

RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: IPTACOPANUM

INDICAȚIA: pentru tratamentul pacienților adulți cu glomerulopatie indusă de complementul 3 (C3G) în asociere cu un inhibitor al sistemului renină-angiotensină (RAS) sau la pacienți cu intoleranță la inhibitori ai RAS sau pentru care este contraindicat un inhibitor RAS

Data depunerii dosarului

07.04.2025

Număr dosar

23724

PUNCTAJ: 80



1. DATE GENERALE

1.1. DCI: IPTACOPANUM

1.2. DC: FABHALTA 200 mg capsule

1.3. Cod ATC: L04AJ08

1.4. Data eliberării APP: 17.05.2024

1.5. Deținătorul de de APP: Novartis Europharm Limited, Irlanda

1.6. Tip DCI: orfană

1.7. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului pentru FABHALTA:

Forma farmaceutică	capsule
Concentrație	200 mg
Calea de administrare	orală
Marime ambalaj	Cutie cu 28 capsule Cutie cu 56 capsule Ambalaj multiplu x 3 cutii , fiecare conținând 56 capsule

1.8. Prețuri conform adresei de înștiințare emisă de către Ministerului Sănătății nr. 20756/19.08.2024 prețuri avizate în baza notetei nr. AR 13736/14.08.2024, respectiv AR 10026/07.06.2024, pentru FABHALTA 200 mg capsule:

Marime ambalaj	Cutie cu 28 capsule	Cutie cu 56 capsule	Ambalaj cu 3 cutii, fiecare conținând 56 capsule
Concentrație	200 mg	200 mg	200 mg
Prețul cu amănuntul pe ambalaj	84 098,62 lei	168 126,07 lei	504 235,86 lei
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică	3003,52 lei	3002,25 lei	3001,40 lei

1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP FABHALTA 200 mg capsule:

Indicație terapeutică	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului
FABHALTA este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu glomerulopatie indusă de complementul 3 (C3G) în asocieră cu un inhibitor al sistemului renină-angiotensină (RAS) sau la pacienți cu intoleranță la inhibitori ai RAS sau pentru care este contraindicat un inhibitor RAS	Doza recomandată este de 200 mg administrată oral, de două ori pe zi.	C3G este o boală care necesită tratament de lungă durată. Nu se recomandă întreruperea administrării acestui medicament, decât dacă este indicat clinic.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu vârsta de 65 ani și peste.

Insuficiența renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară (rată de filtrare glomerulară estimată [RFG_e] cuprinsă între 60 și <90 ml/min) sau moderată (RFG_e cuprinsă între 30 și <60 ml/min/min). În prezent, nu sunt disponibile date la pacienții cu insuficiență renală severă sau care efectuează dializă și nu se pot face recomandări privind doza.

Insuficiența hepatică

Nu se recomandă utilizarea iptacopan la pacienții cu insuficiență hepatică severă (Child-Pugh clasa C). Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (Child-Pugh clasa A) sau moderată (Child-Pugh clasa B).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea FABHALTA la copii cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

2. GENERALITĂȚI CU PRIVIRE LA GLOMERULOPATIA COMPLEMENTULUI C3(C3G)

Glomerulopatia indusă de complement (C3G) este o boală renală ultra-rară, complexă, o formă de glomerulonefrită primară cronică, în care principalul factor declanșator este reprezentat de dereglarea căii alternative a complementului C3, cu o incidență estimată de 1-2 cazuri la un milion pe an. C3G este o boală cu progresie rapidă și extrem de debilitantă, care poate afecta persoane de toate vârstele, însă de obicei debutează în copilărie și la vârsta adultă și are o vârstă medie de diagnostic la 23 de ani.

Un diagnostic cert de C3G necesită o biopsie renală și interpretarea rezultatelor histologice.

C3G are o prezentare clinică foarte heterogenă și necesită biopsie renală și microscopie cu imunofluorescență pentru stabilirea diagnosticului. C3G este determinată de anomalii genetice la nivelul genelor complementului C3/sau autoanticorpi îndreptați împotriva componentelor complementului. Glomerulopatia complementului 3 (C3G) este caracterizată din punct de vedere histopatologic prin acumularea de C3 în țesutul renal. Această constatare în absența completă sau aproape completă a depozitelor de Ig, la un pacient cu manifestări clinice clasice de glomerulonefrită, reprezintă singurul criteriu de diagnostic.

Cu toate acestea, abordarea diagnostică generală variază și se bazează pe interpretarea cazurilor individuale prin informații colectate despre rezultatele biopsiei renale, evaluări clinice, serologice și genetice. Testele inițiale de laborator implică, de obicei, teste de sânge pentru a măsura nivelurile serice de imunoglobuline și componente ale complementului; nivelurile reduse de C3 și nivelurile normale de C4 ar indica glomerulopatia complementului 3 (C3G). Totuși o proporție relevantă din pacienți cu C3G - aprox 30-50% exprimă niveluri normale de C3 în ser. Pentru a evalua funcția renală se vor măsura nivelul hematuriei, proteinuriei, evaluarea creatininei, testelor RFG_e (ratei de filtrare glomerulară estimată) și UPCR (raportul proteină-creatinină). În C3G, supraactivarea căii alternative a complementului duce la depunerea C3 la

nivel glomerular, declanșând inflamație, leziuni glomerulare și fibroza renală, afectând în principal copiii și adulții tineri la momentul diagnosticului. Simptomele frecvente ale C3G indică scăderea funcției renale și includ hematurie, proteinurie, edem, hipertensiune arterială și oboseală. Persoanele afectate de C3G prezintă, de asemenea, valori anormale de laborator, prezența markerilor complementului în ser, inclusiv o rată de filtrare glomerulară redusă, care sunt semne ale unei funcții renale reduse. Nivelurile serice de C3 sunt adesea scăzute la persoanele cu C3G, din cauza supraactivării sistemului complementului, ceea ce duce la hipocomplementemie.

Aproximativ 50 % dintre persoanele diagnosticate cu C3G progresează spre insuficiență renală care necesită dializă sau transplant renal în termen de 10 ani de la diagnostic. Transplantul renal are un succes limitat, iar recidiva C3G este frecventă, ceea ce poate duce la pierderea alogrefei la aproximativ 50% dintre pacienți.

3. PREVEDERILE AGENȚIEI EUROPENE A MEDICAMENTULUI REFERITOARE LA STATUTUL DE MEDICAMENT ORFAN

Comisia Europeană la data de 28 februarie 2025, prin decizia nr. C(2024)3465 (final), a desemnat ca produs medicamentos orfan de uz uman, produsul medicamentos DCI IPTACOPANUM (DC FABHALTA) pentru tratamentul glomerulopatiei induse de complementul 3 (C3G). Acesta a fost înregistrat ca medicament orfan în registrul comunitar al medicamentelor cu nr. EU/3/18/2104.

4. LOCUL FABHALTA ÎN STRATEGIA TERAPEUTICĂ PENTRU TRATAMENTUL GLOMERULOPATIE INDUSĂ DE COMPLEMENTUL 3

Iptacopan este un inhibitor oral al complementului care vizează Factorul B (FB) pentru a inhiba selectiv calea alternativă. Inhibarea FB pe calea alternativă a cascadei complementului previne activarea convertazei C3 și formarea ulterioară a convertazei C5 pentru a controla atât hemoliza extravasculară mediată de C3 (EVH), cât și hemoliza terminală intravasculară mediată de complement (IVH). Iptacopanul, un inhibitor oral de primă clasă a factorului B, s-a dovedit că îmbunătățește nivelul hemoglobinei la acești pacienți.

În C3G, supraactivarea căii alternative a complementului duce la depunerea C3 la nivel glomerular, declanșând inflamație, leziuni glomerulare și fibroză renală. Iptacopan blochează selectiv supraactivarea căii alternative prin inhibarea activității C3 convertazei, asociată căii alternative, ceea ce duce la scindarea C3 și la reducerea depunerilor de C3 în rinichi.

Eficacitatea și siguranța iptacopan în tratamentul C3G au fost evaluate la un total de 101 pacienți cu C3G dintr-un studiu pivot, de fază III (APPEAR-C3G, la pacienții cu rinichi nativ, N=74) și două studii deschise, de

sustinere (studiul X2202 la pacienții cu rinichi nativ (N=16) și pacienții cu C3G recurentă (N=11) și un studiu de extensie de tip roll-over).

APPEAR-C3G

APPEAR-C3G, un studiu multicentric, randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, a înrolat 74 pacienți adulți cu C3G confirmată prin biopsie, UPCR ≥ 1 g/g și RFG ≥ 30 ml/min/1,73 m².

Pacienții au fost randomizați (1:1) pentru a li se administra oral fie iptacopan 200 mg de două ori pe zi (N=38), fie placebo (N=36), timp de 6 luni, urmat de o perioadă de tratament deschis de 6 luni, în care pacienților li s-a administrat oral iptacopan 200 mg, de două ori pe zi. Toți cei 74 pacienți au încheiat perioada în regim dublu-orb și 73 pacienți au încheiat perioada de tratament deschis cu iptacopan.

Pacienților li s-a administrat o doză maximă stabilă tolerată de un inhibitor al sistemului renin-angiotensină (RAS). Randomizarea a fost stratificată în funcție de administrarea la pacienți de tratament imunosupresor concomitent sau nu (de exemplu, corticosteroizi și/sau micofenolat de mofetil/sodiu [MMF/MPS]). Toate aceste terapii (și anume, inhibitori RAS, corticosteroizi și MMF/MPS) au trebuit să fie administrate în doze stabile cu 90 zile înainte de randomizare și pe tot parcursul studiului.

La momentul inițial, pacienții au avut o vârstă medie (deviația standard [DS]) de 26,1 (10,4) ani (interval 18-52) și de 29,8 (10,8) ani (interval 18-60) în grupurile cu administrare de iptacopan și, respectiv placebo. La momentul diagnosticării cu C3G 40% (grupul cu administrare de iptacopan) și 17% (grupul cu administrare de placebo) dintre pacienți aveau vârsta de <18 ani. Douăzeci și nouă la sută (grupul cu administrare de iptacopan) și 44% (grupul cu administrare de placebo) dintre pacienți au fost femei. Media geometrică a UPCR a fost de 3,33 g/g și 2,58 g/g în grupurile tratate cu iptacopan, respectiv placebo. Panta medie istorică a valorii RFG anterior randomizării a fost de -10,75 față de -7,64 ml/min/1,73 m² pe an în brațele de tratament în care s-a administrat iptacopan și, respectiv placebo. Valoarea medie (DS) a RFG a fost de 89,3 (35,2) ml/min/1,73 m² și 99,2 (26,9) ml/min/1,73 m² în grupurile cu administrare de iptacopan și, respectiv placebo. Subtipurile au fost glomerulonefrita C3 (C3GN) la 68% (grupul cu administrare de iptacopan) și 89% (grupul cu administrare de placebo) dintre pacienți și boala depozitelor dense (DDD) la 23,7% (grupul cu administrare de iptacopan) și 2,8% (grupul cu administrare de placebo) dintre pacienți. O doză stabilă de terapie imunosupresoare cu corticosteroizi și/sau MMF/MPS a fost utilizată la 42% (grupul cu administrare de iptacopan) și 47% (grupul cu administrare de placebo) dintre pacienți.

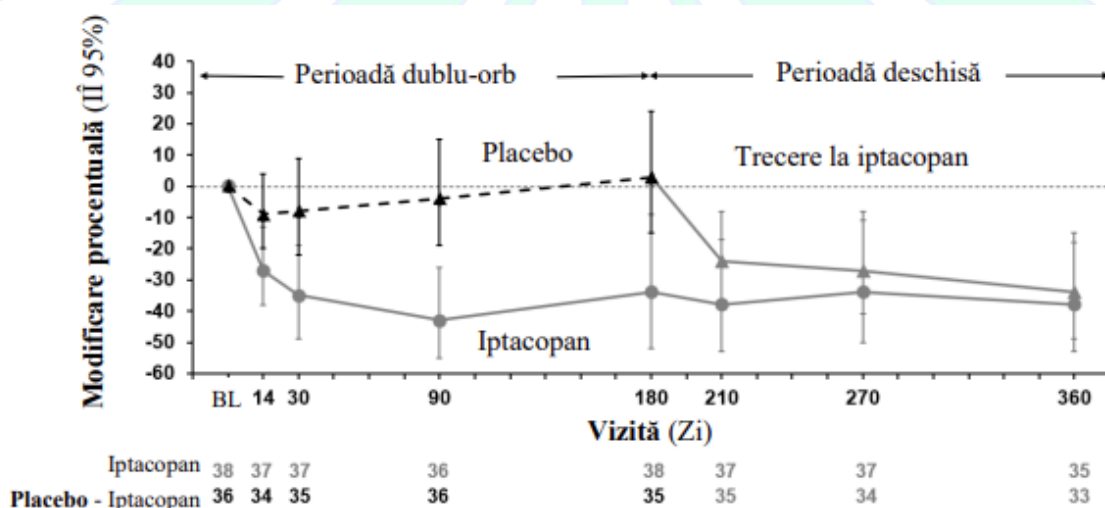
Criteriul final principal de evaluare a eficacității a fost reducerea procentuală a UPCR la 24 ore, comparativ cu valoarea inițială, după 6 luni de tratament.

Iptacopan a fost superior față de placebo, cu o reducere semnificativă statistic de 35,1% (Î 95%, 13,8%, 51,1%, p=0,0014 unidirecțional) a UPCR la 24 ore față de momentul inițial, comparativ cu placebo, după 6 luni de tratament (-30,2% și +7,6% pentru iptacopan, respectiv placebo). Efectul iptacopan asupra UPCR la 24 ore a

fost menținut până la 12 luni (-40,0% față de momentul inițial). Pacienții care au trecut de la placebo la iptacopan în perioada de tratament deschis de 6 luni au prezentat o reducere de 31,0% a UPCR la 24 ore, de la luna 6 la luna 12. Traectoria UPCR din primul jet matinal de urină (FMV - First morning void) este descrisă în Figura 1.

Într-o analiză post-hoc, tratamentul cu iptacopan a redus procentul de pacienți cu proteinurie de rang nefrotic (definită ca UPCR ≥ 3 g/g) de la 55,3% la momentul inițial la 31,6% și 36,8% în lunile 6, respectiv 12. Procentul de pacienți randomizați pentru a li se administra placebo, cu proteinurie de rang nefrotic, a crescut de la 30,6% la momentul inițial la 41,7% în luna 6. După trecerea la tratamentul cu iptacopan, procentul de pacienți nefrotici a scăzut la 27,8% în luna 12.

Figura 1 Modificare procentuală a mediei geometrice față de valoarea inițială a FMV UPCR până la 12 luni (APPEAR-C3G)



Tratamentul cu iptacopan timp de 6 luni a determinat o îmbunătățire numerică de 2,2 ml/min/1,73 m² (Î 95%: -2,7, 7,1, p=0,3241 unidirecțional) a RFG_e față de valoarea inițială, comparativ cu placebo (1,3 și -0,9 ml/min/1,73 m² pentru iptacopan, respectiv placebo). RFG_e a rămas stabilă pe durata celor 12 luni ale studiului în brațul de tratament cu iptacopan (+0,4 ml/min/1,73 m² față de valoarea inițială).

Tratamentul cu iptacopan timp de 6 luni a determinat o diferență medie a depunerilor glomerulare de C3 de -1,9 (Î 95%: -3,3, -0,5; valoarea p nominală unidirecțională p=0,0053) față de valoarea inițială comparativ cu placebo. Modificarea față de valoarea inițială a iptacopanului a fost de -0,78 (Î 95%: -1,81, 0,25) comparativ cu o creștere de 1,09 (Î 95%: 0,11, 2,08) în cazul placebo.

X2202 și studiul de extensie de tip roll-over

Eficacitatea iptacopan la adulții cu C3G a fost susținută de un studiu deschis de fază II, X2202, la pacienții cu C3G la nivelul rinichiului nativ (N=16) și la pacienții cu C3G recurentă post-transplant (N=11) timp de 3 luni.

Diagnosticul de C3G recurentă a impus evaluarea histologică a intensității colorării C3 la nivel glomerular pe o biopsie recentă de rinichi transplantat. Vârsta mediană la momentul inițial a fost 35 ani (interval 18-70), UPCR medie geometrică a fost 0,32 g/g, RFGc medie (DS) a fost de 52,2 (17,29) ml/min/1,73 m² și scorul median al depozitului C3 a fost 3 pe o scară de la 0 la 12 la momentul inițial. Tuturor pacienților le-au fost administrate MMF/MPS și/sau corticosteroizi pe lângă inhibitori de calcineurină.

La pacienții cu rinichi nativ, iptacopan a determinat o reducere semnificativă statistic de 45% (-162,6 g/mol) a UPCR pe 24 ore ($p=0,0003$) la 3 luni. La pacienții cu C3G recurentă, iptacopan a redus semnificativ scorul histologic al depozitelor de C3 cu 2,50 ($p=0,0313$) la 3 luni.

Majoritatea ($n=26$) pacienților din studiu au trecut la un studiu de extensie de tip roll-over în curs de desfășurare pentru a li se administra iptacopan 200 mg de două ori pe zi, timp de până la 39 luni. Valoarea medie a UPCR și RFGc a rămas stabilă pe tot parcursul studiului la cei 16 pacienți cu C3G la nivelul rinichiului nativ. Dintre cei 10 subiecți cu C3G recurentă după transplant, 2 pacienți au abandonat din cauza deteriorării funcției renale. La ceilalți 8 participanți, RFGc și UPCR au rămas în esență constante până la sfârșitul perioadei de observație (până la 48 de luni).

5. PRECIZARI SETS

Reprezentantul autorizației de punere pe piață Novartis Europharm Limited, respectiv Novartis Pharma Services România S.R.L., a solicitat evaluarea dosarului depus pentru medicamentul cu DCI IPTACOPANUM cu DC FABHALTA 200 mg capsule, pentru indicația terapeutică: „tratamentul pacienților adulți cu glomerulopatie indusă de complementul 3 (C3G) în asociere cu un inhibitor al sistemului renină-angiotensină (RAS) sau la pacienți cu intoleranță la inhibitori ai RAS sau pentru care este contraindicat un inhibitor RAS”, conform criteriilor de evaluare prevăzute în anexa nr. 1, tabelul nr. 5 din OMS nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare.

Menționăm faptul că solicitantul a inclus în dosar autorizația de folosire în tratamente de ultimă instanță în România pentru medicamentul evaluat pentru indicația depusă.

6. PUNCTAJ

Criteriu de evaluare	Nr. puncte
1. <i>Tratamentul, prevenirea sau diagnosticarea unor afecțiuni care nu afectează mai mult de 5 din 10.000 de persoane din UE sau care pun în pericol viața, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecțiuni grave și cronice ale organismului. În plus pentru aceste boli nu există nicio metodă satisfăcătoare de diagnosticare, prevenire sau tratament autorizată în UE sau, dacă această metodă există, medicamentul aduce un beneficiu semnificativ celor care suferă de această afecțiune sau DCI-uri noi aprobate pentru medicamentele pentru terapie avansată</i>	70

2. Solicitantul prezintă pentru medicamentul orfan sau pentru medicamentul pentru terapie avansată unul din următoarele documente:

- a) autorizația de studii clinice și raportul intermediar/final care dovedesc derularea pe teritoriul României a unui studiu clinic al medicamentului evaluat pe indicația depusă;
- b) evaluarea EUnetHTA pe indicația depusă;
- c) autorizarea de folosire în tratamente de ultimă instanță în România pentru medicamentul evaluat pentru indicația depusă;
- d) avizul de donație eliberat de ANMDMR și dovada asigurării tratamentului cu medicamentul donat pentru o perioadă de minimum 12 luni, pentru indicația depusă, pentru o proporție de minimum 50% din populația eligibilă pentru tratament, conform RCP.

10

TOTAL PUNCTAJ

80

7. CONCLUZIE

Conform O.M.S. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul **DCI IPTACOPANUM** cu **DC FABHALTA 200 mg capsule** pentru indicația: „tratamentul pacienților adulți cu glomerulopatie indusă de complementul 3 (C3G) în asociere cu un inhibitor al sistemului renină-angiotensină (RAS) sau la pacienți cu intoleranță la inhibitori ai RAS sau pentru care este contraindicat un inhibitor RAS”, întrunește punctajul de includere **necondiționată** în Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate **SUBLISTA C, Secțiunea C2**.

8. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul **DCI IPTACOPANUM** cu **DC FABHALTA 200 mg capsule** pentru indicația: „tratamentul pacienților adulți cu glomerulopatie indusă de complementul 3 (C3G) în asociere cu un inhibitor al sistemului renină-angiotensină (RAS) sau la pacienți cu intoleranță la inhibitori ai RAS sau pentru care este contraindicat un inhibitor RAS”.

REFERINTE BIBLIOGRAFICE

1. European Medicines Agency. Summary of Product Characteristics FABHALTA 200 mg capsule, [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report-post/fabhalta-orphan-maintenance-assessment-report-post-authorisation_en.pdf ;

2. Schena FP, et al. *Int J Med Sci.* 2020;21(2) :525. <https://doi.org/10.3390/ijms21020525> 2 Martin, BS, R. J. H. C3 Glomerulopathy. *GeneRev.* 2007.
3. Schena FP, et al. *Int J Med Sci.* 2020;21(2) :525. <https://doi.org/10.3390/ijms21020525>
4. Smith RJH, et al. *Nat Rev Nephrol.* 2019;15(3):129-43. doi: 10.1038/s41581-018-0107-2 • 5 Caravaca-Fontan F, et al. *Nephron.* 2020;144(6):272-aO;
5. Corvillo F, et al. *Front Immunol.* 2019;10:886. doi: 10.3389/fimmu.2019.00886 7 Ahmad SB, Bombach AS. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2020;27(2):104-10;
6. Mastellos DC, et al. *Trends Immunol.* 2017;38(6) : 394. doi: 10.1016/j.it.2017.03.003
7. Smith, RJH; Appel, GB; Blom. AM et al. C3 glomerulopathy - understanding a rare complement-driven renal disease. *Nat Rev Nephrol.* 2019;15(3):129-143. 10 Martin, BS. R. J. H. C3 Glomerulopathy. *GeneRev.* 2007
8. Medjeral-Thomas, NR; O'Shaughnessy, MM; O'Regan. JA et al. C3 glomerulopathy : clinicopathologic features and predictors of outcome. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014;9(1):46-53
9. FABHALTA: DECIZIE DE PUNERE ÎN APLICARE A COMISIEI din 4.6.2020 privind desemnarea produsului "(4-((2S,4S)-4-etoxi-1-((5-metoxi-7-metil-1H-indol-4-il)metil)piperidin-2-yl)acid benzoic-clorura de hidrogen (1/1))" ca produs medicamentos orfan https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2020/20200604148279/dec_148279_ro.pdf, (accesat ultima dată la dec 2024).
10. ORDIN Nr. 861/2014 "pentru aprobarea criteriilor și metodologiei de evaluare a tehnologiilor medicale, a documentației care trebuie depusă de solicitanți, a instrumentelor metodologice utilizate în procesul de evaluare privind includerea, extinderea indicațiilor, neincluderea sau excluderea medicamentelor în/din Lista cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, precum și a căilor de atac".

Raport finalizat în data de 05.06.2025

Director General DGIF

Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu

Șef Serviciu SETS

Dr. Mihaela Lavinia Popescu