $-116,26 \times 10^9$ cellules/L en faveur de l'iptacopan (IC_{95%}[-132,17 ; -100,36] ; $p < 0,0001$).

- Taux annualisé de crises hémolytiques : 0,07 (IC_{95%}[0,02 ; 0,31]) dans le groupe iptacopan versus 0,67 (IC_{95%}[0,26 ; 1,72]), soit un rapport des taux de 0,10 (IC_{95%}[0,02 ; 0,61] ; p = 0,0118).

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

Les EI les plus fréquemment rapportés dans le groupe iptacopan ont été maux de tête (16,1 % vs. 2,9 % sous inhibiteur du complément C5), diarrhées (14,5 % vs. 5,7 %), nasopharyngites (11,3 % vs. 5,7 %), nausées (9,7 % vs. 2,9 %) et arthralgies (8,1 % vs. 2,9 %).

L'incidence des EI graves a été respectivement de 9,7 % et de 14,3 %.

Au cours de la période randomisée de 24 semaines, 10 patients (16,1%) sous iptacopan avaient rapporté un EI de type hémolyse ou thrombose et 10 patients (28,6%) dans le groupe inhibiteur du complément C5. La différence entre les groupes était principalement portée par l'incidence des crises hémolytiques (3,2 % vs. 17,1 %). Deux cas d'hémolyses graves ont été rapportés dans le groupe inhibiteur du complément C5 et aucun cas n'a été rapporté dans le groupe iptacopan.

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

- La mesure des principaux critères de jugement, qui pouvait être réalisée sur un intervalle de temps compris entre la 18^{ème} et la 24^{ème} semaine de traitement et donc à des temps différents selon les patients.
- On ne dispose à ce jour d'aucune donnée comparative robuste versus ASPAVELI (pegcetacoplan), seule spécialité actuellement autorisée et prise en charge en 2^{ème} intention après un traitement par inhibiteur de C5, ce qui ne permet pas de conclure sur l'efficacité et la tolérance relatives de ces deux traitements :
 - A la date de la présente évaluation, l'absence de comparaison directe est néanmoins justifiée du fait de leurs développements concomitants.
 - Les limites méthodologiques de la comparaison indirecte (MAIC) fournie par le laboratoire ne permettent aucune conclusion.

S'agissant en particulier du risque d'hémolyse notamment sévères, au regard du mécanisme d'action de l'iptacopan proche de celui du pegcetacoplan (inhibiteur proximal de la voie du complément), on ne peut à ce jour présumer d'un risque moindre avec l'iptacopan en comparaison au pegcetacoplan.

- Bien que la supériorité de l'iptacopan ait été démontrée en comparaison à la poursuite d'un inhibiteur de C5 sur le taux annualisé de crises hémolytiques, la pertinence clinique de l'effet absolu observé (taux annualisé de 0,07 dans le groupe iptacopan versus 0,67 dans le groupe inhibiteur du C5) semble modeste, d'autant que les antécédents des patients inclus en termes de crises hémolytiques n'étaient pas connus.
- L'absence de données d'efficacité et de tolérance à plus long terme, en particulier de données comparatives (comparaisons conduites à 24 semaines dans APPLY-PNH), s'agissant d'un traitement chronique devant être pris possiblement à vie. Celles-ci seraient nécessaires pour mieux évaluer l'impact de l'iptacopan sur la survenue de crises hémolytiques (possibilité d'une augmentation de la fréquence ou de la sévérité de ces crises sous inhibiteurs proximaux du complément) et sur les complications thrombotiques (l'une des principales causes de décès dans l'HPN).
- On peut s'interroger sur la population incluse, hétérogène au regard de la résistance aux inhibiteurs du complément C5 : certains patients avaient une anémie modérée et près de 40% n'avaient pas été transfusés dans les 12 derniers mois, suggérant que ces patients avaient une efficacité au moins partielle des inhibiteurs du complément C5. De plus, près de 46% (n=16/35) des patients du groupe comparateur étaient traités par eculizumab à une posologie de 900 mg

et le protocole ne permettait pas d'augmentation de dose. On ne peut exclure que certains de ces patients n'étaient pas traités à dose optimale et auraient pu bénéficier d'une augmentation de dose comme recommandé en France dans le PNDS en cas de CH50 > 10 % sans inflammation associée. Ainsi, une surestimation du bénéfice observé ne peut être totalement écartée eu égard aux pratiques françaises.

- Bien qu'une différence statistiquement significative en faveur d'iptacopan ait été montrée sur le score FACIT-fatigue (+8,3 points en moyenne), critère clinique d'intérêt dans l'HPN, aucune conclusion formelle ne peut être tirée en raison du caractère ouvert de l'étude, source majeure de biais pour l'évaluation d'un PRO. Il en est de même pour la qualité de vie, qui de plus a été évaluée à titre exploratoire.
- L'absence d'évaluation dans des situations cliniques autres que l'anémie hémolytique résiduelle après un traitement par inhibiteur du complément C5 d'au moins 6 mois.

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

Bien qu'un impact supplémentaire sur le parcours de soins et la qualité de vie soit attendu versus ASPAVELI (pegcetacoplan) du fait d'une prise en monothérapie par voie orale (1 comprimé deux fois par jour), celui-ci n'est à ce jour pas démontré faute de données.

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

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

5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

- ➔ **Dans le périmètre de remboursement : patients adultes atteints d'HPN avec une anémie hémolytique symptomatique après un traitement par inhibiteur de C5 pendant au moins 6 mois**

Compte-tenu des données cliniques disponibles reposant essentiellement sur l'étude de phase III (APPLY-PNH) conduite chez des patients adultes présentant une anémie hémolytique résiduelle après au moins 6 mois de traitement par un inhibiteur du complément C5, **la Commission considère que FABHALTA (iptacopan) est une nouvelle option thérapeutique de 2^{ème} intention uniquement chez les patients adultes présentant une anémie hémolytique symptomatique persistante après un traitement par inhibiteur de C5 pendant au moins 6 mois.**

Pour rappel, selon recommandations françaises actuelles (PNDS 2023²) **l'efficacité du traitement ne peut être évaluée avant 6 mois.** En cas de persistance d'une anémie hémolytique pendant cette période, une surveillance simple et des transfusions à un seuil adapté à la tolérance clinique du patient sont recommandées. **La persistance d'une anémie hémolytique symptomatique après 6 mois de traitement nécessite de réévaluer le traitement.**

On ne dispose à ce jour d'aucune donnée clinique robuste permettant de préciser la place de l'iptacopan par rapport au pegcetacoplan dans la prise en charge des patients préalablement traités par inhibiteur du C5.

A noter que ces médicaments se distinguent notamment par leurs modalités d'administration : voie orale en 2 prises par jour pour l'iptacopan *versus* voie sous-cutanée en 2 perfusions par semaine pour le pegcetacoplan. Par ailleurs le pegcetacoplan se conserve au réfrigérateur contrairement à l'iptacopan.

En pratique clinique, une vigilance particulière devra être portée au risque de crises hémolytiques sévères sous iptacopan comme sous pegcetacoplan, eu égard à l'expansion du clone HPN plus importante sous inhibiteur proximal que sous inhibiteur du C5 d'après avis d'expert. On ne peut à ce jour présumer d'un moindre risque avec l'iptacopan en comparaison au pegcetacoplan.

Enfin, dans la mesure où FABHALTA (iptacopan) est un inhibiteur du facteur B du complément qui augmente la prédisposition du patient à une infection ou une septicémie à méningocoque du fait de ce mécanisme d'action, la Commission rappelle que sa prescription doit être associée à la vaccination contre le méningocoque par le vaccin tétravalent conjugué ACYW et par le vaccin contre les IIM de séro groupe B, et/ou à une antibioprophylaxie, conformément au RCP en vigueur et sous réserve de l'avis du HCSP.

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et le Plan de Gestion des Risques (PGR) doivent être respectés.

L'utilisation de l'iptacopan chez la femme enceinte ou planifiant une grossesse peut être envisagée si nécessaire, seulement après une évaluation attentive des risques et des bénéfices (cf. RCP).

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

La Commission considère que FABHALTA (iptacopan) n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique chez les patients atteints d'HPN présentant une anémie hémolytique et naïfs d'un traitement par inhibiteur du complément, compte tenu des données disponibles et en l'absence de données comparatives robustes versus le traitement de référence actuellement recommandé (inhibiteur du complément C5) et notamment d'étude de comparaison directe dans un contexte où celle-ci était réalisable. On ne peut à ce jour écarter une perte de chance avec l'iptacopan en comparaison à un inhibiteur de C5 que ce soit en termes d'efficacité ou de tolérance, notamment un risque plus élevé de crises hémolytiques sévères par rapport compte tenu du mécanisme d'action de l'iptacopan (inhibiteur proximal de la voie du complément).

La Commission considère que FABHALTA (iptacopan) n'a également pas de place dans les autres situations cliniques de l'AMM, faute de données cliniques disponibles.

5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu

→ Patients non naïfs de traitement par inhibiteur du complément

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

→ Patients naïfs de traitement par inhibiteur du complément

Sans objet.

5.3 Service Médical Rendu

- L'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN) est une affection rare (maladie orpheline) et grave résultant d'une mutation clonale acquise affectant l'ensemble des lignées hématopoïétiques. La maladie est polymorphe mais se traduit le plus fréquemment (90% des patients) par une hémolyse due à la sensibilité des hématies à l'action hémolytique du complément. Les poussées d'hémolyse avec hémoglobinurie surviennent surtout la nuit, à la faveur de la baisse du pH sanguin. L'évolution de la maladie est variable et engage le pronostic vital par ses complications : événements thromboemboliques (responsables de 40 à 67% des décès), hémorragies, infections, insuffisance rénale et médullaire.
- La spécialité FABHALTA (iptacopan) est un médicament à visée préventive.
- Le rapport efficacité/effets indésirables de FABHALTA (iptacopan) dans le traitement de l'HPN est :
 - Important chez les patients adultes présentant une anémie hémolytique symptomatique après un traitement par inhibiteur C5 pendant au moins 6 mois ;
 - Mal établi chez les patients adultes présentant une anémie hémolytique naïfs de traitement par inhibiteur du complément, en l'absence de données comparatives robustes versus le traitement de référence actuellement recommandé dans cette population (inhibiteur du complément C5), dans un contexte où une étude de comparaison directe était réalisable, ce qui ne permet pas d'écarter une perte de chance pour les patients qui seraient traités par iptacopan plutôt que par inhibiteur du complément C5 ;
 - Non établi dans les autres situations cliniques faute de données cliniques disponibles.
- Il existe actuellement des alternatives thérapeutiques médicamenteuses :
 - ASPAVELI (pegcetacoplan) est une alternative thérapeutique chez les patients adultes présentant une anémie hémolytique persistante après un traitement par inhibiteur de C5 ; la spécialité VOYDEYA (danicopan) est autorisée mais non disponible à ce jour (cf. paragraphe 2.2 de l'avis) ;
 - Les inhibiteurs de C5, SOLIRIS (éculizumab) et ULTOMIRIS (ravulizumab), sont des alternatives thérapeutiques chez les patients présentant une anémie hémolytique et naïfs de traitement par inhibiteur du complément.
- Chez les patients adultes atteints d'HPN présentant une anémie hémolytique, FABHALTA (iptacopan) :
 - Est un traitement de 2^{ème} intention, uniquement chez les patients présentant une anémie hémolytique symptomatique après un traitement par inhibiteur de C5 pendant au moins 6 mois.
 - N'a pas de place dans les autres situations cliniques de l'AMM, notamment chez les patients naïfs de traitement par inhibiteur du complément.

→ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie, qui engage le pronostic vital par ses complications,
- de sa faible prévalence (maladie orpheline),
- du besoin médical partiellement couvert,
- de la réponse partielle au besoin identifié uniquement en cas d'anémie hémolytique résiduelle malgré un traitement par inhibiteur de C5 d'au moins 6 mois, compte tenu :

- d'un impact supplémentaire démontré dans cette population uniquement sur la morbidité et par rapport à la poursuite d'un traitement par inhibiteur du C5, sans démonstration versus ASPAVELI (pegcetacoplan), en notant qu'ils ont bénéficié de développements concomitants,
- de l'impact attendu important sur le parcours de soins de ces patients du fait des modalités d'administration de l'iptacopan (voie orale en 2 prises par jour versus voie SC en 2 perfusions par semaine avec conservation au réfrigérateur pour le pegcetacoplan), bien que celui-ci ne soit pas démontré à ce jour,
- de l'absence de démonstration d'un impact supplémentaire sur la morbi-mortalité et sur la qualité de vie par rapport au traitement de référence actuel par inhibiteur de C5 chez les patients naïfs de traitement par inhibiteur du complément,

FABHALTA (iptacopan) est susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique uniquement chez les patients présentant une anémie hémolytique symptomatique résiduelle après un traitement par un inhibiteur de C5 d'au moins 6 mois.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par FABHALTA 200 mg (iptacopan), gélule, est :

- **important uniquement dans « le traitement des patients adultes atteints d'HPN et présentant une anémie hémolytique symptomatique après un traitement par inhibiteur du complément C5 pendant au moins 6 mois » ;**
- **insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale au regard des alternatives disponibles dans les autres situations de l'AMM.**

La Commission donne un avis :

- **Favorable à l'inscription de FABHALTA 200 mg (iptacopan), gélule, sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités uniquement dans le périmètre retenu et aux posologies de l'AMM.**
- **Défavorable à l'inscription de FABHALTA 200 mg (iptacopan), gélule, sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans les autres situations couvertes par l'indication AMM.**

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

5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte-tenu :

- de la démonstration de la supériorité de l'iptacopan versus la poursuite d'un inhibiteur de C5 (ravulizumab ou eculizumab) après 24 semaines de traitement, en termes d'amélioration du taux d'hémoglobine, de réduction des besoins transfusionnels et de réduction des crises hémolytiques, chez des patients adultes atteints d'HPN présentant une anémie hémolytique résiduelle après au moins 6 mois de traitement par un inhibiteur du complément C5,
- de la pertinence clinique de ces critères d'évaluation et de la quantité d'effet importante observée sur les taux d'hémoglobine et les besoins transfusionnels, qui semble plus modeste sur la réduction des crises hémolytiques (taux annualisé de 0,07 crises versus 0,67) dans un contexte où les antécédents de crises n'étaient pas connus,

et malgré :

- une possible surestimation du bénéfice observé, du fait que l'on ne peut écarter que certains patients dans le groupe contrôle ne recevaient pas un traitement optimisé par inhibiteur du C5 conformément aux pratiques françaises,
- l'absence de données comparatives au-delà de 24 semaines dans un contexte de maladie chronique avec un traitement possiblement à vie, afin de pouvoir évaluer le maintien des bénéfices et le profil de tolérance de l'iptacopan à long terme ainsi que son impact sur la survenue des événements thrombotiques, principale cause de décès des patients,
- l'absence de bénéfice démontré sur la qualité de vie des patients,
- l'absence de données comparatives robustes versus le pegcetacoplan, traitement déjà disponible en 2ème intention après inhibiteur du C5, en particulier l'absence de comparaison directe néanmoins justifiée à la date de la présente évaluation du fait de leurs développements concomitants ; à ce jour, on ne peut notamment pas présumer d'un moindre risque d'hémolyses graves avec l'iptacopan en comparaison au pegcetacoplan au regard de leur mécanisme d'action proche,

la Commission considère que FABHALTA 200 mg (iptacopan), gélule, apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans le traitement des patients adultes atteints d'HPN présentant une anémie hémolytique symptomatique après un traitement par un inhibiteur de C5 pendant au moins 6 mois, au même titre qu'ASPAVELI (pegcetacoplan).

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

5.5 Population cible

La population cible de FABHALTA (iptacopan) correspond aux patients adultes atteints d'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN) présentant une anémie hémolytique symptomatique après un traitement par inhibiteur du complément C5 pendant au moins 6 mois (périmètre retenu au remboursement).

L'HPN est une maladie rare dont la prévalence exacte est mal connue. D'après les données d'Orphanet, elle est estimée à 1/80 000 personnes en France⁷. Après extrapolation à la population française adulte²⁵, environ 680 patients seraient ainsi atteints d'HPN en France et donc susceptibles d'être traités par un inhibiteur du complément C5. A noter que cette estimation est probablement surestimée eu égard aux données de la filière de santé MaRIH (Maladies Rares Immuno-Hématologiques) selon lesquelles 600 cas d'HPN ont été recensés en France ces dernières années²⁶.

Une étude de Debureaux et al.²⁷ rapporte des données épidémiologiques de patients français permettant d'approximer la réponse aux inhibiteurs du complément C5 selon le taux d'hémoglobine et les besoins transfusionnels. D'après cette étude, environ 40 % des patients sous eculizumab auraient toujours besoin de transfusions ponctuelles ou régulières, soit environ 270 patients après extrapolation à la population française adulte. Selon un avis d'expert :

²⁵ D'après l'INSEE, au 1er janvier 2024, la France comptait 54 112 379 personnes environ âgés de 18 ans ou plus

²⁶ [Hémoglobinurie paroxystique nocturne - MaRIH - Filière de santé Maladies Rares Immuno-Hématologiques](#).

²⁷ Debureaux et al. Categorizing hematological response to eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a multicenter real-life study. BMT. 2021 Oct;56(10):2600-2602

- L'ensemble des patients présentant une anémie persistante et dépendants aux transfusions (réponse à l'eculizumab définie comme « mineure ou absente » dans l'étude) serait éligible à un traitement par inhibiteur proximal. Ces patients représentaient 12% des patients traités dans l'étude.
- Parmi les patients présentant une anémie persistante avec un taux d'hémoglobine compris entre 8 et 10 g/dL et nécessitant des transfusions occasionnelles (réponse à l'eculizumab définie comme « partielle » dans l'étude), qui représentaient 27% des patients traités dans l'étude, tous ne seraient pas symptomatiques. Néanmoins, on peut estimer que la présence de symptômes concernerait une majorité de ces patients qui seraient donc éligibles à un traitement par iptacopan.
- Parmi les patients en indépendance transfusionnelle qui ont une anémie persistante mineure définie par un taux d'hémoglobine compris entre 10 et 12 g/dL (réponse à l'eculizumab définie comme « bonne » dans l'étude), seule une faible minorité d'entre eux seraient symptomatiques et potentiellement éligibles à un traitement iptacopan.

Ainsi, la population cible de FABHALTA (iptacopan) est estimée à environ 270 patients.

5.6 Demande de données

Compte tenu des incertitudes actuelles, la Commission souhaite disposer de données complémentaires comparatives aux alternatives disponibles au même stade de la stratégie thérapeutique, à savoir chez des patients adultes avec une anémie hémolytique symptomatique malgré un traitement par inhibiteur de C5, documentant :

- Les conditions d'utilisation :
 - Les caractéristiques des patients traités et de la maladie, incluant les antécédents de traitement liés à l'HPN ;
 - Les modalités de traitement et les traitements concomitants ;
- L'efficacité avec notamment :
 - L'évolution des paramètres liés à l'anémie hémolytique ;
 - Le recours à la transfusion ;
 - Les complications de la maladie, en particulier les complications hémolytiques et thrombotiques ;
 - L'évolution des symptômes liés à l'HPN, dont la fatigue.
- La tolérance avec notamment :
 - Les infections sévères bactériennes (en particulier à germe encapsulé) ;
 - La toxicité hépatique ;
- Les données de suivi des grossesses.

La Commission recommande que le recueil de ces données soit défini en collaboration étroite avec les centres de référence de l'hémoglobinurie paroxystique nocturne.

L'opportunité de recourir à des bases de données existantes pour réaliser une étude comparative, notamment la cohorte RIME (Registre National des Insuffisances Moelleuses) et la Banque Nationale de Données Maladies Rares (BNDMR) devra être investiguée. La Commission attachera de l'importance à l'établissement d'un protocole commun pour les différents traitements disponibles en cas de persistance d'une anémie après un traitement par inhibiteur de C5. En l'absence de randomisation, la Commission préconise la réalisation d'une comparaison selon l'approche de

l'émulation d'un essai cible, afin de contrôler au mieux, de la réalisation du protocole à l'interprétation des résultats, les biais liés à la sélection des patients, à la mesure de l'exposition ou de l'évènement, ou à la présence de facteurs de confusion via l'utilisation de méthodes d'inférence causale. L'interprétation des résultats devra particulièrement prendre en compte le risque de confusion résiduelle, notamment via la réalisation d'analyses de sensibilité appropriées.

Si les études en cours ou prévues, notamment celles demandées par l'Agence Européenne du Médicament ne peuvent répondre à l'ensemble des questions posées par la Commission de la Transparence, une étude spécifique devra être réalisée.

La Commission réévaluera le médicament à la lumière de ces données et de toutes nouvelles données disponibles dans un délai maximal de 5 ans à compter de la date de cet avis.

5.7 Autres recommandations de la Commission

→ Conditionnements

Il n'est pas adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement. La boîte de 56 gélules administré à la posologie de l'AMM couvre 28 jours de traitement.

La Commission recommande une harmonisation de la taille des conditionnements à 30 jours de traitement.

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

Compte tenu des spécificités de la prise en charge de cette pathologie rare, la Commission préconise que les décisions d'instauration et d'arrêt de traitement par iptacopan soient prises après proposition documentée issue d'une réunion de concertation pluridisciplinaire au sein d'un centre de référence ou de compétence dans la prise en charge de l'HPN. Un suivi régulier des patients au sein de l'un de ces centres est indispensable pour s'assurer de l'efficacité du traitement et surveiller sa tolérance, avec une vigilance particulière sur le risque de survenue de crise hémolytique et d'évènement thrombotique