

AVIS SUR LES  
MÉDICAMENTS

danicopan

VOYDEYA 50 mg et 100 mg,

comprimé pelliculé

Primo-inscription

Adopté par la Commission de la transparence le 9 octobre 2024

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

## Synthèse de l'avis

**Avis favorable au remboursement uniquement « en association avec le ravulizumab ou l'eculizumab dans le traitement des patients adultes atteints d'hémoglobinurie paroxystique nocturne présentant une anémie hémolytique symptomatique après un traitement par inhibiteur du complément C5 pendant au moins 6 mois »**

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

<b>Place dans la stratégie thérapeutique</b>	<p>VOYDEYA (danicopan), en association à un inhibiteur du complément C5, est une nouvelle option thérapeutique de 2<sup>ème</sup> intention chez les patients adultes présentant une anémie hémolytique symptomatique persistante après un traitement par inhibiteur de C5 pendant au moins 6 mois. On ne dispose à ce jour d'aucune donnée clinique robuste permettant de préciser la place du danicopan par rapport au pegcetacoplan (disponible dans le cadre du droit commun) ou à l'iptacopan (disponible dans le cadre de l'accès précoce) dans la prise en charge de ces patients.</p> <p>VOYDEYA (danicopan) n'a pas de place dans le traitement de l'HPN dans les autres situations cliniques, faute de données cliniques.</p>
<b>Service médical rendu (SMR)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– <b>IMPORTANT</b> uniquement « en association avec le ravulizumab ou l'eculizumab dans le traitement des patients adultes atteints d'HPN présentant une anémie hémolytique symptomatique après traitement par un inhibiteur de C5 pendant au moins 6 mois »</li> <li>– <b>INSUFFISANT</b> pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans les autres situations de l'AMM.</li> </ul>
<b>Intérêt de santé publique (ISP)</b>	<p>Cette spécialité n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.</p>
<b>Amélioration du Service</b>	<p><b>Un progrès thérapeutique dans la prise en charge, en association avec le ravulizumab ou l'eculizumab, des patients adultes atteints d'HPN présentant une anémie hémolytique symptomatique après un traitement par un</b></p>

<b>médical rendu (ASMR)</b>	<p><b>inhibiteur de C5 pendant au moins 6 mois, au même titre qu'ASPAVELI (pegcetacoplan).</b></p> <p><b>Sans objet dans les autres situations de l'AMM.</b></p> <p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– de la démonstration de la supériorité de VOYDEYA (danicopan) en association à un inhibiteur du C5 (ravulizumab ou eculizumab) versus la poursuite d'un inhibiteur du C5 seul sur l'amélioration du taux d'hémoglobine, sur la réduction des besoins transfusionnels et sur l'évolution du score FACIT-fatigue, à 12 semaines, chez des adultes atteints d'HPN présentant une anémie hémolytique résiduelle après au moins 6 mois de traitement par un inhibiteur du complément C5,</li> <li>– de la pertinence clinique de ces critères d'évaluation,</li> <li>– de la quantité d'effet importante observée sur le taux d'hémoglobine et la réduction des besoins transfusionnels,</li> </ul> <p>et malgré :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– les incertitudes quant à la pertinence clinique du bénéfice observé sur le score FACIT-fatigue et l'absence de bénéfice démontré sur une échelle de qualité de vie,</li> <li>– l'absence de données comparatives au-delà de 12 semaines dans un contexte de maladie chronique avec un traitement possiblement à vie, afin de pouvoir évaluer le maintien des bénéfices et le profil de tolérance du danicopan à long terme ainsi que son impact sur la survenue des événements thrombotiques, principale cause de décès des patients,</li> <li>– l'absence de données comparatives robustes versus le pegcetacoplan, traitement déjà disponible en 2<sup>ème</sup> intention après inhibiteur du C5, en particulier l'absence de comparaison directe néanmoins justifiée à la date de la présente évaluation du fait de leurs développements concomitants ; à ce jour, on ne peut notamment pas présumer d'un moindre risque d'hémolyses graves avec le danicopan en association à un inhibiteur du C5 en comparaison au pegcetacoplan au regard de leur mécanisme d'action proche,</li> </ul> <p><b>la Commission considère que VOYDEYA 50 mg et 100 mg (danicopan), comprimé pelliculé, apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) en association avec le ravulizumab ou l'eculizumab dans le traitement des patients adultes atteints d'HPN présentant une anémie hémolytique symptomatique après traitement par un inhibiteur de C5 pendant au moins 6 mois, au même titre qu'ASPAVELI (pegcetacoplan).</b></p>
<b>Population cible</b>	La population cible est estimée à 270 patients dans le périmètre retenu au remboursement.
<b>Demande de données</b>	<p>Compte tenu des incertitudes actuelles, la Commission souhaite disposer de données complémentaires comparatives aux alternatives disponibles au même stade de la stratégie thérapeutique, à savoir chez des patients adultes avec une anémie hémolytique symptomatique malgré un traitement par inhibiteur de C5 (cf. paragraphe 5.6 pour les précisions sur la demande).</p> <p>La Commission réévaluera le médicament à la lumière de ces données et de toutes nouvelles données disponibles dans un délai maximal de 5 ans à compter de la date de cet avis.</p>
<b>Recommandations particulières</b>	Compte tenu des spécificités de la prise en charge de cette pathologie rare, la Commission préconise que les décisions d'instauration et d'arrêt de traitement par danicopan soient prises après proposition documentée issue d'une réunion de concertation pluridisciplinaire au sein d'un centre de référence ou de compétence dans la prise en charge de l'HPN. Un suivi régulier des patients au sein de

l'un de ces centres est indispensable pour s'assurer de l'efficacité du traitement et surveiller sa tolérance, avec une vigilance particulière sur le risque de survenue de crise hémolytique et d'événement thrombotique.

# Sommaire

---

<b>1. Contexte</b>	<b>5</b>
<b>2. Environnement médical</b>	<b>7</b>
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	7
2.2 Prise en charge actuelle	9
2.3 Couverture du besoin médical	11
<b>3. Synthèse des données</b>	<b>12</b>
3.1 Données disponibles	12
3.2 Synthèse des données d'efficacité	12
3.2.1 Etude pivot ALPHA	12
3.3 Profil de tolérance	20
3.3.1 Données des études cliniques	20
3.3.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)	21
3.3.3 Données issues du RCP	22
3.4 Données d'utilisation	22
3.5 Modification du parcours de soins	22
3.6 Programme d'études	23
<b>4. Discussion</b>	<b>23</b>
<b>5. Conclusions de la Commission de la Transparence</b>	<b>26</b>
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	26
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu	27
5.3 Service Médical Rendu	27
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	28
5.5 Population cible	29
5.6 Demande de données	30
5.7 Autres recommandations de la Commission	31

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur [www.has-sante.fr](http://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 – Octobre 2024

# 1. Contexte

<b>Résumé du motif d'évaluation</b>	<b>Inscription</b>
<b>Indication concernée par l'évaluation</b>	<b>Indication de l'AMM</b> : « Voydeya en association avec le ravulizumab ou l'eculizumab est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN) présentant une anémie hémolytique résiduelle »
<b>DCI (code ATC) Présentations concernées</b>	danicopan (L04AJ09) <b>VOYDEYA 50 mg + 100 mg, comprimé pelliculé</b> – 1 flacon polyéthylène haute densité (PEHD) avec fermeture de sécurité enfant de 90 comprimés de 50 mg + 1 flacon polyéthylène haute densité (PEHD) avec fermeture de sécurité enfant de 90 comprimés de 100 mg (CIP : 34009 302 979 0 2) <b>VOYDEYA 100 mg, comprimé pelliculé</b> – 2 flacons polyéthylène haute densité (PEHD) avec fermeture de sécurité enfant de 90 comprimés (soit 180 comprimés) (CIP : 34009 302 979 1 9)
<b>Listes concernées</b>	Sécurité Sociale (article L.162-17 du CSS) Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
<b>Laboratoire</b>	ALEXION PHARMA FRANCE (Exploitant)
<b>AMM (Autorisation de mise sur le marché)</b>	Date initiale (procédure centralisée) : 19/04/2024 Date des rectificatifs et teneur : NA. Spécificités : l'AMM est associée à un PGR européen Plan d'investigation pédiatrique associé à l'AMM : oui (en cours)
<b>Conditions et statuts</b>	<b>Conditions de prescription et de délivrance</b> – Liste I – Médicament à prescription hospitalière (PH) – Médicament de prescription réservée à certains médecins spécialistes (PRS) : Prescription réservée aux spécialistes en hématologie ou en médecine interne et aux médecins compétents en maladies du sang. – Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT)  <b>Statuts particuliers</b> – Médicament orphelin (octroyée le 13/03/2024) – Statut PRIME de l'EMA (2019)
<b>Posologie dans l'indication évaluée</b>	La dose initiale recommandée est de <b>150 mg prise par voie orale trois fois par jour</b> , à environ 8 heures d'intervalle ( $\pm$ 2 heures). <b>En fonction de la réponse clinique, la dose peut être augmentée à 200 mg trois fois par jour après au moins quatre semaines de traitement.</b> <b>Sujets âgés</b> Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire chez les patients âgés. Cependant, l'expérience du danicopan chez les patients âgés de 65 ans et plus est limitée. <b>Insuffisance rénale</b> Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (débit de filtration glomérulaire estimé

	<p>[DFGe] <math>\geq 60</math> et <math>&lt; 90</math> mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) ou modérée (DFGe <math>\geq 30</math> et <math>&lt; 60</math> mL/min/1,73 m<sup>2</sup>). Chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (DFGe <math>&lt; 30</math> mL/min/1,73 m<sup>2</sup>), la dose initiale recommandée est de 100 mg trois fois par jour par voie orale, prise à intervalle d'environ 8 heures (<math>\pm 2</math> heures). En fonction de la réponse clinique, la dose peut être augmentée à 150 mg trois fois par jour après au moins quatre semaines de traitement (voir rubriques 4.4 et 5.2).</p> <p><b>Insuffisance hépatique</b></p> <p>Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh) à modérée (classe B de Child-Pugh). Il n'a pas été réalisé d'études chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh). Par conséquent, l'utilisation du danicopan n'est pas recommandée dans cette population.</p> <p>Pour plus de précision, se référer au RCP.</p>
<b>Classe pharmacothérapeutique</b>	<p>Il s'agit d'un inhibiteur proximal de la voie du complément, inhibant le facteur D du complément</p> <p>Il s'agit du 1er de la CPT dans l'indication.</p>
<b>Mécanisme d'action</b>	<p>Selon le RCP :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Le danicopan se lie de façon réversible au facteur D du complément et agit comme un inhibiteur sélectif de la fonction de ce facteur. En inhibant le facteur D, le danicopan bloque sélectivement l'activation de la voie alterne du complément, ce qui empêche la synthèse de plusieurs protéines effectrices, dont les fragments de C3, après l'activation de la voie alterne. Les deux autres voies du complément (voie classique et voie des lectines) restent actives.</li> <li>– L'effet inhibiteur du danicopan sur l'activation de la voie alterne inhibe le dépôt de fragments de C3 à la surface des érythrocytes HPN ; ce dépôt est une cause majeure de l'hémolyse extra-vasculaire (HEV) 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 de la protéine C5 permet de contrôler les conséquences physiopathologiques engageant le pronostic vital de l'activation de la voie terminale du complément sous-jacente à l'HPN.</li> </ul>
<b>Information au niveau international</b>	<p>Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– A ce jour, VOYDEYA est pris en charge dans l'indication de l'AMM en Allemagne. Une demande de prise en charge est en cours au Royaume-Uni, en Allemagne, au Pays-Bas, en Espagne et en Italie.</li> <li>– Aux Etats-Unis, VOYDEYA (danicopan) est indiqué « en association avec le ravulizumab ou l'éculizumab, dans le traitement de l'hémolyse extravasculaire (HEV) chez les patients adultes atteints d'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN) » depuis le 29/03/2024.</li> </ul> <p>Danicopan a reçu la désignation de "Breakthrough Therapy" de la part de la FDA (2019).</p>

<b>Rappel des évaluations précédentes</b>	<b>Refus d'accès précoce pré-AMM par le collège de la HAS, en application de l'article L.5121-12 du code de la santé publique, le 14/12/2023 dans l'indication :</b> « 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 ».
<b>Evaluation par la Commission</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Calendrier d'évaluation : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Date d'examen : 11 septembre 2024.</li> <li>• Date d'adoption : 9 octobre 2024.</li> </ul> </li> <li>– Contributions de parties prenantes : Oui (contribution écrite) de l'association HPN FRANCE – APLASIE MEDULLAIRE</li> <li>– Expertise externe : Oui</li> </ul>

## 2. Environnement médical

### 2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée<sup>2,3,4,5,6,7</sup>

#### Description de la maladie

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

La maladie est due à des mutations somatiques du gène PIG-A (Xp22.1), codant pour une protéine nécessaire à la biosynthèse du glycosyl-phosphatidylinositol (GPI). La mutation a lieu dans une ou plusieurs cellule(s) souche(s) hématopoïétique(s). Ces cellules déficientes sont appelées « clones HPN ». Il en résulte un blocage de la synthèse des molécules d'ancrage de GPI, responsables de la fixation de nombreuses protéines à la surface cellulaire. L'HPN est la conséquence d'un déficit 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, d'un déficit en protéines GPI-dépendantes dans le sang (globules rouges, monocytes et granulocytes). L'analyse moléculaire n'est pas utilisée car les mutations responsables de la maladie ne sont ni homogènes, ni répétitives<sup>2,3,7</sup>.

L'HPN peut survenir à tous les âges mais elle touche préférentiellement les adultes jeunes (médiane d'âge au diagnostic de 30 ans) avec une discrète prépondérance féminine. Elle est très rare chez l'enfant de moins de 15 ans<sup>2</sup> ce qui justifie de discuter ces dossiers en RCP aplasie médullaire.

<sup>1</sup> Décision du collège de la HAS du 14/12/2023 relatif à DANICOPAN. Disponible en ligne : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2023-12/danicopan\\_aap\\_preamm\\_decision\\_et\\_avisct\\_ap258.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2023-12/danicopan_aap_preamm_decision_et_avisct_ap258.pdf)

<sup>2</sup> 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.

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

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

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

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

<sup>7</sup> Hémoglobinurie paroxystique nocturne. Orphanet. Mise à jour octobre 2017.

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

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

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

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

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

Les thromboses artérielles et veineuses font la gravité de l'HPN et étaient la principale cause de morbi-mortalité avant que le traitement par eculizumab (anti-facteur 5 du complément) soit disponible<sup>2</sup>. 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 céphalées<sup>4</sup>. 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<sup>2</sup>.

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

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

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

Les difficultés d'alimentation (dysphagie) avec le risque de « fausses routes » peuvent impacter la qualité de vie des personnes atteintes au moment des repas en générant du stress émotionnel et en altérant la dynamique familiale<sup>8</sup>.

### **Épidémiologie**

L'HPN est une pathologie rare dont la prévalence est estimée à 1/80 000 habitants en France<sup>9</sup>. L'incidence annuelle de l'HPN est estimée à 1 à 10 nouveaux cas pour 1 million d'habitants<sup>10</sup>. D'après une

<sup>8</sup> HPN France, 2020

<sup>9</sup> Hémoglobinurie paroxystique nocturne. Encyclopédie Orphanet du Handicap. Octobre 2019. [https://www.orpha.net/data/pa-tho/Han/Int/fr/HemoglobinurieParoxystiqueNocturne\\_FR\\_fr\\_HAN\\_ORPHA447.pdf](https://www.orpha.net/data/pa-tho/Han/Int/fr/HemoglobinurieParoxystiqueNocturne_FR_fr_HAN_ORPHA447.pdf)

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

publication récente de Debureaux et. al<sup>11</sup>, environ 40 % des patients sous eculizumab auraient toujours besoin de transfusions ponctuelles ou régulières.

## 2.2 Prise en charge actuelle

D'après le Protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) de 2023<sup>2</sup>, les inhibiteurs du C5 (eculizumab [SOLIRIS] ou ravulizumab [ULTOMIRIS]) constituent le traitement spécifique de référence des formes hémolytiques d'HPN.

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

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

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

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

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

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

**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 inférieur à 10% (ce test biologique ne permet pas d'évaluer l'efficacité du blocage de la voie terminale du complément sous ravulizumab).

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

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

Il est à noter que :

- SOLIRIS (eculizumab), un inhibiteur du complément C5, est uniquement remboursé chez les adultes ayant un antécédent de transfusions<sup>12</sup>. 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'inscription<sup>13</sup> ;
- ULTOMIRIS (ravulizumab), un autre inhibiteur du complément C5, est pris en charge<sup>14</sup> chez les patients adultes naïfs d'inhibiteur du complément qui présentent une hémolyse avec un ou des symptôme(s) clinique(s) indiquant une forte activité de la maladie, de même qu'en relais de l'eculizumab chez les patients cliniquement stables et sous traitement depuis au moins 6 mois. Le ravulizumab n'a pas d'AMM chez les patients en échec de l'eculizumab ;
  - Par ailleurs, ULTOMIRIS (ravulizumab) est également pris en charge<sup>15</sup> chez les patients pédiatriques pesant 10 kg ou plus qui présentent une hémolyse avec un ou des symptôme(s) clinique(s) indiquant une forte activité de la maladie et qui sont stables sur le plan clinique après un traitement par l'eculizumab pendant au moins les 6 derniers mois.

**En 2ème intention**, en cas de persistance d'une anémie hémolytique sous inhibiteur du C5, un traitement par l'inhibiteur proximal ASPAVELI (pegcetacoplan) peut être instauré. Cet inhibiteur de la protéine C3 du complément, qui a une AMM chez les patients adultes anémiques après un traitement par un inhibiteur de complément C5 pendant au moins 3 mois, est pris en charge actuellement uniquement en cas de taux d'hémoglobine < 10,5 g/dl<sup>16</sup>.

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

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

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

## Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

Les comparateurs cliniquement pertinents de VOYDEYA (danicopan) sont les médicaments ou toute autres thérapeutiques utilisés pour le traitement des patients adultes atteints d'hémoglobinurie

<sup>12</sup> Avis de la commission de la Transparence du 24 octobre 2007 pour l'inscription de SOLIRIS 300 mg. Disponible en ligne : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/ct-5024\\_soliris\\_.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/ct-5024_soliris_.pdf)

<sup>13</sup> 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)

<sup>14</sup> Avis de la commission de la Transparence du 16 septembre 2020 pour l'inscription d'ULTOMIRIS 300 mg. Disponible en ligne : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18580\\_ULTOMIRIS\\_PIC\\_INS\\_AvisDef\\_CT18580.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18580_ULTOMIRIS_PIC_INS_AvisDef_CT18580.pdf)

<sup>15</sup> Avis de la commission de la Transparence du 29/06/2022 pour l'extension d'indication de ULTOMIRIS 100 mg/ml. Disponible en ligne : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19811\\_ULTOMIRIS\\_EXT%20IND%20PED\\_Avisdef\\_CT-19811.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19811_ULTOMIRIS_EXT%20IND%20PED_Avisdef_CT-19811.pdf)

<sup>16</sup> Avis de la commission de la Transparence du 16/02/2022 pour l'inscription de ASPAVELI (pegcetacoplan). Disponible en ligne : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19617\\_ASPAVELI\\_PIC\\_INS\\_AvisDef\\_CT19617.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19617_ASPAVELI_PIC_INS_AvisDef_CT19617.pdf)

<sup>17</sup> Décision du collège de la HAS du 02/05/2024 relatif à FABHALTA (iptacopan). Disponible en ligne : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2024-05/fabhalta\\_decision\\_et\\_avisct\\_ap340.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2024-05/fabhalta_decision_et_avisct_ap340.pdf)

paroxystique nocturne (HPN) présentant une anémie hémolytique résiduelle, ce qui correspond aux situations de 2<sup>ème</sup> intention après un inhibiteur de C5.

### → 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 en deuxième intention dans le traitement des patients adultes atteints d'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN) et présentant une anémie hémolytique**

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

A noter que FABHALTA (iptacopan) est disponible dans le cadre d'un accès précoce pré-AMM depuis le 02/05/2024 dans l'indication suivante « en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN) et présentant une anémie hémolytique (Hb < 10 g/dL) après un traitement par inhibiteur du complément C5 pendant au moins 6 mois ». Sa demande d'inscription dans le cadre du droit commun est en cours d'évaluation par la Commission.

A noter qu'ASPAVELI (pegcetacoplan) et FABHALTA (iptacopan) qui ont obtenu une AMM dans le périmètre de l'évaluation, respectivement le 13/12/2021 et le 17/05/2024, n'étaient pas disponibles à la date de réalisation de l'étude ALPHA ayant évalué VOYDEYA (danicopan) dans la population concernée par la demande (date de début d'inclusion : 06/01/2021) compte tenu d'un développement concomitant.

### → Traitements non-médicamenteux

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

Les transfusions érythrocytaires sont considérées comme un traitement de support.

## 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. Néanmoins, il persiste un besoin médical à**

disposer de médicaments plus efficaces pour réduire l'hémolyse, les complications notamment thromboemboliques et les besoins transfusionnels, mieux tolérés et améliorant le parcours de santé et/ou de vie des patients.

## 3. Synthèse des données

### 3.1 Données disponibles

L'évaluation de VOYDEYA (danicopan) repose essentiellement 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)**. 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 versus placebo, tous deux en association à un traitement par anti-C5**, chez **84 patients adultes atteints d'HPN qui présentent une anémie hémolytique (hémoglobine  $\leq 9,5$  g/dL et numération absolue des réticulocytes  $\geq 120 \times 10^9$  cellules/L) après un traitement par ravulizumab ou eculizumab d'au moins 6 mois**.

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

### 3.2 Synthèse des données d'efficacité

#### 3.2.1 Etude pivot ALPHA

##### 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 (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 significative » 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  $\geq 18$  ans ;
- HEV cliniquement évidente, définie par les paramètres biologiques suivants : anémie avec un taux d'hémoglobine  $\leq 9,5$  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 x LSN (> 3 x LSN dans le cas de patients présentant une surcharge hépatique en fer documentée, définie par des valeurs de ferritine sérique  $\geq 500$  ng/mL). L'inclusion de patients présentant une surcharge en fer documentée et un taux d'ALT > 2 x ULN se faisait au cas par cas, après discussion préalable avec le moniteur médical.
- Avec une bilirubine directe > 2 x LSN, à l'exception des cas suivants : patients qui, selon l'investigateur, ont une bilirubine directe > 2 x 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 (1er 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 1ère période de 12 semaines était conduite en double aveugle et en comparaison au placebo. Durant la 2nde période de traitement, les patients des 2 groupes recevaient tous du danicopan en association à un inhibiteur du C5 (cf. Figure 1 ci-dessous).

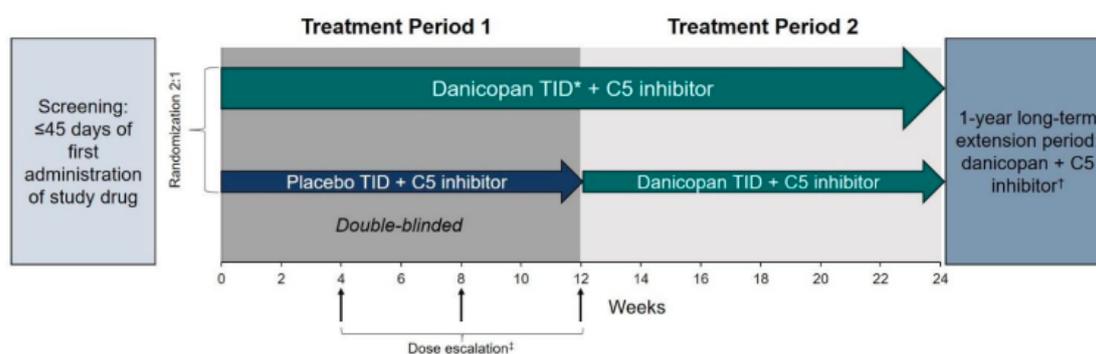


Figure 1 : Schéma de l'étude ALPHA

## 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 1ère période de traitement de 12 semaines ;
- 48 patients (66% des patients randomisés) avaient terminé la 2ème 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 (%)	<b>42 (85,7)</b>	<b>21 (87,5)</b>	<b>63 (86,3)</b>
Population PP, n (%)	42 (85,7)	21 (87,5)	63 (86,3)
Première période de l'étude – 12 semaines (TP1)	<b>DAN</b>	<b>PBO</b>	<b>Total</b>
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)	<b>DAN/DAN</b>	<b>PBO/DAN</b>	<b>Total</b>
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)	<b>DAN/DAN</b>	<b>PBO/DAN</b>	<b>Total</b>
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'AI1, 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 2ème période de traitement, tous les patients recevaient le danicopan en association à un inhibiteur de C5.

**La dose d'inhibiteur de 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'Hb du patient à la semaine 4 n'avait pas augmenté de  $\geq 2$  g/dL par rapport à sa valeur à l'inclusion (jour 1), ou si le patient avait reçu une transfusion au cours des 4 semaines précédentes.
- Lors de la visite à la semaine 12, si le taux d'Hb du patient à la semaine 10 ne s'était 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 avait reçu une transfusion au cours des 4 semaines précédentes.

#### La randomisation a été stratifiée sur les critères suivants :

- Antécédents transfusionnels ( $> 2$  ou  $\leq 2$  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).

#### Critères 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  $\geq 2$  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<sup>ème</sup> semaine de traitement<sup>18</sup> ;
- Le changement par rapport à l'inclusion du score FACIT-Fatigue<sup>19</sup> 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).

<sup>18</sup> 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'Hb  $< 7$  g/dL, indépendamment de la présence de signes ou de symptômes cliniques.
- Une valeur d'Hb  $< 9$  g/dL avec des signes ou des symptômes suffisamment graves pour justifier une transfusion

<sup>19</sup> 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 ».

**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

- 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 = 63)

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

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

	Groupe danicopan (N = 42)	Groupe placebo (N = 21)	Total (N = 63)
<b>Âge</b>			
Moyenne (ET)	55,0 (15,64)	53,1 (14,27)	54,3 (15,11)
<b>Sexe, n (%)</b>			
Homme	19 (45,2)	7 (33,3)	26 (41,3)
Femme	23 (54,8)	14 (66,7)	37 (58,7)
<b>Inhibiteur du C5 actuel</b>			
Ravulizumab	27 (64,3)	10 (47,6)	37 (58,7)
Eculizumab	15 (35,7)	11 (52,4)	26 (41,3)
<b>Taux d'hémoglobine à l'inclusion (g/dL)</b>			
Moyenne (ET)	7,66 (0,939)	7,74 (1,035)	7,69 (0,964)
Médiane	7,75	7,80	7,80
<b>Nombre absolu de réticulocytes à l'inclusion (10<sup>9</sup> cellules/L)</b>			
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, respectivement, de 57,5 ans et 53 ans dans les groupes danicopan et placebo. 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  $237,75 \times 10^9$  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% dans le groupe danicopan versus 81% dans le groupe placebo), avec un nombre médian plus important de transfusions dans le groupe placebo que dans le groupe danicopan (3 versus 2 transfusions).

#### 3.2.1.1 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 ( $\pm$  135,78) jours. **Ces analyses ont porté sur un total de 63 patients, 42 dans le groupe danicopan et 21 dans le groupe placebo.**

A cette date, le traitement par anti-C5 reçu en association était :

- Dans le groupe danicopan :

- Eculizumab pour 35,7% (n=15/42) des patients. La dose par injection était de 900 mg pour 73,3% (n=11/15) des patients et de 1 200 mg pour les autres.
- Ravulizumab pour 64,3% (n=27/42) des patients. La posologie, fonction du poids, variait de 3 000 à 3 600 mg par injection.
- Dans le groupe placebo :
  - Eculizumab pour 52,4% (n=11/21) des patients. La dose par injection était de 900 mg pour 72,7% (n=8/11) des patients et de 1 200 mg ou 1 500 mg pour les autres.
  - Ravulizumab pour 47,6% (n=10/21) des patients. La posologie, fonction du poids, variait de 3 000 à 3 600 mg par injection.

### 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 complément 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<sub>95%</sub> = [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 avaient augmenté la dose pendant la TP1.

Pendant la période randomisée, tous les patients avaient une observance au moins supérieure à 80%. A noter qu'un patient a arrêté le traitement pendant dans la phase d'extension du fait d'une faible observance (< 50%).

La dose par infusion moyenne était de 3000 mg pour le ravulizumab et de 900 mg pour l'eculizumab. Ces doses étaient similaires entre les bras danicopan et contrôle.

### Résultats sur les critères de jugement secondaire 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 ; Δ = 46,9% (IC<sub>95%</sub> = [29,16 ; 64,68] ; p < 0,0001) ;
- La proportion de patients n'ayant pas eu besoin de transfusions de globules rouges jusqu'à la 12ème semaine de traitement : 83,3% vs 38,1% ; Δ = 41,7% (IC<sub>95%</sub> = [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 ; Δ = 6,12 (IC<sub>95%</sub> = [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.**

### 3.2.1.2 Résultats complémentaires : analyses intermédiaires 2 et 3 post-hoc

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

- Analyse intermédiaire 2 au gel de base du 20/09/2022, 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<sup>ère</sup> analyse intermédiaire, avec au moment de la 3<sup>ème</sup> analyse une variation moyenne du taux d'hémoglobine à S12 depuis l'inclusion de +2,81 dans le groupe danicopan versus +0,41 g/dL dans le groupe placebo (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<sup>ème</sup> 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<sup>ère</sup> phase de traitement (55 dans le groupe danicopan et 27 dans le groupe placebo) et sont entrés dans la 2<sup>nd</sup>e phase.
- Pendant la 1<sup>ère</sup> 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 de dose 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.

A noter que la fatigue a été évaluée dans l'étude ALPHA à partir du score FACIT-Fatigue, les résultats sont présentés dans la rubrique 3.2 (Synthèse des données d'efficacité).

## 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<sup>ème</sup> analyse intermédiaire (3<sup>ème</sup> 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<sup>ème</sup> 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) dans le groupe danicopan versus 6,9% (n = 2/29) dans le groupe placebo.
- Au moins un EI a conduit à l'arrêt du traitement chez 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<sup>ère</sup> période de traitement de 12 semaines (gel de base du 31/03/2023 - 3<sup>ème</sup> 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 x 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 x LSN et ≤ 5 x LNS chez 8,8% des patients et > 5 x 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 10 patients traités par danicopan (17,5% ; n=10/57) ont présenté un taux d'ALAT > 3 x 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 dont 2 patients sous eculizumab et de 8 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 événements ont été résolus et aucun n'a conduit à l'arrêt du traitement. Un événement était associé à un taux de LDH de 2,2 x LSN, ce participant a également présenté des événements concomitants de pyrexie et de COVID 19. Les autres événements présentaient des taux de LDH < 2,0 x ULN.

### Événements 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 Plan de Gestion des Risques (PGR)

Le résumé des risques du PGR de VOYDEYA (danicopan) (version 1.0 du 31/03/2023) est présenté dans le tableau ci-dessous :

<b>Risques importants identifiés</b>	Aucun
<b>Risques importants potentiels</b>	Infections à méningocoques Infections graves Tumeurs et anomalies hématologiques
<b>Informations manquantes</b>	Utilisation chez les femmes enceintes ou allaitantes Utilisation chez patients avec insuffisance hépatique sévère Sécurité d'utilisation à long terme

### 3.3.3 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 ( $\geq 1/1\ 000$ , $< 1/100$ )
Affections du système nerveux	Céphalées		
Affections vasculaires		Hypertension	
Affections gastro-intestinales		Vomissements	
Affections hépatobiliaires	Augmentations des enzymes hépatiques <sup>a</sup>		
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	Douleur dans les membres		
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fièvre		

<sup>a</sup> 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 ( $\pm 2$  heures) :

- **La mise à disposition d'un dosage de 150 mg n'est pas prévue (posologie initiale par prise recommandée, pouvant être augmentée à 200 mg par prise). Seuls des comprimés dosés à 50 mg et 100 mg seront disponibles. Les patients devront ainsi prendre 6 comprimés par jour.** 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 hospitalisation<sup>20</sup>**, toutes les 2 semaines pour l'eculizumab (durée de 25 à 45 minutes) et toutes les 2 mois pour le ravulizumab (durée 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).

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

<sup>20</sup> 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).

- De la spécialité ASPAVELI (pegcetacoplan)<sup>16</sup>, un inhibiteur du complément C3 pris en charge dans le cadre du droit commun pour le traitement des patients adultes anémiques (uniquement en cas de taux d'Hb < 10,5 g/dl) après un traitement par inhibiteur du complément C5 d'au moins 3 mois. ASPAVELI (pegcetacoplan) est indiqué en monothérapie, et s'administre deux fois par semaine sous forme de perfusion sous-cutanée ce qui permet une administration à domicile et une auto-administration pour les patients ayant bien toléré le traitement dans les centres de traitement spécialisés. Il est à conserver au réfrigérateur,
- De la spécialité FABHALTA (iptacopan)<sup>17</sup>, un inhibiteur du facteur B du complément pris en charge dans le cadre d'un accès précoce en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN) et présentant une anémie hémolytique (Hb < 10 g/dL) après un traitement par inhibiteur du complément C5 pendant au moins 6 mois. FABHALTA (iptacopan) s'administre en monothérapie par voie orale à raison de 200 mg (une gélule) 2 fois par jour.

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

### 3.6 Programme d'études

#### → Dans l'indication évaluée

#### Études en vie réelle

- Registre international HPN Alexion (M07-001) (en cours de transfert à la société savante IPIG) (ClinicalTrials.gov : NCT01374360)
- Observatoire national des insuffisances médullaires (RIME, Hôpital Saint-Louis, AP-HP) (ClinicalTrials.gov : NCT04781790)

## 4. Discussion

Au total, l'évaluation de VOYDEYA (danicopan) repose essentiellement **sur les résultats intermédiaires d'une étude randomisée de phase 3 (ALPHA), ayant comparé le danicopan en association à un inhibiteur du C5 versus la poursuite d'un inhibiteur du C5**, en double aveugle, ayant inclus des patients adultes atteints d'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN) qui présentaient une hémolyse extravasculaire « cliniquement significative » (définie dans l'étude par un taux d'hémoglobine ≤ 9,5 g/dl ainsi qu'un nombre absolu de réticulocytes ≥ 120 x 10<sup>9</sup> cellules/L) après au moins 6 mois de traitement par un inhibiteur du complément C5 (ravulizumab ou eculizumab).

Sur la base des 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 association à 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<sub>95%</sub>[29,16 ; 64,68] ; p < 0,0001) ;

- Proportion de patients n'ayant pas eu besoin de transfusion de globules rouges jusqu'à la 12<sup>ème</sup> semaine de traitement : 83,3% versus 38,1%, soit une différence ajustée de 41,7% (IC<sub>95%</sub>[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<sub>95%</sub>[2,33 ; 9,91] ; p < 0,0021) ;
- Variation à 12 semaines du nombre absolu de réticulocytes, avec une différence de - 87,2 × 10<sup>9</sup> cellules/L en faveur du danicopan (IC<sub>95%</sub>[- 117,7 × 10<sup>9</sup> cellules/L; - 56,7 × 10<sup>9</sup> 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 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).

Au moment de la 3<sup>ème</sup> analyse intermédiaire exploratoire 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.

Les effets indésirables les plus fréquents (≥ 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 :

- Un EI de type hémolyse, non grave, pour 2 patients sous danicopan et 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 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 :

- Les données d'efficacité comparatives issues de l'analyse intermédiaire prévue au protocole repose sur un faible effectif de patients. Les résultats sont néanmoins confortés par l'analyse intermédiaire post-hoc la plus récente portant sur un nombre plus élevé de patients (83 patients dont 57 dans le groupe danicopan et 26 dans le groupe placebo) ;
- L'absence de comparaison directe à ASPAVELI (pegcetacoplan), un autre inhibiteur proximal de la voie du complément déjà disponible et autorisé dans l'indication revendiquée, justifiée à

la date de la présente évaluation du fait d'un développement concomitant, 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'hémolyse notamment sévères (2 cas rapportés dans le groupe danicopan, aucun dans le groupe placebo dans l'étude ALPHA), on ne peut à ce jour présumer d'un risque moindre avec le danicopan associé à un inhibiteur du complément C5 en comparaison au pegcetacoplan au regard de leurs mécanismes d'action proches.

- L'absence de données d'efficacité et de tolérance à plus long terme, en particulier de données comparatives (comparaisons conduites à 12 semaines), s'agissant d'un traitement chronique devant être pris possiblement à vie. Bien qu'un bénéfice ait été démontré versus placebo sur le taux d'hémoglobine et la réduction des besoins transfusionnels, les données disponibles ne permettent pas d'évaluer l'impact du danicopan sur la survenue des crises hémolytiques (possibilité d'une augmentation de la fréquence ou de la sévérité de ces crises sous inhibiteurs proximaux du complément) et des complications thrombotiques (l'une des principales causes de décès dans l'HPN).
- La non prise en compte des différences pouvant exister entre les deux inhibiteurs du complément C5 (ravulizumab ou eculizumab) et de leur distribution dans les 2 bras de randomisation (64,3% des patients du groupe danicopan recevait du ravulizumab contre 47,6% dans le groupe placebo).
- Lors de l'analyse intermédiaire planifiée, environ 73% des patients sous eculizumab dans le groupe danicopan (n=11/15) et dans le groupe placebo (n=8/11) étaient traités à une posologie de 900 mg, et le protocole ne permettait pas d'augmentation de dose. On ne peut exclure que certains de ces patients n'étaient pas traités à dose optimale et auraient pu bénéficier d'une augmentation de dose comme recommandé en France dans le PNDS en cas de CH50 > 10 % sans inflammation associée. Ainsi, une surestimation du bénéfice observé avec le danicopan ne peut être totalement écartée eu égard aux pratiques françaises dans un contexte où davantage de patients recevaient de l'eculizumab dans le groupe placebo par rapport au groupe danicopan (52,4% versus 35,7%).
- Bien qu'un bénéfice du danicopan de +6,12 points versus placebo ait été montré à 12 semaines sur le score FACIT-fatigue, sur une échelle de 52 points, il n'est pas certain que ce gain soit cliniquement pertinent pour le patient en raison 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 de différence minimale cliniquement pertinente 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 surtout un choix post hoc alors que la publication citée (2003) 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 » et non pas de 5.
- L'absence d'évaluation dans des situations cliniques autres que l'anémie hémolytique résiduelle après un traitement par inhibiteur du complément C5 d'au moins 6 mois.

**Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance disponibles, un impact supplémentaire sur la morbidité a été démontrée versus placebo chez des patients présentant une anémie hémolytique résiduelle après un traitement par inhibiteur du complément C5 d'au moins 6 mois ; néanmoins l'impact sur la morbi-mortalité et sur la qualité de vie versus ASPAVELI (pegcetacoplan) n'est à ce jour pas démontré (développement concomitant).**

## 5. Conclusions de la Commission de la Transparence

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

### 5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

→ Dans le périmètre du remboursement :

Compte-tenu des données cliniques disponibles reposant essentiellement sur une étude de phase III qui a inclus des patients adultes atteints d'HPN présentant une anémie hémolytique résiduelle après au moins 6 mois de traitement par un inhibiteur du complément C5, **la Commission considère que VOYDEYA (danicopan), en association à un inhibiteur du complément C5, est une nouvelle option thérapeutique de 2<sup>ème</sup> intention uniquement chez les patients adultes présentant une anémie hémolytique symptomatique persistante après un traitement par inhibiteur de C5 pendant au moins 6 mois.**

Pour rappel, selon les recommandations françaises actuelles (PNDS 2023<sup>2</sup>) **l'efficacité du traitement en cours ne peut être évaluée avant 6 mois.** En cas de persistance d'une anémie hémolytique pendant cette période, une surveillance simple et des transfusions à un seuil adapté à la tolérance clinique du patient sont recommandées. **La persistance d'une anémie hémolytique symptomatique après 6 mois de traitement nécessite de réévaluer le traitement.**

On ne dispose à ce jour d'aucune donnée clinique robuste permettant de préciser la place du danicopan par rapport au pegcetacoplan (disponible dans le cadre du droit commun) ou à l'iptacopan (disponible dans le cadre de l'accès précoce) dans la prise en charge des patients préalablement traités par inhibiteur du C5.

A noter que ces médicaments se distinguent notamment par leurs modalités d'administration : voie orale en 3 prises par jour en association à un inhibiteur de C5 par voie IV pour le danicopan, voie sous-cutanée en 2 perfusions par semaine pour le pegcetacoplan et voie orale en 2 prises par jour pour l'iptacopan.

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

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

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

Il n'existe pas de données sur l'utilisation du danicopan chez la femme enceinte. Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation de VOYDEYA (danicopan) pendant la grossesse (cf. RCP).

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

VOYDEYA (danicopan) n'a pas de place dans le traitement de l'HPN dans les autres situations cliniques, faute de données cliniques.

## 5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu

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

## 5.3 Service Médical Rendu

- L'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN) est une affection rare (maladie orpheline) et grave résultant d'une mutation clonale acquise affectant l'ensemble des lignées hématopoïétiques. La maladie est polymorphe mais se traduit le plus fréquemment (90% des patients) par une hémolyse due à la sensibilité des hématies à l'action hémolytique du complément. Les poussées d'hémolyse avec hémoglobinurie surviennent surtout la nuit, à la faveur de la baisse du pH sanguin. L'évolution de la maladie est variable et engage le pronostic vital par ses complications : événements thromboemboliques (responsables de 40 à 67% des décès), hémorragies, infections, insuffisance rénale et médullaire.
- La spécialité VOYDEYA (danicopan) est un médicament à visée préventive.
- Le rapport efficacité/effets indésirables de VOYDEYA (danicopan) dans le traitement de l'HPN chez les patients adultes présentant une anémie hémolytique est :
  - Important uniquement chez les patients avec une anémie hémolytique symptomatique résiduelle après un traitement par inhibiteur de C5 pendant au moins 6 mois ;
  - Non établi dans les autres situations cliniques, faute de données cliniques disponibles.
- Il existe une alternative thérapeutique déjà remboursée ASPAVELI (pegcetacoplan). FABHALTA (iptacopan) n'est à ce jour pas remboursé (cf. paragraphe 2.2 de l'avis).
- Dans le traitement de l'HPN des patients adultes présentant une anémie hémolytique, VOYDEYA (danicopan) :
  - Est un traitement de 2<sup>ème</sup> intention uniquement chez les patients avec une anémie hémolytique symptomatique résiduelle après un traitement par inhibiteur de C5 pendant au moins 6 mois,
  - N'a pas de place dans la prise en charge de l'HPN dans les autres situations cliniques de l'AMM.

→ **Intérêt de santé publique**

Compte tenu :

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

- d'un impact supplémentaire démontré dans cette population uniquement sur la morbidité et par rapport à la poursuite d'un traitement par inhibiteur du C5, sans démonstration versus ASPAVELI (pegcetacoplan), en notant qu'ils ont bénéficié d'un développement concomitant,
- de l'absence d'impact démontré sur la mortalité ou la qualité de vie. Bien qu'il ait été démontré une différence significative en faveur du danicopan sur le score FACIT-Fatigue, il existe des incertitudes quant à la pertinence clinique de cette différence,
- de l'absence d'impact démontré sur l'organisation des soins ou sur le parcours de santé du patient ;

VOYDEYA (danicopan) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

**Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par VOYDEYA 50 mg et 100 mg (danicopan), comprimé pelliculé, est :**

- important uniquement « en association avec le ravulizumab ou l'eculizumab dans le traitement des patients adultes atteints d'HPN présentant une anémie hémolytique symptomatique après un traitement par un inhibiteur de C5 pendant au moins 6 mois » ;
- insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans les autres situations de l'AMM.

**La Commission donne un avis :**

- favorable à l'inscription de VOYDEYA 50 mg et 100 mg (danicopan), comprimé pelliculé, sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités uniquement dans le périmètre retenu et aux posologies de l'AMM ;
- défavorable à l'inscription de VOYDEYA 50 mg et 100 mg (danicopan), comprimé pelliculé, sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans les autres situations couvertes par l'indication AMM.

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

## 5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- de la démonstration de la supériorité de VOYDEYA (danicopan) en association à un inhibiteur du C5 (ravulizumab ou eculizumab) versus la poursuite d'un inhibiteur du C5 seul sur l'amélioration du taux d'hémoglobine, sur la réduction des besoins transfusionnels et sur l'évolution du score FACIT-fatigue, à 12 semaines, chez des adultes atteints d'HPN présentant une anémie hémolytique résiduelle après au moins 6 mois de traitement par un inhibiteur du complément C5,
- de la pertinence clinique de ces critères d'évaluation,
- de la quantité d'effet importante observée sur le taux d'hémoglobine et la réduction des besoins transfusionnels,

Et malgré :

- les incertitudes quant à la pertinence clinique du bénéfice observé sur le score FACIT-fatigue et l'absence de bénéfice démontré sur une échelle de qualité de vie,
- l'absence de données comparatives au-delà de 12 semaines dans un contexte de maladie chronique avec un traitement possiblement à vie, afin de pouvoir évaluer le maintien des bénéfices et le profil de tolérance du danicopan à long terme ainsi que son impact sur la survenue des événements thrombotiques, principale cause de décès des patients,
- l'absence de données comparatives robustes versus le pegcetacoplan, traitement déjà disponible en 2<sup>ème</sup> intention après inhibiteur du C5, en particulier l'absence de comparaison directe néanmoins justifiée à la date de la présente évaluation du fait de leurs développements concomitants ; à ce jour, on ne peut notamment pas présumer d'un moindre risque d'hémolyses graves avec le danicopan en association à un inhibiteur du C5 en comparaison au pegcetacoplan au regard de leur mécanisme d'action proche,

**la Commission considère que VOYDEYA 50 mg et 100 mg (danicopan), comprimé pelliculé, apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) en association avec le ravulizumab ou l'eculizumab dans le traitement des patients adultes atteints d'HPN présentant une anémie hémolytique symptomatique après traitement par un inhibiteur de C5 pendant au moins 6 mois, au même titre qu'ASPAVELI (pegcetacoplan).**

**Dans les autres situations de l'AMM : sans objet.**

## 5.5 Population cible

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

L'HPN est une maladie rare dont la prévalence exacte est mal connue. D'après les données d'Orphanet, elle est estimée à 1/80 000 personnes en France<sup>7</sup>. Après extrapolation à la population française adulte<sup>21</sup>, environ 680 patients seraient ainsi atteints d'HPN en France et donc susceptibles d'être traités par un inhibiteur du complément C5. A noter que cette estimation est probablement surestimée eu égard aux données de la filière de santé MaRIH (Maladies Rares Immuno-Hématologiques) selon lesquelles 600 cas d'HPN ont été recensés en France ces dernières années<sup>22</sup>.

Une étude de Debureaux et al.<sup>23</sup> rapporte des données épidémiologiques de patients français permettant d'approximer la réponse aux inhibiteurs du complément C5 selon le taux d'hémoglobine et les besoins transfusionnels. D'après cette étude, environ 40 % des patients sous eculizumab auraient toujours besoin de transfusions ponctuelles ou régulières, soit environ 270 patients adultes après extrapolation à la population française. Selon un avis d'expert :

- L'ensemble des patients présentant une anémie persistante et dépendants aux transfusions (réponse à l'eculizumab définie comme « mineure ou absente » dans l'étude) serait éligible à

<sup>21</sup> D'après l'INSEE, au 1er janvier 2024, la France comptait 54 112 379 personnes environ âgés de 18 ans ou plus

<sup>22</sup> [Hémoglobiurie paroxystique nocturne - MaRIH - Filière de santé Maladies Rares Immuno-Hématologiques](#).

<sup>23</sup> Debureaux et al. Categorizing hematological response to eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a multicenter real-life study. BMT. 2021 Oct;56(10):2600-2602

un traitement par inhibiteur proximal. Ces patients représentaient 12% des patients traités dans l'étude.

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

**Ainsi, la population cible de VOYDEYA (danicopan) est estimée à environ 270 patients.**

## 5.6 Demande de données

Compte tenu des incertitudes actuelles, la Commission souhaite disposer de données complémentaires comparatives aux alternatives disponibles au même stade de la stratégie thérapeutique, à savoir chez des patients adultes avec une anémie hémolytique symptomatique malgré un traitement par inhibiteur de C5 pendant au moins 6 mois, documentant :

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

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

L'opportunité de recourir à des bases de données existantes pour réaliser une étude comparative, notamment la cohorte RIME (Registre National des Insuffisances Moelleuses) et la Banque Nationale de Données Maladies Rares (BNDMR) devra être investiguée. La Commission attachera de l'importance à l'établissement d'un protocole commun pour les différents traitements disponibles en cas de persistance d'une anémie après un traitement par inhibiteur de C5. En l'absence de randomisation, la Commission préconise la réalisation d'une comparaison selon l'approche de l'émulation d'un essai cible, afin de contrôler au mieux, de la réalisation du protocole à l'interprétation des résultats, les biais liés à la sélection des patients, à la mesure de l'exposition ou de l'évènement,

ou à la présence de facteurs de confusion via l'utilisation de méthodes d'inférence causale. L'interprétation des résultats devra particulièrement prendre en compte le risque de confusion résiduelle, notamment via la réalisation d'analyses de sensibilité appropriées.

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

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

## 5.7 Autres recommandations de la Commission

### → Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

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

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