

**VALUTAZIONE DELL'INNOVATIVITA'****CSE, 10-14 novembre 2025****Medicinale: Fabhalta (iptacopan)**

**Nuova Indicazione autorizzata:** FABHALTA è indicato per il trattamento dei pazienti adulti con glomerulopatia da C3 (C3G) in associazione con un inibitore del sistema renina-angiotensina (RAS), oppure in pazienti che sono intolleranti agli inibitori di RAS o per i quali un inibitore di RAS è controindicato (vedere paragrafo 5.1).

| <b>CRITERI PER IL RICONOSCIMENTO DELL'INNOVATIVITÀ TERAPEUTICA</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                              |                                     |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|
| <b>Bisogno Terapeutico</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                              |                                     |
| <b>Massimo</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Assenza di opzioni terapeutiche per la specifica indicazione in grado di modificare la storia naturale della malattia.                                                                                                                                       | <input type="checkbox"/>            |
| <b>Importante</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Presenza di opzione terapeutica per la specifica indicazione in grado di determinare una risposta terapeutica valutata sulla base di esiti clinici non rilevanti o non validati per la patologia in oggetto e/o con un profilo di sicurezza insoddisfacente. | <input type="checkbox"/>            |
| <b>Moderato</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Presenza di opzione terapeutica per la specifica indicazione in grado di determinare una risposta terapeutica limitata valutata sulla base di esiti clinici rilevanti e/o con un profilo di sicurezza incerto o non del tutto soddisfacente.                 | <input checked="" type="checkbox"/> |
| <b>Minore</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Presenza di opzione terapeutica per la specifica indicazione in grado di determinare una risposta terapeutica importante, valutata sulla base di esiti clinici rilevanti, e con un profilo di sicurezza soddisfacente                                        | <input type="checkbox"/>            |
| <b>Assente</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Presenza di opzione terapeutica per la specifica indicazione in grado di modificare la storia naturale della malattia e con un profilo di sicurezza favorevole.                                                                                              | <input type="checkbox"/>            |
| <p><b>Commento:</b></p> <p><i>La glomerulopatia da C3 (C3G) è una malattia renale ultra-rara, a decorso cronico, gravemente invalidante e potenzialmente fatale, che colpisce prevalentemente i giovani adulti, con un'età mediana di esordio di 23 anni. È caratterizzata dall'accumulo anomalo della proteina del complemento C3 nei glomeruli renali, che determina un danno progressivo alla struttura e alla funzionalità del rene.</i></p> <p><i>La patologia ha un decorso progressivo, degenerativo e irreversibile con i pazienti che attraversano le diverse fasi della malattia renale cronica (CKD 1-5), fino a evolvere, in circa il 50% dei casi, verso l'insufficienza renale terminale (ESKD) entro dieci anni dalla diagnosi, con un progressivo peggioramento dei sintomi e un danno renale irreversibile che rende necessarie terapie sostitutive come dialisi e/o trapianto renale.</i></p> <p><i>Le linee guida KDIGO raccomandano che gli individui con C3G ricevano cure di supporto per gestire le complicazioni associate al danno glomerulare, come il controllo dell'edema, la riduzione della proteinuria e la gestione della pressione arteriosa. Questo include l'assunzione degli inibitori del sistema renina-angiotensina-</i></p> |                                                                                                                                                                                                                                                              |                                     |

aldosterone (RAAS), diuretici e modifiche dello stile di vita con una nutrizione ottimale per il controllo dei lipidi. Per la gestione specifica della malattia, KDIGO riconoscendo la scarsità di dati clinici per formulare una solida strategia terapeutica per la C3G, propone le seguenti raccomandazioni: • Micofenolato mofetile (MMF) associato a glucocorticoidi per pazienti con C3G moderata o grave (proteinuria >1 g/giorno con ematuria o declino della funzione renale per ≥6 mesi). • Eculizumab, in caso di fallimento della terapia iniziale, per pazienti con C3G progressiva che non rispondono ad altre opzioni terapeutiche (uso off-label). • Partecipazione a trial clinici per i pazienti refrattari ai trattamenti disponibili

Pertanto, poiché le alternative terapeutiche per la specifica indicazione sono in grado di determinare una risposta terapeutica limitata valutata sulla base di esiti clinici rilevanti, il bisogno terapeutico è da considerarsi MODERATO.

| <b>Vantaggio Terapeutico Aggiunto</b> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                     |
|---------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|
| <b>Massimo</b>                        | Maggiore efficacia statisticamente dimostrata e clinicamente rilevante rispetto alle migliori opzioni terapeutiche disponibili nella medesima indicazione terapeutica autorizzata e rimborsata. Il farmaco è in grado di determinare la guarigione o comunque di modificare significativamente la storia naturale di malattia.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | <input type="checkbox"/>            |
| <b>Importante</b>                     | Maggiore efficacia statisticamente dimostrata su esiti clinicamente rilevanti in termini di capacità di ridurre il rischio di complicazioni letali o potenzialmente letali o migliore rapporto beneficio/rischio rispetto alle opzioni terapeutiche disponibili o capacità di evitare il ricorso a procedure cliniche ad alto rischio. Il farmaco modifica la storia naturale della malattia in una sottopopolazione di pazienti o rappresenta comunque un vantaggio clinicamente rilevante, ad esempio in termini di qualità della vita relativamente alle dimensioni della capacità di movimento e di cura della persona derivante da un prolungamento dell'intervallo libero dalla malattia o da un rallentamento della progressione della malattia. | <input type="checkbox"/>            |
| <b>Moderato</b>                       | Maggiore efficacia statisticamente dimostrata ma di entità moderata o limitata ad alcune sottopopolazioni di pazienti o registrata su esiti surrogati e con effetti limitati sulla qualità della vita. Per condizioni nelle quali sia ammissibile l'assenza di un comparatore, disponibilità di evidenze suggestive di una migliore efficacia clinica e profilo beneficio/rischio più favorevole rispetto ad eventuali opzioni terapeutiche disponibili.                                                                                                                                                                                                                                                                                                | <input checked="" type="checkbox"/> |
| <b>Minore</b>                         | Maggiore efficacia statisticamente dimostrata, sebbene sulla base di dati ancora immaturi o caratterizzati da un periodo di osservazione troppo breve, con una dimensione dell'effetto non clinicamente rilevante oppure registrata esclusivamente attraverso <i>endpoint</i> secondari.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | <input type="checkbox"/>            |
| <b>Assente</b>                        | Nessuna maggiore efficacia statisticamente dimostrata e clinicamente rilevante rispetto ad altre opzioni terapeutiche disponibili nella medesima indicazione terapeutica autorizzata e rimborsata. Il farmaco non è in grado di determinare la guarigione o comunque di modificare significativamente la storia naturale di malattia.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | <input type="checkbox"/>            |
| <b>Non valutabile</b>                 | Le evidenze di efficacia e sicurezza sono inappropriate o insufficienti a dimostrare un vantaggio terapeutico aggiunto rispetto alle alternative terapeutiche disponibili nell'indicazione oggetto di valutazione.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | <input type="checkbox"/>            |

**Commento:**

Lo studio registrativo a supporto di questa indicazione è lo studio APPEAR (CLNP023B12301), studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, a gruppi paralleli, controllato con placebo per valutare l'efficacia e la sicurezza di iptacopan in partecipanti con C3G (Bomback et al 2022). In totale, sono stati arruolati 132 partecipanti provenienti da 19 Paesi, di cui 74 partecipanti (56,1%) hanno completato il periodo di screening e valutazione preliminare e assegnato un trattamento in modo casuale. Lo studio ha raggiunto il suo obiettivo primario dimostrando la superiorità di iptacopan rispetto al placebo nella riduzione della proteinuria. È stata osservata una riduzione relativa ( $p=0.0014$  unilaterale) del 35.1% (IC 95%: 13.8%, 51.1%) della UPCR delle 24h dopo 6 mesi di trattamento con iptacopan rispetto al placebo, in aggiunta alla terapia di fondo ottimizzata che include ACEi/ARBs con o senza CS e/o MPA. La riduzione della UPCR delle 24h con il trattamento a base di iptacopan è stata mantenuta fino al Giorno 360. La proporzione di partecipanti con proteinuria in range nefrosico è diminuita dal 55,3% al basale al 31,6% al Giorno 180 e al 36,8% al Giorno 360 nel gruppo trattato con iptacopan. Nell'analisi di sottogruppo post-hoc si è osservata una maggiore efficacia nei pazienti che non assumevano corticosteroidi e/o micofenolato e nei pazienti con proteinuria nel range nefrosico.

Le variazioni medie corrette rispetto al basale nell'eGFR alla visita al Giorno 180 nel gruppo trattato con iptacopan e nel gruppo trattato con placebo sono state rispettivamente di  $+1,30 \text{ mL/min/1,73m}^2$  (IC al 95%: -2,14, 4,73) e  $-0,86 \text{ mL/min/1,73m}^2$  (IC al 95%: -4,36, 2,64). È stato osservato un'ulteriore miglioramento numerico di  $2,16 \text{ mL/min/1,73m}^2$  (IC al 95%: -2,75, 7,06) nell'eGFR con il trattamento con iptacopan rispetto al placebo a 6 mesi, sebbene questo non abbia raggiunto la significatività statistica ( $p$  unilaterale regolata per molteplicità: 0,3241). Per raggiungere l'endpoint renale composito, i partecipanti dovevano ottenere una riduzione del 50% o superiore nella UPCR delle 24 ore e la stabilizzazione dell'eGFR (diminuzione = 15%). La terapia con iptacopan ha portato a un aumento statisticamente significativo di 7 volte ( $OR=7,15$ ,  $p$  a 1 coda corretto per molteplicità = 0,0166) delle probabilità che i partecipanti raggiungessero l'endpoint renale composito al Giorno 180 rispetto al placebo. La differenza nelle proporzioni marginali dei partecipanti tra il braccio di trattamento con iptacopan e il braccio placebo è stata del 23,3% (IC al 95%: 7,2%, 39,4%). Questi risultati sono stati principalmente influenzati dal componente UPCR delle 24 ore, mentre la maggior parte dei partecipanti ha ottenuto una stabilizzazione dell'eGFR in entrambi i bracci di trattamento. Al Giorno 360, la proporzione di partecipanti (IC al 95%) che ha raggiunto l'endpoint renale composito è stata del 44,1% (28,9%, 59,4%) nel braccio di trattamento con iptacopan e del 24,0% (9,9%, 38,1%) nel braccio placebo dopo l'inizio di iptacopan al Giorno 180. È stata osservata una differenza numerica nel punteggio totale di attività istologica a favore di iptacopan al Giorno 180. Iptacopan ha ridotto il punteggio totale di attività della C3G di una media di -1,95 (IC al 95%: -2,69, -1,20); tuttavia, è stata osservata anche una diminuzione media regolata di -1,11 (IC al 95%: -1,83, -0,39) nel braccio placebo. Il profilo di sicurezza del farmaco è compatibile con quanto precedentemente evidenziato. Il trattamento è associato ad un maggior rischio di infezione.

In considerazione della maggiore efficacia statisticamente dimostrata su esiti surrogati (riduzione della proteinuria e riduzione della deposizione di C3 a livello renale), evidente soprattutto in alcuni sottogruppi di pazienti (pazienti che non assumono immunosoppressori e con proteinuria di maggiore entità), anche a causa di un periodo di osservazione di soli 12 mesi, il vantaggio terapeutico aggiunto è considerato MODERATO.

| Qualità delle Prove                                                                                                                                                                                                                                                                     |                          |             |                                     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|-------------|-------------------------------------|
| Alta                                                                                                                                                                                                                                                                                    | <input type="checkbox"/> | Moderata    | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Bassa                                                                                                                                                                                                                                                                                   | <input type="checkbox"/> | Molto bassa | <input type="checkbox"/>            |
| <b>Commento:</b><br><i>Le evidenze cliniche a supporto derivano da un trial clinico randomizzato con un criterio di downgrading per imprecisione.</i>                                                                                                                                   |                          |             |                                     |
| <b>Giudizio Complessivo sull’Innovatività:</b><br><i>Si ritiene che a Fabhalta possa essere riconosciuta l’innovatività in questa indicazione in considerazione del bisogno terapeutico moderato, del vantaggio terapeutico aggiunto moderato e della qualità delle prove moderata.</i> |                          |             |                                     |

**Domanda:** iptacopan nei pazienti adulti con C3G in combinazione con un inibitore del sistema renina-angiotensina (RAS), oppure in pazienti che sono intolleranti agli inibitori di RAS o per i quali un inibitore di RAS è controindicato

**Setting:** Pazienti con C3G

**Bibliografia:** EPAR/EMA, Studio APPEAR- C3G; NCT04817618 – data cut 06 maggio 2024

| Valutazione della qualità                                                                                                                                                          |                      |                        |                                           |                               |                    |                          | Ne di pazienti                                             |                                                             | Effetto                                                          |                                                                                                          | Qualità dell'evidenza | Importanza |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|------------------------|-------------------------------------------|-------------------------------|--------------------|--------------------------|------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|------------|
| Ne degli studi                                                                                                                                                                     | Disegno dello studio | Rischio di distorsione | Mancanza di riproducibilità dei risultati | Mancanza di generalizzabilità | Imprecisione       | Ulteriori considerazioni | Iptacopan (N=38)                                           | Placebo (N=36)                                              | Relativo (95% CI)                                                | Assoluto (95% CI)                                                                                        |                       |            |
| Variazione percentuale rispetto al basale nel rapporto proteine/creatinina nelle urine (UPCR) delle 24-ore<br>(Analisi ITT; Differenza relativa al basale basata sul modello MMRM) |                      |                        |                                           |                               |                    |                          |                                                            |                                                             |                                                                  |                                                                                                          |                       |            |
| 1                                                                                                                                                                                  | studi randomizzati   | non importante         | non importante                            | non importante                | non importante     | non importante           | - 30.2 %<br>(95% CI: -42.8%; -14.8%)                       | + 7.6 %<br>(95% CI: -11.9%; + 31.2%)                        | -                                                                | Differenza<br>+35.1 %<br>(+13.8%; + 51.1%)<br><br><i>p-value=0.0014</i>                                  | ⊕⊕⊕⊕<br>ALTA          | CRITICO    |
| Variazione rispetto al basale dell'eGFR<br>(Analisi ITT)                                                                                                                           |                      |                        |                                           |                               |                    |                          |                                                            |                                                             |                                                                  |                                                                                                          |                       |            |
| 1                                                                                                                                                                                  | studi randomizzati   | non importante         | non importante                            | non importante                | serio <sup>a</sup> | non importante           | 1.295 ml/min/1.73m <sup>2</sup><br>(95% CI: -2.136, 4.726) | -0.861 ml/min/1.73m <sup>2</sup><br>(95% CI: -4.357, 2.635) | -                                                                | Differenza<br>+ 2.156 ml/min/1.73 m <sup>2</sup><br>(95% CI: -2.749, 7.061)<br><br><i>p-value=0.3241</i> | ⊕⊕⊕⊕ ○<br>MODERATA    | CRITICO    |
| % di pazienti che hanno raggiunto l'endpoint composito renale* (Analisi ITT)                                                                                                       |                      |                        |                                           |                               |                    |                          |                                                            |                                                             |                                                                  |                                                                                                          |                       |            |
| 1                                                                                                                                                                                  | studi randomizzati   | non importante         | non importante                            | non importante                | non importante     | non importante           | 11/38<br>29.0%<br>(95% CI: 14.9%, 43.1%)                   | 2/36<br>5.7%<br>(95%CI: -1.9%, 13.4%)                       | OR=7.145<br>(95% CI: 1.429, 35.723)<br><br><i>p-value=0.0166</i> | Differenza<br>+23.3%<br>(+7.2%; + 39.4%)                                                                 | ⊕⊕⊕⊕<br>ALTA          | CRITICO    |

\* Definito come eGFR stabile (riduzione ≤15% dell'eGFR) o migliorato rispetto al basale e una riduzione ≥50% dell'UPCR nelle 24-ore rispetto al basale in pazienti che non richiedevano l'inizio del trattamento con agenti modificanti il sistema del complemento, o l'inizio/intensificazione della terapia con corticosteroidi, immunosoppressori o sostitutiva renale.

a. Si applica un downgrading in quanto il tempo di osservazione è troppo breve per una valutazione dell'eGFR nella patologia in oggetto.