

Décision n°2023.0469/DC/SEM du 14 décembre 2023 du collège de la Haute Autorité de santé portant refus de la demande d'autorisation d'accès précoce de la spécialité DANICOPAN

Le collège de la Haute Autorité de santé ayant valablement délibéré en sa séance du 14 décembre 2023.

Vu le code de la sécurité sociale, notamment ses articles L. 161-37 et R. 161-78-1 et suivants ;
Vu le code de la santé publique, notamment ses articles L. 5121-12 et R. 5121-68 et suivants ;
Vu le règlement intérieur du collège ;
Vu le règlement intérieur de la commission de la transparence ;
Vu la demande d'autorisation d'accès précoce présentée par le laboratoire ALEXION PHARMA FRANCE pour la spécialité DANICOPAN reçue le 7 juillet 2023 ;
Vu la demande d'autorisation de mise sur le marché déposée par le demandeur ;
Vu l'accusé d'enregistrement de demande complète notifié le 17 juillet 2023 au demandeur ;
Vu les demandes d'informations complémentaires adressées par la HAS les 18 juillet, 4 septembre, 3 et 13 octobre 2023 au demandeur ;
Vu les informations complémentaires reçues les 24 juillet, 17 août, 5 octobre et 5 décembre 2023 ;
Vu l'avis de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) du 5 décembre 2023 ;
Vu l'avis de la commission de la transparence du 6 décembre 2023 ;

DÉCIDE :

Article 1^{er}

La demande d'autorisation d'accès précoce susvisée concerne le médicament DANICOPAN (danicopan), dans l'indication « en association au ravulizumab ou à l'eculizumab, pour le traitement des signes ou symptômes d'hémolyse extravasculaire (HEV) chez les patients adultes atteints d'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN) ».

Le laboratoire ALEXION PHARMA FRANCE a déposé une demande d'autorisation de mise sur le marché dans cette indication.

L'ANSM a conclu que l'efficacité et la sécurité de ce médicament dans l'indication « en association au ravulizumab ou à l'eculizumab pour le traitement des patients adultes atteints d'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN), anémiques (hémoglobine $\leq$ 9,5 g/dL) après un traitement par ravulizumab ou eculizumab pendant au moins 6 mois », étaient fortement présumées.

Néanmoins, la commission de la transparence (CT) a considéré que :

- L'indication retenue par l'ANSM constitue une maladie grave, rare et invalidante, dès lors qu'il s'agit d'une maladie orpheline dont la prévalence est estimée à 1/70 000 habitants en Europe. Les patients atteints d'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN) ont un risque d'évolution clonale médullaire avec une incidence cumulative de leucémies aiguës myéloblastiques et de syndromes myélodysplasiques évaluée à 10% à 15 ans (mais qui peuvent survenir précocement au cours du suivi). L'évolution de la maladie est variable et engage le pronostic vital par ses complications : événements thromboemboliques, infections, insuffisance rénale et

médullaire. L'HPN est associée à des symptômes chroniques pouvant entraîner une perte de qualité de vie, incluant une fatigue chronique accompagnée de céphalées et de dyspnée, des troubles digestifs, et une dysphagie.

- Il existe un traitement approprié, la spécialité ASPAVELI (pegcetacoplan), dans l'indication considérée dans la mesure où cette spécialité, un inhibiteur du C3, est recommandée au même stade de la stratégie thérapeutique (2ème intention après anti-C5 ravulizumab ou eculizumab), et est disponible et prise en charge dans le cadre du droit commun dans une indication couvrant celle revendiquée pour DANICOPAN (danicopan). ASPAVELI (pegcetacoplan) dispose de données d'efficacité et de tolérance satisfaisantes ne suggérant pas de perte de chance pour le patient au regard de l'apport prévisible du danicopan, dans un contexte où l'on ne dispose par ailleurs pas d'étude clinique ayant comparé l'association danicopan/ravulizumab ou eculizumab à la monothérapie par pegcetacoplan ce qui ne permet pas de distinguer ces deux stratégies tant sur l'efficacité que sur la tolérance ou sur la qualité de vie. Les mécanismes d'action du danicopan et du pegcetacoplan étant proches (tous deux des inhibiteurs proximaux de la voie du complément), un éventuel bénéfice du danicopan sur le risque de survenue d'hémolyses sévères par rapport au pegcetacoplan ne peut être présumé.
- La mise en œuvre du traitement peut être différée dans la mesure où il existe un traitement approprié.
- Ce médicament est présumé innovant dans l'indication considérée au regard de la prise en charge de référence des patients lors de la mise en place des études cliniques car il s'agit d'une nouvelle modalité de prise en charge susceptible d'apporter un changement substantiel aux patients par rapport à la prise en charge de référence qui existait alors, avec des données démontrant un bénéfice de l'association danicopan/ravulizumab ou eculizumab versus placebo/ravulizumab ou eculizumab à 12 semaines en matière d'efficacité (notamment sur le taux d'hémoglobine et l'indépendance transfusionnelle) et sur le score FACIT-fatigue, bien qu'il persiste des incertitudes sur la pertinence clinique pour les patients du gain de +6 points observé. Il dispose d'un plan de développement adapté et présente des résultats cliniques étayant la présomption d'un bénéfice pour le patient dans le contexte de la stratégie thérapeutique de référence qui existait lors de la mise en place des études cliniques du danicopan et il participe à couvrir partiellement un besoin médical insuffisamment couvert. Cependant, aucune donnée comparative versus pegcetacoplan n'est disponible.

S'appropriant les motifs de l'avis de la CT, le collège considère par conséquent que les critères énoncés à l'article L. 5121-12 du code de la santé publique ne sont pas remplis.

La demande d'autorisation d'accès précoce est donc refusée.

Article 2

La directrice générale de la Haute Autorité de santé par intérim est chargée de l'exécution de la présente décision qui sera publiée au Bulletin officiel de la Haute Autorité de santé.

Fait le 14 décembre 2023.

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

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

Danicopan

DANICOPAN 50 mg et 100 mg

Comprimés pelliculés

Accès précoce pré-AMM

Adopté par la Commission de la transparence le 6 décembre 2023

- Hémoglobininurie paroxystique nocturne (HPN)
- Adulte
- Secteurs : Ville et Hôpital

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – [Date]

Avis défavorable à l'autorisation d'accès précoce dans l'indication suivante : « Danicopan est indiqué en association au ravulizumab ou à l'eculizumab pour le traitement des patients adultes atteints d'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN), anémiques (hémoglobine $\leq$ 9,5 g/dL) après un traitement par ravulizumab ou eculizumab pendant au moins 6 mois »

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

La spécialité est destinée à traiter une maladie grave, rare et invalidante dès lors qu'il s'agit d'une maladie orpheline dont la prévalence est estimée à 1/70 000 habitants en Europe. Les patients atteints d'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN) ont un risque d'évolution clonale médullaire avec une incidence cumulative de leucémies aiguës myéloblastiques et de syndromes myélodysplasiques évaluée à 10% à 15 ans (mais qui peuvent survenir précocement au cours du suivi). L'évolution de la maladie est variable et engage le pronostic vital par ses complications : événements thromboemboliques, infections, insuffisance rénale et médullaire. L'HPN est associée à des symptômes chroniques pouvant entraîner une perte de qualité de vie, incluant une fatigue chronique accompagnée de céphalées et de dyspnée, des troubles digestifs, et une dysphagie.

Il existe un traitement approprié, la spécialité ASPAVELI (pegcetacoplan), dans l'indication considérée dans la mesure où :

- Cette spécialité, un inhibiteur du C3, est recommandée au même stade de la stratégie thérapeutique (2ème intention après anti-C5 ravulizumab ou eculizumab), et est disponible et prise en charge dans le cadre du droit commun dans une indication couvrant celle revendiquée pour DANICOPAN (danicopan).
- ASPAVELI (pegcetacoplan) dispose de données d'efficacité et de tolérance satisfaisantes ne suggérant pas de perte de chance pour le patient au regard de l'apport prévisible du danicopan, dans un contexte où l'on ne dispose par ailleurs pas d'étude clinique ayant comparé l'association danicopan/ravulizumab ou eculizumab à la monothérapie par pegcetacoplan ce qui ne permet pas de distinguer ces deux stratégies tant sur l'efficacité que sur la tolérance ou sur la qualité de vie. Les mécanismes d'action du danicopan et du pegcetacoplan étant proches (tous deux des inhibiteurs proximaux de la voie du complément), un éventuel bénéfice du danicopan sur le risque de survenue d'hémolyses sévères par rapport au pegcetacoplan ne peut être présumé.

La mise en œuvre du traitement peut être différée dans la mesure où il existe un traitement approprié.

Ce médicament est présumé innovant dans l'indication considérée au regard de la prise en charge de référence des patients lors de la mise en place des études cliniques car :

- Il s'agit d'une nouvelle modalité de prise en charge susceptible d'apporter un changement substantiel aux patients par rapport à la prise en charge de référence qui existait alors, avec des données démontrant un bénéfice de l'association danicopan/ravulizumab ou eculizumab versus placebo/ravulizumab ou eculizumab à 12 semaines en matière d'efficacité (notamment sur le taux d'hémoglobine et l'indépendance transfusionnelle) et sur le score FACIT-fatigue, bien qu'il persiste des incertitudes sur la pertinence clinique pour les patients du gain de +6 points observé ;
- Il dispose d'un plan de développement adapté et présente des résultats cliniques étayant la présomption d'un bénéfice pour le patient dans le contexte de la stratégie thérapeutique de référence qui existait lors de la mise en place des études cliniques du danicopan ;

- Et il participe à couvrir partiellement un besoin médical insuffisamment couvert.

Cependant, aucune donnée comparative versus pegcetacoplan n'est disponible.

Sommaire

1.	Contexte	5
2.	Environnement médical	6
2.1	Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	6
2.2	Prise en charge actuelle	8
2.3	Couverture du besoin médical	10
3.	Synthèse des données	10
3.1	Données disponibles	10
3.2	Synthèse des données d'efficacité : étude pivot ALPHA	11
3.2.1	Méthode	11
3.2.2	Résultats de l'analyse intermédiaire 1 prédéfinie (gel de base : 28/06/2022)	16
3.2.3	Résultats complémentaires	17
3.3	Profil de tolérance	18
3.3.1	Données des études cliniques	18
3.3.2	Données issues du RCP	20
3.4	Données d'utilisation	20
3.5	Modification du parcours de soins	20
3.6	Programme d'études	21
4.	Discussion	21
5.	Conclusions de la Commission de la Transparence :	23
5.1	Maladie grave, rare ou invalidante	24
5.2	Absence de traitement approprié	24
5.3	Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement	24
5.4	Caractère présumé innovant notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent	24
5.5	Recommandations	25
6.	Annexes	25

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Demande d'autorisation d'accès précoce pré-AMM
DCI (code ATC) Présentations concernées	Danicopan (ALXN2040) (ATC non attribué) Danicopan 50 mg comprimés pelliculés – Flacon de 30 comprimés (CIP : en 13) Danicopan 100 mg comprimés pelliculés – Flacon de 60 comprimés (CIP : en 13)
Laboratoire	ALEXION PHARMA France SAS
Indication concernée par l'évaluation	Indication sollicitée par le laboratoire : « Danicopan est indiqué, en association au ravulizumab ou à l'eculizumab, pour le traitement des signes ou symptômes d'hémolyse extravasculaire (HEV) chez les patients adultes atteints d'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN). » L'ANSM atteste de la forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament dans l'indication suivante (date : 05/12/2023) : « Danicopan est indiqué en association au ravulizumab ou à l'eculizumab pour le traitement des patients adultes atteints d'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN), anémiques (hémoglobine $\leq 9,5$ g/dL) après un traitement par ravulizumab ou eculizumab pendant au moins 6 mois ».
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	Danicopan ne bénéficie pas d'une AMM en France dans l'indication faisant l'objet de la demande d'accès précoce. Une demande d'AMM a été déposée auprès de l'EMA le 28/02/2023.
Conditions et statuts	Conditions de prescription et de délivrance – Liste I – Médicament soumis à prescription hospitalière – Prescription réservée aux spécialistes en hématologie ou en médecine interne – Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT) Statuts particuliers – Médicament orphelin EU/3/17/1946 (12/12/2017) – Statut PRIME de l'EMA (2019)
Posologie dans l'indication évaluée	« La dose initiale recommandée est de 150 mg administrée par voie orale trois fois par jour, à environ 8 heures d'intervalle (± 2 heures). En fonction de la réponse clinique, la dose peut être augmentée à 200 mg trois fois par jour. <i>Le danicopan ne doit pas être administré en monothérapie et doit être prescrit en association au ravulizumab ou à l'eculizumab.</i> <i>En cas d'arrêt du traitement par danicopan, la dose doit être réduite progressivement sur une période de 6 jours jusqu'à l'arrêt complet comme suit :</i> – Posologie de 150 mg : 100 mg trois fois par jour pendant 3 jours, puis 50 mg trois fois par jour pendant 3 jours.

	– Posologie de 200 mg : 100 mg trois fois par jour pendant 3 jours, puis 100 mg deux fois par jour pendant 3 jours. Sujets âgés : Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients âgés de 65 ans et plus. Cependant, l'expérience avec danicopan chez les patients âgés de 65 ans et plus est limitée. Insuffisance rénale/Insuffisance hépatique : aucun ajustement de la dose n'est nécessaire. » Pour plus de précision, se référer au PUT-RD et au RCP.
Classe pharmacothérapeutique	La classe pharmacothérapeutique et le code ATC ne sont pas encore attribués.
Mécanisme d'action	Le danicopan se lie de manière réversible au facteur D du complément, et agit comme un inhibiteur sélectif fonctionnel de ce facteur. Il s'agit du premier inhibiteur du facteur D. En inhibant le facteur D, le danicopan bloque l'activation de la voie alterne du complément, permettant d'éviter à la production de nombreux effecteurs, notamment les fragments de C3. L'action inhibitrice du danicopan sur l'activation de la voie alterne limite le dépôt de fragments de C3 sur les érythrocytes HPN ; ce dépôt est une cause majeure de l'hémolyse extravasculaire qui peut devenir cliniquement significative dans un petit sous-groupe de patients atteints d'HPN traités par un inhibiteur de C5. Le maintien de l'inhibition du C5 contrôle les conséquences physiopathologiques potentiellement mortelles de l'activation terminale du complément sous-jacente à l'HPN.
Information au niveau international	À ce jour, dans l'indication concernée par cette demande d'AP, le danicopan n'est autorisé dans aucun pays. Les demandes d'AMM dans l'Union Européenne et aux Etats-Unis sont en cours d'évaluation. Danicopan a reçu la désignation de "Breakthrough Therapy" de la part de la FDA (2019).
Evaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation • Date d'examen : 6 décembre 2023 – Contributions de parties prenantes : Oui (contribution écrite), HPN FRANCE – APLASIE MEDULLAIRE – Expertise externe : Oui

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

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 thromboses¹.

¹ 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.

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 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 en flux à haute sensibilité, technique de référence, d'un déficit en protéines GPI-dépendantes dans le sang (globules rouges, monocytes et granulocytes). La recherche de la mutation PIG-A est sans intérêt car les mutations ne sont ni homogènes ni répétitives^{1,2,3}.

L'HPN peut survenir à tous les âges mais elle touche préférentiellement les adultes jeunes (30 ans de médiane d'âge au diagnostic) avec une discrète prépondérance féminine. Elle est très rare chez l'enfant de moins de 15 ans¹ 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 des patients de même âge et de même sexe.

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) et des signes de dystonie.

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 peripartum, est une situation à haut risque de complications thrombotique ou hémorragique.

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 (inhibiteur du facteur C5 du complément) soit disponible⁷. 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 C5.

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 HPN

² Hémoglobinurie paroxystique nocturne. Orphanet. Mise à jour octobre 2017.

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.

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 qui 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 familiale⁵.

Épidémiologie

L'HPN est une pathologie rare dont la prévalence est estimée à 1/70 000 habitants en Europe **Erreur ! Signet non défini.** L'incidence annuelle de la PNH est estimée à 1 à 10 nouveaux cas pour 1 million d'habitants⁶.

2.2 Prise en charge actuelle

D'après le Protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) de 2023⁷, les inhibiteurs du C5 SOLIRIS (eculizumab) ou ULTOMIRIS (ravulizumab) 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 à la suite de la survenue d'une thrombose)⁷. 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.

⁵ HPN France, 2020

⁶ Stern and Connell: Ravulizumab: a novel C5 inhibitor for the treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (2019).

⁷ 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.

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.

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. 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 C5, est uniquement remboursé chez les adultes ayant un antécédent de transfusions⁸. 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'inscription⁹ ;
- ULTOMIRIS (ravulizumab), un autre inhibiteur du C5, est pris en charge¹⁰ 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.

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/dl¹¹.

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.

⁸ Avis de la commission de la Transparence du 24 octobre 2007 pour l'inscription de SOLIRIS 300 mg. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18580_ULTOMIRIS_PIC_INS_AvisDef_CT18580.pdf

⁹ 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).

¹⁰ Avis de la commission de la Transparence du 16 septembre 2020 pour l'inscription d'ULTOMIRIS 300 mg.

¹¹ Haute Autorité de Santé. Avis 16/02/2022 ASPAVELI (pegcetacoplan). Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19617_ASPAVELI_PIC_INS_AvisDef_CT19617.pdf

Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

L'identification des CCP se fait dans le périmètre de l'évaluation (ie, périmètre défini par l'ANSM) :

« Le Danicopan est indiqué en association au ravulizumab ou à l'eculizumab pour le traitement des patients adultes atteints d'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN), anémiques (hémoglobine $\leq$ 9,5 g/dL) après un traitement par ravulizumab ou eculizumab pendant au moins 6 mois ».

➔ 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 périmètre de l'évaluation

NOM (DCI) Laboratoire	Indication de l'AMM	Date de l'avis	SMR	ASMR
Classe pharmacothérapeutique : anticorps monoclonaux				
ASPAVELI¹² (pegcetacoplan) Sobi (Swedish Orphan Biovitrum)	Traitement de l'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN) chez les patients adultes anémiques après un traitement par un inhibiteur de complément C5 pendant au moins 3 mois	16 février 2022	IMPORTANT , uniquement en cas de taux d'hémoglobine < 10,5 g/dl	ASMR III dans la stratégie de prise en charge

➔ Traitements non-médicamenteux

Sans objet.

2.3 Couverture du besoin médical

En cas de persistance d'une anémie hémolytique sous inhibiteur du complément C5, le besoin médical est actuellement partiellement couvert par ASPAVELI (pegcetacoplan). Il persiste un besoin médical à disposer de médicaments plus efficaces pour prévenir l'hémolyse et diminuer le risque de complications thromboemboliques ainsi que les besoins transfusionnels, mieux tolérés et améliorant le parcours de santé et de vie des patients.

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

L'évaluation de danicopan repose sur les données issues d'une analyse intermédiaire (gel de base du 28/06/2022) de l'étude clinique pivot de phase III ALPHA (NCT04469465) devant inclure 84 patients adultes atteints d'HPN qui présentent anémie (hémoglobine $\leq$ 9,5 g/dL) et avec une numération absolue des réticulocytes $\geq 120 \times 10^9$ cellules/L après un traitement par ravulizumab ou eculizumab d'au moins 6 mois.

Il s'agit d'une étude multicentrique comparative, randomisée, en double aveugle, d'une durée de 24 semaines, dont l'objectif principal était d'évaluer le danicopan vs placebo, en association à un traitement par anti-C5.

¹² ASPAVELI (pegcetacoplan) n'était pas disponible en Europe à la date de réalisation de l'étude ALPHA pour DANICOPAN (date de début d'inclusion de l'étude ALPHA : 06/01/2021).

A noter que les résultats de deux analyses intermédiaires supplémentaires, non prévues au protocole, ont été déposées par le laboratoire (gel de base du 20/09/2022 et du 31/03/2023).

3.2 Synthèse des données d'efficacité : étude pivot ALPHA

3.2.1 Méthode

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase III, comparative, randomisée 2 :1, en double aveugle, dont l'objectif était de démontrer la supériorité de danicopan en association d'un inhibiteur du C5 du complément (eculizumab ou le ravulizumab) par rapport au placebo en association d'un inhibiteur du C5 chez 84 patients adultes atteints d'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN) **qui présentent une « hémolyse extravasculaire (HEV) cliniquement évidente » après au moins 6 mois de traitement par un inhibiteur du C5, avec ou sans antécédent de transfusions.**

Critères de sélection

Les principaux critères d'inclusion étaient :

- Patients ≥ 18 ans ;
- HEV cliniquement évidente, définie par les paramètres biologiques suivants : anémie avec un taux d'hémoglobine $\leq$ à 9,5 g/dl associée à un nombre absolu de réticulocytes $\geq 120 \times 10^9$ cellules/L ;
- Être sous traitement par anti-C5 (eculizumab ou ravulizumab) depuis au moins 6 mois, sans changement de posologie ou de schéma d'administration 24 semaines avant le J1 de l'étude. Les patients récemment passés de l'eculizumab au ravulizumab devaient avoir reçu au moins la dose de charge et 3 doses d'entretien (minimum 24 semaines) de ravulizumab avant le J1 ;
- Numération plaquettaire $\geq 30\,000/\mu\text{L}$ en l'absence de transfusions de plaquettes et valeur absolue de neutrophiles $\geq 500/\mu\text{L}$;
- Avoir eu une vaccination contre les infections à méningocoques dans les 3 ans précédant l'étude.

Ne pouvaient être inclus les patients :

- Ayant reçu une greffe de cellules souches hématopoïétiques ou une transplantation d'organe majeure (cœur, poumon, reins, foie par ex.) ;
- Aplastiques, insuffisants médullaires, ou sous traitement par globuline anti-thymocyte ou autres immunosuppresseurs sauf s'ils étaient stabilisés sous traitement ;
- Avec des ALAT $> 2 \times \text{LSN}$ ($> 3 \times \text{LSN}$ dans le cas de patients présentant une surcharge hépatique en fer documentée, définie par des valeurs de ferritine sérique $\geq 500 \text{ ng/mL}$). L'inclusion de patients présentant une surcharge en fer documentée et un taux d'ALT $> 2 \times \text{ULN}$ se faisait au cas par cas, après discussion préalable avec le moniteur médical.
- Avec une bilirubine directe $> 2 \times \text{LSN}$, à l'exception des cas suivants : patients qui, selon l'investigateur, ont une bilirubine directe $> 2 \times \text{LSN}$ en raison d'une EVH et/ou patients présentant un syndrome de Gilbert documenté.

Déroulement de l'étude

L'étude a débuté le 06/01/2021 (1^{er} patient randomisé) et l'extraction des données pour l'analyse intermédiaire a eu lieu le 18/08/2022 (gel de base le 28/06/2022).

Cette étude a été conduite dans 80 centres et 16 pays (dont 4 centres en France ayant inclus 7 patients).

Elle était constituée de 2 périodes de traitement de 12 semaines. Seule la 1^{ère} période de 12 semaines était conduite en double aveugle et en comparaison au placebo. Durant la 2^{ème} période de traitement, les patients des 2 groupes recevaient tous du danicopan en association à un inhibiteur du C5 (cf. Figure 1 ci-dessous).

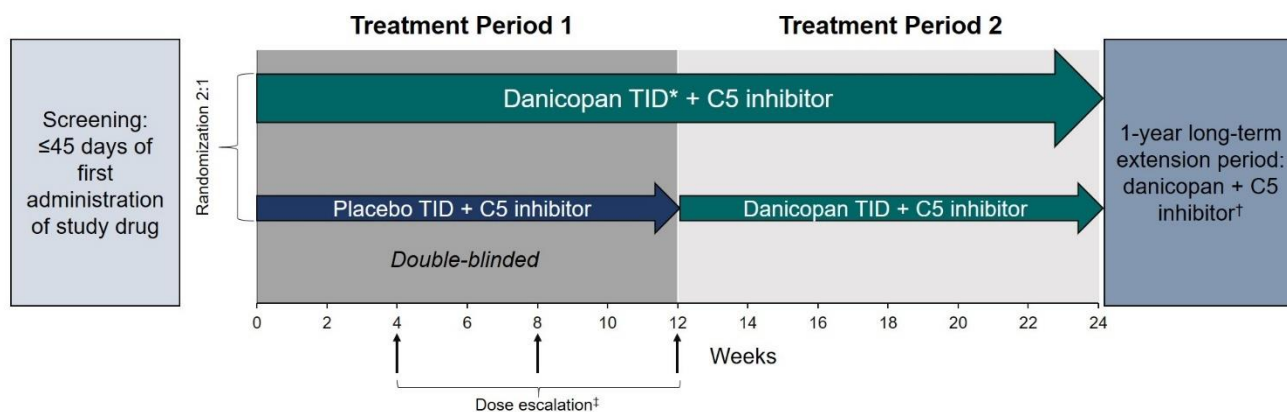


Figure 1 Schéma de l'étude ALPHA

Effectifs

À la date de clôture des données pour l'analyse intermédiaire (gel de base : 28/06/2022), 73 patients ont été randomisés selon un ratio 2 :1 entre le danicopan (n = 49) et le placebo (n = 24) :

- 61 des 73 patients randomisés, soit 72,6% de l'effectif total prévu (n = 84), avaient terminé la 1^{ère} période de traitement de 12 semaines ;
- 48 patients (66% des patients randomisés) avaient terminé la 2^{ème} période de traitement et étaient entrés dans la période d'extension à long terme (LTE).

Au cours de la première période de traitement (TP1), 2 patients (1 du groupe danicopan et 1 du groupe placebo) ont arrêté le traitement en raison d'événements indésirables.

Au cours de la LTE, 4 patients (3 DAN/DAN et 1 PBO/DAN) ont arrêté le traitement : un patient en raison d'événements indésirables (PBO/DAN), un patient en raison d'une faible observance au traitement (DAN/DAN) et deux patients qui ont décidé d'arrêter le traitement (DAN/DAN).

Tableau 2 : Etude ALPHA (ALXN2040-PNH-301) : populations d'analyse à la date de clôture des données intermédiaires (gel de base : 28/06/2022)

	Groupe danicopan (N = 49)	Groupe placebo (N = 24)	Total (N = 73)
Randomisés, n (%)	49 (100)	24 (100)	73 (100)
Population de tolérance, n (%)	49 (100)	24 (100)	73 (100)
Population Interim Efficacy Analysis, n (%)	42 (85,7)	21 (87,5)	63 (86,3)
Population PP, n (%)	42 (85,7)	21 (87,5)	63 (86,3)

Première période de l'étude – 12 semaines (TP1)	DAN	PBO	Total
Terminé, n (%)	41 (83,7)	20 (83,3)	61 (83,6)
En cours, n (%)	7 (14,3)	3 (12,5)	10 (13,7)
Arrêté, n (%)	1 (2,0)	1 (4,2)	2 (2,7)
Deuxième période de l'étude – 24 semaines (TP2)	DAN/DAN	PBO/DAN	Total
Terminé, n (%)	32 (65,3)	16 (66,7)	48 (65,8)
En cours, n (%)	8 (16,3)	4 (16,7)	12 (16,4)
Arrêté, n (%)	1 (2,0)	0	1 (1,4)
Période d'extension (LTE)	DAN/DAN	PBO/DAN	Total
Terminé (année 1), n (%)	1 (2,0)	0	1 (1,4)
En cours, n (%)	29 (59,2)	15 (62,5)	44 (60,3)
Arrêté, n (%)	3 (6,1)	1 (4,2)	4 (5,5)

Abréviations : DAN : Danicopan ; PBO : Placebo

Traitements reçus

A la date de l'A11, 73 patients avaient été randomisés (ratio d'allocation 2 : 1) pour recevoir pendant la 1ère période de traitement de 12 semaines, en association à un inhibiteur de C5 (eculizumab ou le ravulizumab) :

- **Danicopan (n = 49)** : 150 mg par voie orale, 3 fois par jour. Il était possible d'augmenter la dose à 200 mg maximum après 4 semaines de traitement (posologie de l'AMM) ;
- **Placebo (n = 24)** : 150 mg par voie orale, 3 fois par jour.

Lors de la 2^{ème} période de traitement, tous les patients recevaient le danicopan en association à un inhibiteur de C5.

La dose d'inhibiteur C5 ne pouvait pas être augmentée, ni l'intervalle raccourci, au cours de cette étude (à l'exception de la dose de ravulizumab basée sur le poids en fonction des changements de poids). La dose de l'inhibiteur de C5 pouvait être diminuée, avec une ré-augmentation de la dose à la dose précédente si la réduction de la dose n'avait pas été tolérée.

La dose initiale de 150 mg, 3 fois par jour, pouvait être augmentée jusqu'à un maximum de 200 mg, 3 fois par jour, si elle était bien tolérée et que les données de sécurité disponibles étaient satisfaisantes. Le patient pouvait passer à la dose supérieure suivante aux moments suivants :

- À la visite de la semaine 6, si le taux d'Hgb du patient à la semaine 4 n'a pas augmenté de ≥ 2 g/dL par rapport à sa valeur à l'inclusion (jour 1), ou si le patient a reçu une transfusion au cours des 4 semaines précédentes.
- Lors de la visite à la semaine 12, si le taux d'Hgb du patient à la semaine 10 ne s'est pas normalisé à au moins le point médian de la plage normale pour le sexe par rapport à sa valeur à l'inclusion ou si le patient a reçu une transfusion au cours des 4 semaines précédentes.

La randomisation a été stratifiée sur les critères suivants :

- Antécédents transfusionnels (> 2 ou ≤ 2 transfusions dans les 6 mois précédant le dépistage) ;
- Le taux d'hémoglobine ($< 8,5$ g/dL et $\geq 8,5$ g/dL) au dépistage ;
- Origine japonaise (oui/non).

Critère de jugement

Le critère d'évaluation principal était la variation du taux d'hémoglobine à la semaine 12 par rapport à l'inclusion. Les taux d'hémoglobines évalués à la semaine 12 chez les patients transfusés pendant ou après la semaine 8 n'étaient pas utilisés dans l'analyse primaire d'efficacité.

Les critères de jugement secondaires avec contrôle du risque alpha (hiérarchisation) étaient :

- La proportion de patients présentant une augmentation du taux d'hémoglobine de ≥ 2 g/dL à la semaine 12 en l'absence de transfusions ;
- La proportion de patients n'ayant reçu aucune transfusion de globules rouges jusqu'à la 12^{ème} semaine de traitement¹³ ;
- Le changement par rapport à l'inclusion du score FACIT-Fatigue¹⁴ à la semaine 12 ;
- Le changement par rapport à l'inclusion du nombre absolu de réticulocytes à la semaine 12.

Des analyses en sous-groupes du critère d'évaluation principal et des principaux critères d'évaluation secondaires étaient prévues au protocole, notamment basées sur les facteurs de stratification et sur le traitement de fond par inhibiteur de C5 (eculizumab ou ravulizumab).

Méthode d'analyse des résultats

Le protocole prévoyait la réalisation d'une analyse intermédiaire lorsque 75% des patients prévus (soit N = 63 sur les 84 prévus) avaient été randomisés et avaient atteint la fin de la période de traitement de 12 semaines (ayant complété la période ou ayant arrêté).

Si effectuée, le critère d'évaluation principal ainsi que les 4 principaux critères d'évaluation secondaires étaient évalués avec des méthodes de contrôle du risque alpha (seuil de signification sur le critère principal était de 0,018 et sur les critères secondaires clés hiérarchisés de 0,042).

L'objectif de cette analyse intermédiaire était d'évaluer si l'étude pouvait être interrompue prématurément pour des raisons d'efficacité. Elle était considérée comme un succès si les tests étaient statistiquement significatifs pour :

- Le critère principal (évalué à la fois par le test de ré-randomisation et par le test directement à partir du modèle MMRM en utilisant les assignations de traitement réelles), avec un seuil bilatéral de 0,018,
- Les deux premiers critères d'évaluation secondaires clés, à savoir les patients présentant une augmentation d'Hg de 2 g/dL à la semaine 12 en l'absence de transfusion, et les patients n'ayant pas reçu de transfusion pendant cette période, avec un seuil bilatéral de 0,042.

Populations d'analyse

¹³ Pour les besoins de cette analyse, les patients qui devaient recevoir une transfusion conformément au protocole étaient comptabilisés comme ayant reçu une transfusion, qu'une transfusion ait été administrée ou non. Les directives de transfusion de globules rouges (pRBC) spécifiées par le protocole étaient les suivantes :

- Une valeur d'Hgb < 7 g/dL, indépendamment de la présence de signes ou de symptômes cliniques.
- Une valeur d'Hgb < 9 g/dL avec des signes ou des symptômes suffisamment graves pour justifier une transfusion

¹⁴ Le score FACIT-fatigue est un questionnaire de 13 questions qui évalue la fatigue, autodéclarée et son impact sur les activités et les fonctions quotidiennes, associée à l'anémie chez les patients atteints de cancer. Le patient se positionne sur une échelle de type Likert allant de 1 à 4 (1 = tout à fait, 4 = pas du tout), avec un score total sur 52. Plus le score est élevé moins le patient est fatigué.

D'après le protocole initial de l'étude daté du 25/02/2022, une différence de 9 points était attendue et considérée comme une « variation cliniquement pertinente ».

- Population Full Analysis Set (FAS) / Intent-to-treat (ITT) : tous les patients randomisés. Il s'agit de la population primaire pour toutes les analyses d'efficacité.
- Population Interim Efficacy Analysis Set : les 75 % premiers patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement et évalués à S12 (N = 63 sur l'objectif d'inclusion de 84 participants). Aux fins de l'analyse intermédiaire, cette population Interim Efficacy Analysis Set est la population FAS pour l'analyse des critères d'efficacité.
- Population de tolérance (Interim Safety Analysis Set) : tous les patients ayant reçu au moins une dose de traitement à la date de clôture des données intermédiaires (N = 73).
- Population Per Protocol Set (PP Set) : sous-ensemble du FAS, incluant les patients qui ont reçu au moins 80 % des doses de traitement requises pendant la première période de traitement (TP1) et excluant ceux avec des déviations majeures du protocole.

Population de l'étude (Interim Efficacy Analysis Set ; n = 73)

Les principales caractéristiques des patients sont présentées dans le tableau ci-après.

Tableau 3 : Caractéristiques démographiques des patients à l'inclusion – Population de tolérance (source : rapport d'étude clinique ALXN2040-PNH-301)

	Groupe danicopan (N = 49)	Groupe placebo (N = 24)	Total (N = 73)
Âge			
Moyenne (ET)	54,2 (16,49)	54,5 (14,53)	54,3 (15,77)
Sexe, n (%)			
Homme	21 (42,9)	9 (37,5)	30 (41,1)
Femme	28 (57,1)	15 (62,5)	43 (58,9)
Inhibiteur du C5 actuel			
Ravulizumab	27 (64,3)	10 (47,6)	37 (58,7)
Eculizumab	15 (35,7)	11 (52,4)	26 (41,3)
Taux d'hémoglobine à l'inclusion (g/dL)			
Moyenne (ET)	7,66 (0,939)	7,74 (1,035)	7,69 (0,964)
Médiane	7,75	7,80	7,80
Nombre absolu de réticulocytes à l'inclusion (10⁹ cellules/L)			
n	42	20	62
Moyenne (ET)	236,37 (91,381)	240,64 (120,279)	237,75 (100,612)
Score FACIT-Fatigue à l'inclusion			
Moyenne (ET)	33,46 (11,089)	33,86 (10,781)	33,59 (10,902)
Médiane	36,00	37,00	37,00
Nombre de patients ayant eu recours à la transfusion dans les 24 semaines précédant la première dose de traitement			
n (%)	38 (90,5)	17 (81,0)	55 (87,3)
Nombre de transfusions dans les 24 semaines précédant la première dose de traitement			
Moyenne (ET)	2,5 (2,16)	2,6 (2,11)	2,6 (2,12)
Médiane	2,0	3,0	2,0
Taux de LDH à l'inclusion (U/L)			

n	42	20	62
Moyenne (ET)	298,73 (105,707)	278,25 (68,404)	292,12 (95,189)
Médiane	261,00	257,25	261,00

Concernant les caractéristiques démographiques initiales, les patients adultes inclus étaient âgés en médiane de 57,5 ans et 53 ans dans les groupes danicopan et placebo, respectivement. Les femmes représentaient 58,9% de la population incluse.

Concernant les caractéristiques de la maladie, les patients du groupe danicopan étaient plus âgés lors du diagnostic de la HPN (âge médian de 45 ans) que les patients du groupe placebo (âge médiane de 41 ans). Les patients avaient un taux d'hémoglobine médian de 7,8 g/dL et un nombre absolu de réticulocytes médian de 237,75 x 10⁹ cellules/L. Le score FACIT-Fatigue à l'inclusion médian était de 37.

Concernant le traitement en cours par inhibiteur du C5, la durée médiane de traitement était de 4,5 ans, avec une durée plus courte dans le groupe danicopan (4,3 ans) que dans le groupe placebo (5,2 ans). La distribution des thérapies inhibitrices de C5 n'était pas identique entre les deux groupes comparés, avec une proportion de patients traités par ravulizumab plus importante dans le bras danicopan (64,3%) que dans le bras placebo (47,6%).

Concernant les traitements antérieurs, les traitements pour lesquels une différence de plus de 10% entre les groupes comparés a été observée étaient : les anti-dépresseurs (reçus par 4,1% des patients du groupe danicopan contre 16,7% des patients du groupe placebo), les agents antithrombotiques (26,5% versus 16,7%) et les immunosuppresseurs (4,1% versus 20,8%).

La majorité des patients avaient été transfusés dans les 24 semaines précédant la première dose de traitement (90,5% versus 81%), avec un nombre médian plus important de transfusions dans le groupe placebo que dans le groupe danicopan (3 versus 2 transfusions).

3.2.2 Résultats de l'analyse intermédiaire 1 prédéfinie (gel de base : 28/06/2022)

A la date de l'analyse intermédiaire 1 (AI1 - 28/06/2022), la durée moyenne de suivi était de 234,2 (± 135,78) jours. **Ces analyses ont porté sur un total de 63 patients, 42 dans le groupe danicopan et 21 dans le groupe placebo.**

Résultats sur le critère de jugement principal

Lors de **l'analyse intermédiaire prévue au protocole**, le danicopan a démontré sa supériorité par rapport au placebo, en association à un inhibiteur du facteur C5, sur la variation moyenne du taux d'hémoglobine à la semaine 12 par rapport à l'inclusion : **+2,942 g/dL dans le groupe danicopan versus +0,496 g/dL dans le groupe placebo, soit une différence de +2,444 g/dL (IC_{95%} = [1,690 ; 3,199])** (p < 0,0001 selon le modèle à effets mixtes pour mesures répétées (MMRM) et p= 0,0007 selon le test de re-randomisation).

Les résultats des analyses prévues au protocole dans les différents sous-groupes selon les critères de stratification (≤ ou > 2 transfusions dans les 6 mois précédant le dépistage ; taux d'hémoglobine < ou ≥ 8,5 g/dL au dépistage) ont été cohérents avec ceux présentés dans la population globale.

A noter qu'au cours de la période de traitement de 12 semaines, la dose par prise avait été augmentée de 150 mg à 200 mg pour 11 des 49 patients du groupe danicopan (22,4%). Sur l'ensemble de l'étude et à la date du gel de la base de l'AI1, 44 des 69 patients (63,8%) exposés au danicopan dans l'étude

ont eu cette augmentation de dose. A la date du gel de base de l'AI3, 14 des 57 patients ont augmenté la dose pendant la TP1.

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

Les résultats de l'analyse intermédiaire ont montré la supériorité du danicopan par rapport au groupe placebo sur les critères de jugement secondaires hiérarchisés suivants mesurés à 12 semaines de traitement :

- La proportion de patients présentant une augmentation du taux d'hémoglobine de ≥ 2 g/dL en l'absence de transfusions pendant la période de traitement : 59,5 % dans le groupe danicopan vs 0 % dans le groupe placebo ; $\Delta = 46,9\%$ ($IC_{95\%} = [29,16 ; 64,68]$; $p < 0,0001$) ;
- La proportion de patients n'ayant pas eu besoin de transfusions de globules rouges jusqu'à la 12^{ème} semaine de traitement : 83,3% vs 38,1% ; $\Delta = 41,7\%$ ($IC_{95\%} = [22,67 ; 60,77]$; $p < 0,0004$) ;
- La variation par rapport à l'inclusion des scores FACIT-Fatigue : variation moyenne de +7,97 vs +1,85 ; $\Delta = 6,12$ ($IC_{95\%} = [2,33 ; 9,91]$; $p < 0,0021$) ;
- La variation par rapport à l'inclusion du nombre absolu de réticulocytes : variation moyenne de $- 83,8 \times 10^9$ cellules/L vs $3,5 \times 10^9$ cellules/L ; $\Delta = - 87,2 \times 10^9$ cellules/L ($IC_{95\%} = [- 117,7 \times 10^9$ cellules/L ; $- 56,7 \times 10^9$ cellules/L] ; $p < 0,0001$).

Au regard des résultats sur le critère principal et les deux premiers critères secondaires, et conformément au protocole, l'étude a été considérée comme un succès. L'aveugle de l'étude a donc été levée à la suite de cette analyse intermédiaire et les patients du bras placebo ont reçu un traitement par le danicopan.

3.2.3 Résultats complémentaires

Deux analyses intermédiaires supplémentaires exploratoires non prédéfinies ont été présentées par le laboratoire :

- Analyse intermédiaire 2 au gel de base du 20/09/2023, après une durée moyenne de suivi de 274,7 (158,29) jours, qui reprend les données à S24 des 63 premiers inclus ;
- Analyse intermédiaire 3 au gel de base du 31/03/2023, après une durée moyenne de suivi de 426,4 (177,34) jours, qui reprend les données à S12 de 83 des 86 patients inclus (3 exclusions du bras placebo ayant basculé avant S12 vers danicopan).

Les résultats de ces 2 analyses intermédiaires exploratoires sur le critère principal de jugement à S12 ont été similaires à ceux observés lors de la 1^{ère} analyse intermédiaire, avec au moment de la 3^{ème} analyse une variation moyenne du taux d'hémoglobine depuis l'inclusion de +2,81 versus +0,41 g/dL (analyse sur 83 des 86 patients randomisés ayant complété la phase 1 de l'étude correspondant à la population Modified Randomized Set). Compte tenu du caractère exploratoire de ces analyses non prédéfinies, ces résultats sont à interpréter avec prudence.

A la date de la 3^{ème} analyse intermédiaire :

- 86 patients avaient été randomisés entre les groupes danicopan (N = 57) et placebo (N = 29). Au total, 82 participants ont terminé la 1^{ère} phase de traitement (55 dans le groupe danicopan et 27 dans le groupe placebo) et sont entrés dans la 2^{nde} phase.

- Pendant la 1ère phase de traitement, 4 des 86 participants randomisés (2 dans le groupe danicopan et 2 dans le groupe placebo) ont interrompu le traitement, dont 3 (2 dans le groupe danicopan et 1 dans le groupe placebo) en raison d'événements indésirables,
- 59 des 84 (70,2%) participants exposés au danicopan au cours de la phase 1 ou 2 de traitement ont été soumis à une augmentation de dose jusqu'à 200 mg trois fois par jour, selon le jugement de l'investigateur. Le taux moyen d'hémoglobine au moment de l'augmentation de la dose chez 57 des 59 participants ayant bénéficié de cette augmentation était de 10,16 g/dl.

Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans l'étude ALPHA dans des analyses exploratoires à l'aide de 4 questionnaires : EQ-5D-3L, EORTC QLQ-C30, WPAI:ANS et HRU. Néanmoins, compte tenu du caractère exploratoire de ces analyses, aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats.

3.3 Profil de tolérance

3.3.1 Données des études cliniques

Profil général

Dans la population SAF de l'étude ALPHA, à la date du gel de la base pour la 3^{ème} analyse intermédiaire (3^{ème} AI, gel de base du 31/03/2023), 84 patients avaient été exposés au danicopan avec une durée d'exposition médiane de 427,5 jours (min – max : 44,0 - 769,0).

Lors de la période 1 comparative de 12 semaines (3^{ème} analyse intermédiaire au 31/03/2023) :

- Un total de 141 effets indésirables (EI) a été rapporté dans le bras danicopan chez 75,4% (n = 43/57) des patients contre 77 EI dans le bras placebo chez 62,1% (n = 18/29) des patients. L'incidence des EI est apparue proche quelle que soit la posologie reçue : 92,3 % sous danicopan 100 mg tid, 76,8 % sous danicopan 150 mg tid et 92,5 % sous danicopan 200 mg tid.
- Selon la classification MedDRA, les EI les plus fréquemment rapportés dans le bras danicopan ont été les céphalées (10,5 %), nausées (8,8 %), diarrhées et arthralgies (7,0 % chacun).
- L'incidence des EI graves (EIG) a été respectivement de 5,3% (n = 3/57) versus 6,9% (n = 2/29).
- Au moins un EI a conduit à l'arrêt du traitement pour 3 patients du groupe danicopan (5,3% ; n = 3/57) et 1 du groupe placebo (3,4% ; n = 1/29). Pour 1 patient sous danicopan, il s'agissait de deux EIG (augmentation de la bilirubine sanguine et pancréatite) qui ont été considérés comme liés au danicopan. Pour les 3 autres patients, il s'agissait d'un EI en lien avec des troubles des enzymes hépatiques.
- 21,1 % des patients du groupe danicopan et 27,6 % de ceux du groupe placebo ont rapporté au moins un EI considéré par l'investigateur comme lié au traitement. Les plus fréquemment rapportés dans le groupe danicopan (> 3 %) ont été les nausées (7,0 %), la pyrexie, l'augmentation des taux d'ALAT et d'ASAT et les céphalées (3,5 % chacun).

Sur l'ensemble de l'étude, un total de 644 EI a été rapporté chez 80 (95,2%) patients randomisés. L'incidence des EI graves a été de 20,2% et 6% des patients ont arrêté l'étude suite à un EI. Aucun décès et aucune infection à méningocoques n'avaient été rapportés au cours de l'étude.

Evénements indésirables d'intérêt

Anomalies des enzymes hépatiques

Au cours de la 1^{ère} période de traitement de 12 semaines (gel de base du 31/03/2023 - 3^{ème} AI) :

- L'incidence des EI de type anomalie hépatique a été plus élevée dans le groupe danicopan (14,0%; n = 8/57) que dans le groupe placebo (10,3%).
- Les augmentations de l'alanine aminotransférase (ALAT) > 3 × limite normale supérieure (LNS) ont été plus fréquentes dans le groupe danicopan (14,0%; n = 8/57) que dans le groupe placebo (3,4 %; n = 1/29). Dans le groupe danicopan, il s'agissait d'augmentations > 3 × LSN et ≤ 5 × LNS chez 8,8% des patients et > 5 × LNS et < 10 LNS chez 5,3% des patients,
- Tous les patients étaient asymptomatiques et toutes les augmentations ont été transitoires.

Sur l'ensemble de l'étude :

- Un total de 13 patients traités par danicopan (22,8% ; n=13/57) ont présenté un taux d'ALAT > 3 × LSN , aucune élévation de l'ALAT n'étant supérieure à 10 x LSN.
- Les EI associés à des élévations des enzymes hépatiques ont été observés chez 30,8 %, 12,6 % et 7,5 % des participants sous danicopan 100 mg tid, 150 mg tid et 200 mg tid, respectivement.

Il n'a pas été rapporté de cas de lésions hépatiques graves, d'hépatite fulminante ou d'insuffisance hépatique selon les critères de Hy's Law dans le programme clinique du danicopan.

Hémolyses

Au gel de base du 28/06/2022 (AI1 prédéfinie), 2 patients sous danicopan (en association au ravulizumab) avaient rapporté un EI de type hémolyse, non grave, au cours de la période de traitement en double aveugle de 12 semaines. Aucun cas n'a été rapporté dans le groupe placebo. Aucun n'a conduit à l'arrêt du traitement.

Au gel de base du 31/03/2023 (AI3 exploratoire) :

- Aucun nouveau cas n'a été rapporté au cours des 12 premières semaines ;
- Sur l'ensemble de l'étude, 14 EI d'hémolyse (8 « hémolyses » et 6 « crises hémolytiques ») ont été rapportés chez 10 patients exposés au danicopan : dans 2 cas, il s'agissait de patients sous eculizumab et dans 8 cas de patients sous ravulizumab.
 - Dont 2/14 EI considérés comme graves (n=2/84 patients ; 2,4%),
 - Dont 5/14 EI grade 3 (n=3/84 patients ; 3,6%).

Tous les évènements ont été résolus et aucun n'a conduit à l'arrêt du traitement. Un évènement était associé à un taux de LDH de 2,2 x LSN, ce participant a également présenté des évènements concomitants de pyrexie et de COVID 19. Les autres évènements présentaient des taux de LDH < 2,0 x ULN.

Evénements thrombotiques

Au gel de base du 31/03/2023, aucun événement de thrombose n'avait été rapporté durant de la période de traitement initiale de 12 semaines, que ce soit dans le groupe danicopan ou dans le groupe placebo. Parmi tous les participants exposés au danicopan sur la totalité de l'étude, un cas de thrombose veineuse profonde du membre inférieur gauche non grave de grade 2 a été rapporté à J498,

résolu sans modification du traitement par danicopan, qui a été évalué par l'investigateur comme non lié au danicopan.

3.3.2 Données issues du RCP

Les effets indésirables observés avec le danicopan sont présentés dans le tableau 1 par classe de systèmes d'organes et terme préférentiel selon la convention de fréquence MedDRA : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) et peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Tableau 1 : Tableau des effets indésirables rapportés dans les études cliniques

Classe de système d'organes MedDRA	Très fréquent ($\geq 1/10$)	Fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)
Investigations	Augmentation des enzymes hépatiques ^a		
Affections du système nerveux	Céphalées		

^a Le terme « augmentation des enzymes hépatiques » inclut les termes préférentiels : augmentation de l'alanine aminotransférase, fonction hépatique anormale, augmentation des enzymes hépatiques et augmentation des transaminases.

3.4 Données d'utilisation

Sans objet.

3.5 Modification du parcours de soins

Le danicopan s'administre **par voie orale, à raison 150 mg à 200 mg, 3 fois par jour**, à environ 8 heures d'intervalle (± 2 heures) :

- **La mise à disposition d'un dosage 150 mg n'est pas prévue**, cette demande d'AP concerne uniquement les dosages de 50 mg et 100 mg du danicopan.
- En cas d'accès précoce octroyé, le laboratoire mettra à disposition un dosage de 50 mg dans un premier temps. **Selon la posologie prescrite, les patients seront amenés à prendre 9 à 12 comprimés de 50 mg par jour, puis 6 comprimés par jour une fois le comprimé dosé à 100 mg mis à disposition.** A noter que dans l'étude ALPHA et selon les données recueillies au moment de l'AI3, la posologie a été augmentée à 200 mg x3/jour pour 70,2% des 84 participants exposés au danicopan au cours de la phase 1 ou 2 de traitement (22% des patients à 12 semaines de traitement au moment de l'AI1).
- Pour rappel, **ce traitement est indiqué exclusivement en association à SOLIRIS (eculizumab) ou ULTOMIRIS (ravulizumab) qui sont deux traitements qui s'administrent en perfusion intraveineuse dans le cadre d'une hospitalisation¹⁵**, toutes les 2 semaines pour l'eculizumab (durée de 25 à 45 minutes) et toutes les 2 mois pour le ravulizumab (durée

¹⁵ A noter qu'une forme sous-cutanée d'ULTOMIRIS (ravulizumab) permettant une auto-administration à domicile a obtenu une AMM en mai 2023 dans l'HPN et le SHUa mais n'est à ce jour pas disponible en France (inscription non sollicitée).

minimale de 1,7 à 2,7 heure(s)). Dans certains cas il peut être envisagé une administration à domicile dans le cadre d'une hospitalisation à domicile (HAD).

Au même stade de la stratégie thérapeutique (en 2^{ème} intention, en cas d'anémie persistante sous anti-C5), on dispose actuellement d'ASPAVELI (pegcetacoplan)¹⁰, un inhibiteur du C3 pris en charge 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.

3.6 Programme d'études

➔ Dans l'indication évaluée

Sans objet.

4. Discussion

Au total, l'évaluation de DANICOPAN (ALXN2040) repose essentiellement **sur les résultats intermédiaires d'une étude randomisée de phase 3 (ALPHA), contrôlée versus placebo**, en double aveugle, ayant inclus des patients adultes atteints d'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN) qui présentaient une hémolyse extravasculaire « cliniquement évidente » (définie dans l'étude comme une anémie avec un taux d'hémoglobine $\leq 9,5$ g/dl ainsi qu'un nombre absolu de réticulocytes $\geq 120 \times 10^9$ cellules/L) après au moins 6 mois de traitement par un inhibiteur du facteur C5 (ravulizumab ou eculizumab).

Sur les données de l'analyse intermédiaire planifiée ayant porté sur 63 patients avec une visite à S12 (42 dans le groupe danicopan et 21 dans le groupe placebo), cette étude montre un bénéfice du danicopan en add-on d'un inhibiteur du C5 (ravulizumab ou eculizumab) versus la poursuite de l'inhibiteur du C5 seul en matière de :

- Variation du taux d'hémoglobine à 12 semaines, avec une différence moyenne de +2,44 g/dl en faveur du danicopan (critère de jugement principal), qui peut être considérée comme cliniquement pertinente.
- Proportion de patients avec une augmentation du taux d'hémoglobine de ≥ 2 g/dL en l'absence de transfusions : 59,5 % dans le groupe danicopan vs 0 % dans le groupe placebo, soit une différence ajustée de 46,9% (IC_{95%} = [29,16 ; 64,68] ; $p < 0,0001$) ;
- Proportion de patients n'ayant pas eu besoin de transfusion de globules rouges jusqu'à la 12^{ème} semaine de traitement : 83,3% versus 38,1%, soit une différence ajustée de 41,7% (IC_{95%} = [22,67 ; 60,77] ; $p < 0,0004$) ;
- Variation à 12 semaines du score FACIT-Fatigue, avec une différence de +6,12 en faveur du danicopan (IC_{95%} = [2,33 ; 9,91] ; $p < 0,0021$) ;
- Variation à 12 semaines du nombre absolu de réticulocytes, avec une différence de $- 87,2 \times 10^9$ cellules/L en faveur du danicopan (IC_{95%} = [$- 117,7 \times 10^9$ cellules/L ; $- 56,7 \times 10^9$ cellules/L] ; $p < 0,0001$).

Au cours de cette période d'évaluation de 12 semaines, la dose a été augmentée de 150 mg à 200 mg trois fois par jour pour 21,4 % des patients sous danicopan (n=9/42 ; analyse intermédiaire 1).

Au moment de la 3ème analyse intermédiaire et sur la durée totale de l'étude, cette augmentation concernait 70,2% (n=59/84) des patients avec un taux moyen d'hémoglobine au moment de l'augmentation de la dose de 10,16 g/dl.

Au regard des résultats lors de cette analyse intermédiaire prédéfinie, et conformément au protocole, l'étude a été considérée comme un succès et l'aveugle a été levé (les patients du bras placebo sont passés à un traitement par le danicopan).

Les effets indésirables les plus fréquents ($\geq 10\%$) dans le groupe danicopan ont été les augmentations des enzymes hépatiques et les céphalées.

Lors de l'analyse intermédiaire 3 exploratoire (durée moyenne de suivi de 426,4 jours), il a notamment été observé au cours de la phase de traitement comparative de 12 semaines :

- Deux patients sous danicopan (en association au ravulizumab) ayant rapporté un EI de type hémolyse, non grave, aucun dans le groupe placebo. Sur l'ensemble de l'étude, 14 EI d'hémolyse (8 « hémolyses » et 6 « crises hémolytiques ») chez 10 des 84 patients exposés au danicopan ont été rapportés ;
- Une incidence des augmentations des ALAT plus élevée dans le groupe danicopan : 14% versus 3,4% dans le groupe placebo. Tous les patients étaient asymptomatiques et toutes les augmentations ont été transitoires. Aucun cas d'hépatite fulminante ou d'insuffisance hépatique selon les critères de Hy's Law n'a été rapporté ;
- Une incidence des événements graves similaire dans les 2 groupes, de même pour les arrêts de traitement prématurés pour des raisons d'intolérance (3 dans le groupe danicopan et 1 dans le groupe placebo), tous liés à une anomalie hépatique. Deux EIG chez un même patient sous danicopan (augmentation de la bilirubine sanguine et pancréatite) ont été considérés comme liés au danicopan et ont conduit à l'arrêt du traitement.

Sur la durée de l'étude, un seul cas de thrombose (veineuse profonde du membre inférieur gauche non grave) a été rapporté à J498 sous danicopan.

Il n'a pas été rapporté de décès ou d'infection aux méningocoques au cours de l'étude.

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

- L'absence de données comparatives à plus long terme (au-delà de 12 semaines) permettant de documenter de façon exhaustive le profil d'efficacité et de tolérance, s'agissant d'une indication concernée par une utilisation chronique. Pour rappel, les comparaisons dans les études pivot avaient été réalisées à 16 semaines pour ASPAVELI (pegcetacoplan) et à 26 semaines pour l'éculizumab et le ravulizumab ;
- Bien qu'un bénéfice ait été démontré versus placebo sur le taux d'hémoglobine et sur la réduction des besoins transfusionnels, les données disponibles ne permettent pas d'évaluer l'impact du danicopan 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 de complications thrombotiques (l'une des principales causes de décès dans l'HPN) ;

- Les données d'efficacité comparatives reposent sur une analyse intermédiaire ayant inclus un nombre limité de patients. Néanmoins, les résultats sont confortés par ceux de l'analyse intermédiaire post-hoc la plus récente portant sur davantage de patients ;
- Environ 80% des patients sous eculizumab étaient traités à la posologie de 900 mg. On ne peut exclure que certains patients auraient pu bénéficier d'une augmentation de la posologie comme proposée par le PNDS en cas de CH50 > 10 % sans inflammation associée ;
- La démonstration d'une amélioration versus placebo du symptôme de fatigue, sans démonstration sur la qualité de vie ni sur les autres symptômes liés à l'anémie. Bien qu'un bénéfice du danicopan versus placebo de +6,12 points (échelle de 52 points) sur le score FACIT-fatigue ait été démontré à 12 semaines, il existe des incertitudes sur la pertinence clinique de ce gain pour le patient du fait des limites suivantes :
 - le choix de la valeur 5 comme différence minimale cliniquement pertinente repose sur les résultats d'une méthode statistique critiquable, avec d'une part une interrogation sur l'estimation de variabilité de la mesure et d'autre part sur sa faible pertinence pour le malade,
 - des valeurs plus élevées sur des méthodes visant à prendre en compte l'état du patient, bien que mesurées sur des populations différentes des malades de l'essai,
 - et un choix post hoc de ce seuil alors que la publication citée dans le dossier déposé par le laboratoire (2002¹⁶) aurait pu être utilisée dès l'écriture du protocole initial (en 2019), ce dernier faisant l'hypothèse d'un gain de 9 points attendu de « différence cliniquement pertinente ».
- L'absence de comparaison directe à ASPAVELI (pegcetacoplan), du fait d'un développement concomitant, spécialité prise en charge pouvant être prescrite dans l'indication revendiquée pour le danicopan, ce qui ne permet pas de conclure sur l'efficacité et la tolérance relatives de ces deux traitements. S'agissant en particulier du risque d'hémolyses, au regard du mécanisme d'action du danicopan proche de celui du pegcetacoplan (inhibiteur proximal de la voie du complément permettant d'agir à la fois sur l'hémolyse intra- et extravasculaire) et en l'absence de données comparatives, on ne peut à ce jour présumer d'un moindre risque avec l'association danicopan/anti-C5 en comparaison au pegcetacoplan.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance disponibles, un impact supplémentaire sur la morbidité a été démontrée versus placebo ; néanmoins l'impact supplémentaire sur la morbi-mortalité et sur la qualité de vie versus ASPAVELI (pegcetacoplan) n'est à ce jour pas démontré.

5. Conclusions de la Commission de la Transparence :

L'appréciation des critères d'éligibilité prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique sur lesquels la HAS doit se prononcer ne préjuge pas de l'avis de la Commission de la Transparence qui pourrait être rendu dans le cadre d'une demande d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et/ou la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités de DANICOPAN (danicopan) dans l'indication concernée.

¹⁶ Cella, D., et al., Combining anchor and distribution-based methods to derive minimal clinically important differences on the Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT) anemia and fatigue scales. J Pain Symptom Manage, 2002. 24(6): p. 547-61.

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

5.1 Maladie grave, rare ou invalidante

La spécialité DANICOPAN (danicopan) est destinée à traiter une maladie grave, rare et invalidante dès lors que :

- Il s'agit d'une maladie orpheline dont la prévalence est estimée à 1/70 000 habitants en Europe.
- Les patients atteints d'HPN ont un risque d'évolution clonale médullaire avec une incidence cumulative de leucémies aiguës myéloblastiques et de syndromes myélodysplasiques évaluée à 10% à 15 ans (mais qui peuvent survenir précocement au cours du suivi). L'évolution de la maladie est variable et engage le pronostic vital par ses complications : événements thromboemboliques, infections, insuffisance rénale et médullaire.
- L'HPN est associée à des symptômes chroniques pouvant entraîner une perte de qualité de vie, incluant une fatigue chronique accompagnée de céphalées et de dyspnée, des troubles digestifs, et une dysphagie.

5.2 Absence de traitement approprié

Il existe un traitement approprié, la spécialité ASPAVELI (pegcetacoplan), dans l'indication considérée dans la mesure où :

- Cette spécialité, un inhibiteur du C3, est recommandée au même stade de la stratégie thérapeutique (2ème intention après anti-C5 ravulizumab ou eculizumab), et est disponible et prise en charge dans le cadre du droit commun dans une indication couvrant celle revendiquée pour DANICOPAN (danicopan) ;
- ASPAVELI (pegcetacoplan) dispose de données d'efficacité et de tolérance satisfaisantes ne suggérant pas de perte de chance pour le patient au regard de l'apport prévisible du danicopan, dans un contexte où l'on ne dispose par ailleurs pas d'étude clinique ayant comparé l'association danicopan/ ravulizumab ou eculizumab à la monothérapie par pegcetacoplan ce qui ne permet pas de distinguer ces deux stratégies tant sur l'efficacité que sur la tolérance ou sur la qualité de vie. Les mécanismes d'action du danicopan et du pegcetacoplan étant proches (tous deux des inhibiteurs proximaux de la voie du complément), un éventuel bénéfice du danicopan sur le risque de survenue d'hémolyses sévères par rapport au pegcetacoplan ne peut être présumé.

5.3 Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement

La mise en œuvre du traitement peut être différée dans la mesure où il existe un traitement approprié.

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

Ce médicament est présumé innovant dans l'indication considérée au regard de la prise en charge de référence des patients lors de la mise en place des études cliniques car :

- Il s'agit d'une nouvelle modalité de prise en charge susceptible d'apporter un changement substantiel aux patients par rapport à la prise en charge de référence qui existait alors, avec des données démontrant un bénéfice de l'association danicopan/ravulizumab ou eculizumab versus

placebo/ravulizumab ou eculizumab à 12 semaines en matière d'efficacité (notamment sur le taux d'hémoglobine et l'indépendance transfusionnelle) et sur le score FACIT-fatigue, bien qu'il persiste des incertitudes sur la pertinence clinique pour les patients du gain de +6 points observé ;

- Il dispose d'un plan de développement adapté et présente des résultats cliniques étayant la présomption d'un bénéfice pour le patient dans le contexte de la stratégie thérapeutique de référence qui existait lors de la mise en place des études cliniques du danicopan ;
- Et il participe à couvrir partiellement un besoin médical insuffisamment couvert.

Cependant, aucune donnée comparative versus pegcetacoplan n'est disponible.

5.5 Recommandations

La Commission donne un avis défavorable à l'autorisation d'accès précoce de DANICOPAN (danicopan) dans l'indication « En association au ravulizumab ou à l'eculizumab pour le traitement des patients adultes atteints d'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN), anémiques (hémoglobine $\leq 9,5$ g/dL) après un traitement par ravulizumab ou eculizumab pendant au moins 6 mois ».

Pour rappel, il s'agit d'un avis rendu par la Commission de la Transparence, la décision d'autoriser ou non l'accès précoce revient au collège de la HAS.

6. Annexes



Avis ANSM AP
DANICOPAN_051223