

NL55855, CIS 67679252 (50mg)

NL55856, CIS 67453755 (100mg)

**AVIS DE L'AGENCE NATIONALE DE SECURITE DU MEDICAMENT ET DES PRODUITS DE SANTE
SUR LA FORTE PRESOMPTION D'EFFICACITE ET DE SECURITE DU MEDICAMENT**

**Danicopan ALEXION PHARMA 50 mg comprimés pelliculés
Danicopan ALEXION PHARMA 100 mg comprimés pelliculés**

**DANS LE CADRE D'UNE DEMANDE D'AUTORISATION D'ACCES PRECOCE
EN APPLICATION DU 2^{ème} ALINEA DU III DE L'ARTICLE L. 5121-12 DU CODE DE LA SANTE PUBLIQUE**

Date du dépôt de la demande : 07/07/2023, complétée le 11/11/2023 ;

Nom du demandeur : ALEXION PHARMA FRANCE

Dénomination du médicament (nom, dosage et forme pharmaceutique) : Danicopan ALEXION PHARMA 50 mg, comprimés pelliculés et Danicopan ALEXION PHARMA 100 mg comprimés pelliculés

DCI/nom de code : danicopan

Indication(s) thérapeutique(s) revendiquée(s) : « Danicopan est indiqué, en association au ravulizumab ou à l'eculizumab, pour le traitement des signes ou symptômes d'hémolyse extravasculaire (HEV) chez les patients adultes atteints d'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN) »

Avis de l'ANSM :

- **L'ANSM atteste de la forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament «Danicopan ALEXION PHARMA 50 mg comprimés pelliculés et 100 mg comprimés pelliculés » dans l'indication thérapeutique:**

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

La motivation scientifique du présent avis figure en annexe, de même que le résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage et la notice validés par l'ANSM dans cette indication thérapeutique.

Date :

Signature :

Annexes :

- Annexe 1 : motivation scientifique de l'avis de l'ANSM
- Pièce jointe : RCP, étiquetage, notice

Annexe 1 : Motivation scientifique de l'avis de l'ANSM

Conformément aux dispositions combinées du 2ème alinéa du III de l'article L. 5121-12 et de l'article R. 5121-69 du code de la santé publique, lorsqu'elle porte sur un médicament mentionné au 1° du II de l'article L. 5121-12, la décision d'autorisation d'accès précoce est prise par la HAS après avis conforme de l'ANSM, attestant de la forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament dans l'indication considérée.

Le danicopan est en cours d'évaluation dans le cadre d'une demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM) européenne centralisée en association au ravulizumab ou à l'eculizumab, pour le traitement des patients adultes atteints d'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN) et présentant une anémie hémolytique résiduelle.

Dans ce contexte, les données cliniques, pharmaceutiques et toxicologiques/précliniques déposées dans le cadre de cette demande d'autorisation d'accès précoce sont les mêmes que celles déposées dans le cadre de l'AMM.

- Au plan de la qualité toxicologique/préclinique et de la qualité pharmaceutique :

D'un point de vue toxicologique/préclinique et qualité pharmaceutique, le dossier versé fait référence à celui déposé et évalué dans le cadre de l'AMM centralisée. Dans ce cadre, ces données n'ont pas été réévaluées et sont considérées suffisantes pour garantir la sécurité des patients au regard du rapport bénéfice/risque de ce médicament, dans le cadre de l'indication thérapeutique et des conditions d'utilisation dans l'accès précoce revendiqué.

- Au plan de la qualité clinique :

Le danicopan est un inhibiteur sous forme de petite molécule qui se lie de façon réversible au facteur D et agit comme un inhibiteur puissant et sélectif de la fonction de ce facteur et donc de l'activation de la voie alterne. Il inhibe également l'amplification par la voie alterne, de la voie classique et de la voie des lectines.

Les données cliniques appuyant cette demande d'AAP sont issues de l'étude ALXN2040-PNH-301, un essai clinique de phase 3, randomisé en double aveugle chez des patients atteints d'hémoglobinurie paroxystique nocturne traités par ravulizumab ou eculizumab depuis au moins 6 mois et présentant une anémie (taux d'hémoglobine [Hb] \leq 9,5 g/dL). Dans cette étude, les patients ont continué leur traitement par eculizumab ou ravulizumab en association avec danicopan ou un placebo.

Le critère d'évaluation principal était la variation du taux d'Hb entre l'inclusion et la semaine 12. A 12 semaines de traitement, les patients qui ont reçu du danicopan en association au ravulizumab ou à l'eculizumab ont présenté une amélioration biologique notable, caractérisée par une augmentation de l'hémoglobine à nettement supérieure à celle observée chez les patients qui ont reçu du placebo en association au ravulizumab ou à l'eculizumab. Cette présomption d'efficacité a été confirmée par l'évaluation des critères secondaires (augmentation du taux d'hémoglobine de plus de 2 g/dL, besoin transfusionnel, score FACIT-Fatigue et variation du nombre absolu de réticulocytes). Cependant, ces données n'ont pas permis de démontrer l'action spécifique du traitement par danicopan chez les patients présentant des signes ou symptômes d'hémolyse extravasculaire, aucun critère de jugement dédié n'ayant été défini dans cette étude. Cette mention a donc été retirée de l'indication.

Par ailleurs, la caractérisation du profil de sécurité du danicopan se limite à de fréquentes céphalées et une augmentation des enzymes hépatiques, auxquelles s'ajoutent les effets indésirables liés au traitement en association avec ravulizumab ou eculizumab. Aucun effet indésirable grave associé au traitement n'a été reporté. Dans le cadre de l'essai clinique suscit, les effets indésirables d'intérêt étaient l'augmentation des enzymes hépatiques ainsi que les infections à méningocoques. La prise en charge de ces risques dans le cadre du RCP, du PUT-RD et par le biais de la carte patient est jugée adéquate.

Conclusion

Compte tenu de ce qui précède, l'ANSM atteste de la forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament « Danicopan ALEXION PHARMA 50 mg comprimés pelliculés » et « Danicopan ALEXION PHARMA 100 mg comprimés pelliculés » dans l'indication thérapeutique : « Danicopan est indiqué en association au ravulizumab ou à l'eculizumab, pour le traitement des patients adultes atteints d'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN) anémiques (hémoglobine \leq 9,5 g/dL) après un traitement par ravulizumab ou eculizumab pendant au moins 6 mois. ».

L'indication initialement revendiquée par le laboratoire dans le cadre de cette demande d'AAP a été restreinte par l'ANSM pour refléter les patients inclus dans l'essai clinique précité.