

MENTIONS LEGALES

**Voydeya® 50 mg
Voydeya® 100 mg
comprimés pelliculés**

Danicopan

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Voydeya 50 mg comprimés pelliculés
Voydeya 100 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Voydeya 50 mg comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient 50 mg de danicopan.

Voydeya 100 mg comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient 100 mg de danicopan.

Excipient à effet notoire :

Chaque comprimé de 50 mg contient 57,5 mg de lactose monohydraté.
Chaque comprimé de 100 mg contient 115 mg de lactose monohydraté.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Voydeya 50 mg comprimés pelliculés

Comprimés pelliculés ronds de couleur blanche à blanc cassé, portant les mentions « DCN » au-dessus de « 50 » gravées en creux sur une face et unis sur l'autre face. Le diamètre du comprimé est d'environ 8 mm.

Voydeya 100 mg comprimés pelliculés

Comprimés pelliculés ronds de couleur blanche à blanc cassé, portant les mentions « DCN » au-dessus de « 100 » gravées en creux sur une face et unis sur l'autre face. Le diamètre du comprimé est d'environ 10,3 mm.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

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 (voir rubrique 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être instauré par un médecin expérimenté dans la prise en charge des patients présentant des affections hématologiques.

Posologie

La dose initiale recommandée est de 150 mg prise par voie orale trois fois par jour, à environ 8 heures d'intervalle (\pm 2 heures). 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

Oubli d'une dose

En cas d'oubli d'une dose, les patients doivent prendre la dose oubliée dès qu'ils s'en rendent compte, sauf s'il est presque l'heure de prendre la dose suivante ; dans ce cas, ils ne doivent pas prendre la dose oubliée, mais prendre la dose suivante au moment habituel. Les patients doivent être informés qu'ils ne doivent pas prendre deux doses ou plus en même temps.

Arrêt du traitement

Du fait de la possibilité d'augmentations de l'alanine aminotransférase (ALAT) après l'arrêt du traitement (voir rubrique 4.4), en cas d'arrêt du traitement, la dose doit être réduite progressivement sur une période de 6 jours jusqu'à l'arrêt complet, comme suit :

- Dose de 100 mg : 100 mg deux fois par jour pendant 3 jours, puis 100 mg une fois par jour pendant 3 jours.
- Dose de 150 mg : 100 mg trois fois par jour pendant 3 jours, puis 50 mg trois fois par jour pendant 3 jours.
- Dose de 200 mg : 100 mg trois fois par jour pendant 3 jours, puis 100 mg deux fois par jour pendant 3 jours.

Populations particulières

Sujets âgés

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 (voir rubrique 5.1).

Insuffisance rénale

Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (débit de filtration glomérulaire estimé [DFGe] \geq 60 et $<$ 90 mL/min/1,73 m²) ou modérée (DFGe \geq 30 et $<$ 60 mL/min/1,73 m²). Chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (DFGe $<$ 30 mL/min/1,73 m²), la dose initiale recommandée est de 100 mg trois fois par jour par voie orale, prise à intervalle d'environ 8 heures (\pm 2 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).

Insuffisance hépatique

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) (voir rubrique 5.2). Il n'a pas été mené 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 (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Voydeya chez les enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Voie orale.

Les comprimés doivent être pris avec un repas ou une collation (voir rubrique 5.2).

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Patients présentant une infection par *Neisseria meningitidis* non résolue lors de l'instauration du traitement (voir rubrique 4.4).
- Patients n'étant pas vaccinés contre *Neisseria meningitidis*, à moins qu'ils ne reçoivent une antibioprofylaxie appropriée jusqu'à deux semaines après la vaccination (voir rubrique 4.4).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Générales

Danicopan ne doit pas être administré en monothérapie car l'efficacité n'a pas été établie. Il doit être prescrit en association avec le ravulizumab ou l'eculizumab.

Infections graves

Infections à méningocoque

Les patients traités par un inhibiteur du complément peuvent présenter une prédisposition accrue aux infections à méningocoque (*Neisseria meningitidis*). La vaccination antiméningococcique des patients conformément aux recommandations vaccinales nationales en vigueur doit être à jour avant l'administration de la première dose de danicopan.

Les patients chez lesquels le traitement est débuté moins de deux semaines après la vaccination antiméningococcique doivent recevoir une antibioprofylaxie appropriée pendant une durée allant jusqu'à deux semaines après la vaccination. Les patients doivent être vaccinés contre les sérogroupes A, C, Y et W135 afin de prévenir les infections par les sérogroupes méningococciques les plus couramment pathogènes. La vaccination contre le séro groupe B, si le vaccin est disponible, est également recommandée. Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.

Tous les patients traités par le danicopan doivent être surveillés afin que des signes précoces d'infection et de septicémie à méningocoque puissent être détectés, examinés immédiatement en cas de suspicion d'infection et traités par les antibiotiques appropriés. Les patients doivent être informés de ces signes et symptômes et de la conduite à tenir pour obtenir une prise en charge médicale immédiate.

Autres infections graves

Le danicopan doit être administré avec prudence chez les patients présentant une infection systémique active. Le danicopan bloque sélectivement l'activation de la voie alterne du complément ; par conséquent, les patients peuvent présenter une prédisposition accrue à d'autres infections graves (autres que les infections à *Neisseria meningitidis*). Il est recommandé que les patients soient vaccinés conformément aux recommandations vaccinales en vigueur avant l'instauration du traitement par le danicopan en association avec le ravulizumab ou l'eculizumab.

Insuffisance rénale sévère

Les patients atteints d'insuffisance rénale sévère chez lesquels la dose est augmentée à 150 mg trois fois par jour doivent être surveillés pour détecter tout événement indésirable pendant le traitement par le danicopan en raison d'une exposition plus élevée chez ces patients.

Poids faible

Les patients pesant moins de 60 kg doivent être surveillés pour détecter tout événement indésirable pendant le traitement par le danicopan en raison d'une exposition plus élevée attendue chez ces patients.

Augmentation des enzymes hépatiques

Des augmentations de l'alanine aminotransférase (ALAT) ont été observées dans les études cliniques (voir rubrique 4.8). Un bilan hépatique est recommandé avant le début du traitement. Après l'instauration du traitement, une surveillance régulière des paramètres biochimiques conformément à la prise en charge de l'HPN est recommandée. L'interruption ou l'arrêt du traitement doivent être envisagés si les augmentations sont cliniquement significatives ou si les patients deviennent symptomatiques. Le danicopan n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 4.2).

Arrêt du traitement

Chez des volontaires sains, aux doses supérieures à 200 mg trois fois par jour, des augmentations de l'ALAT sont survenues après l'arrêt du traitement sans réduction progressive de la dose (voir rubrique 4.9). En cas d'arrêt du traitement, la dose doit être réduite progressivement sur une période de 6 jours jusqu'à l'arrêt complet (voir rubrique 4.2).

Excipients à effet notoire :

Lactose

Ce médicament contient du lactose monohydraté. Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

Sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé pelliculé, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Effets du danicopan sur d'autres médicaments

Substrats de la P-gp (P-glycoprotéine)

L'administration concomitante par voie orale d'une dose unique de 180 mg de fexofénadine, un substrat de la P-gp, avec le danicopan (doses quotidiennes de 150 mg trois fois par jour) a entraîné des augmentations de respectivement 1,42 fois et 1,62 fois de la C_{max} et de l' ASC_{0-inf} de la fexofénadine. Les résultats semblent indiquer que le danicopan est un inhibiteur faible de la P-gp. Des précautions peuvent être nécessaires en cas d'administration concomitante de médicaments qui sont des substrats de la P-gp (par exemple dabigatran, digoxine, edoxaban, fexofénadine, tacrolimus).

Substrats de la BCRP (Breast Cancer Resistance Protein)

L'administration concomitante par voie orale d'une dose unique de 20 mg de rosuvastatine, un substrat de la BCRP, avec le danicopan (doses quotidiennes de 200 mg trois fois par jour) a entraîné des augmentations de respectivement 3,29 fois et 2,25 fois de la C_{max} et de l' ASC_{0-inf} de la rosuvastatine. Ce résultat semble indiquer que le danicopan est un inhibiteur de la BCRP. Des précautions peuvent être nécessaires en cas d'administration concomitante de médicaments qui sont des substrats de la BCRP (par exemple rosuvastatine et sulfasalazine).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données sur l'utilisation du danicopan chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction à la dose thérapeutique (voir rubrique 5.3). Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation de Voydeya pendant la grossesse.

Allaitement

Les données pharmacodynamiques/toxicologiques disponibles chez l'animal ont mis en évidence l'excrétion du danicopan/des métabolites dans le lait (voir rubrique 5.3). Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu. Voydeya ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement et l'allaitement ne doit pas débiter moins de trois jours après l'arrêt du traitement.

Fertilité

Il n'existe pas de données sur l'effet du danicopan sur la fertilité humaine. Les études effectuées chez l'animal ont montré des effets possibles sur la fertilité masculine et sur l'efficacité de la reproduction (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Voydeya n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquents sont : fièvre (25,0 %), céphalées (19,8 %), augmentations des enzymes hépatiques (11,5 %) et douleur dans les membres (11,5 %).

Tableau des effets indésirables

Le tableau 1 présente les effets indésirables rapportés dans les études cliniques du danicopan. Les effets indésirables sont présentés 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 : Liste des effets indésirables

Classe de système d'organes MedDRA	Très fréquent ($\geq 1/10$)	Fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
Affections du système nerveux	Céphalées	
Affections vasculaires		Hypertension
Affections gastro-intestinales		Vomissements
Affections hépatobiliaires	Augmentations des enzymes hépatiques ^a	
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	Douleur dans les membres	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fièvre	

^a Le terme « augmentations des enzymes hépatiques » inclut les termes préférentiels augmentation de l'alanine aminotransférase (ALAT), fonction hépatique anormale, augmentation des taux d'enzymes hépatiques et augmentation des transaminases.

Description de certains effets indésirables

Augmentations des enzymes hépatiques

Pendant la période randomisée contrôlée de 12 semaines de l'étude ALXN2040-PNH-301, des anomalies des paramètres biologiques liées à des augmentations du taux d'ALAT ont été observées chez 14,0 % des patients traités par le danicopan. Chez les patients traités par le danicopan, des augmentations de l'ALAT $> 3 \times$ la limite supérieure de la normale (LSN) et $\leq 5 \times$ LSN sont survenues chez 8,8 % des patients et des augmentations $> 5 \times$ LSN et $\leq 10 \times$ LSN ont été observées chez 5,3 % des patients. Tous les patients étaient asymptomatiques et toutes les augmentations ont été transitoires. Certains cas d'augmentations sont survenus dans le cadre d'une hémolyse.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet: <https://signalement.social-sante.gouv.fr>.

4.9 Surdosage

Des doses uniques allant jusqu'à 1 200 mg et des doses répétées allant jusqu'à 800 mg deux fois par jour ont été administrées à des volontaires sains. Des augmentations de l'ALAT sont survenues après l'arrêt du traitement sans réduction progressive de la dose chez deux sujets qui avaient reçu les doses

de 500 mg et 800 mg deux fois par jour pendant 14 jours. Toutes les anomalies des taux d'ALAT ont été transitoires, sans signes d'anomalies de la fonction hépatique, et se sont résolues spontanément.

En cas de surdosage, des augmentations de l'alanine aminotransférase et d'autres paramètres hépatiques peuvent survenir. Les mesures de support générales sont recommandées. On ne sait pas si le danicopan peut être éliminé par la dialyse.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Immunosuppresseurs, Inhibiteurs du complément, Code ATC : L04AJ09

Mécanisme d'action

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. 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.

Effets pharmacodynamiques

Dans une étude clinique menée chez des patients atteints d'HPN présentant une HEV cliniquement significative traités par le ravulizumab ou l'eculizumab, le danicopan a induit l'inhibition attendue de l'activité de la voie alterne, une réduction des taux plasmatiques de Bb (un produit de clivage du facteur B du complément par le facteur D), ainsi qu'une diminution du dépôt de fragments de C3 sur les érythrocytes HPN circulants.

Électrophysiologie cardiaque

Des doses uniques de 400 mg, 800 mg et 1 200 mg de danicopan administrées par voie orale n'ont pas entraîné d'allongement de l'intervalle QTc. Il n'a pas été observé de signaux explicites concernant des anomalies des intervalles ou des formes d'ondes sur l'ECG.

Efficacité et sécurité cliniques

L'efficacité et la sécurité du danicopan chez les patients adultes atteints d'HPN présentant une HEV cliniquement significative ont été évaluées dans une étude de phase III internationale, randomisée en double aveugle, contrôlée contre placebo (étude ALXN2040PNH301). Dans l'étude ont été inclus 86 patients atteints d'HPN qui avaient été traités par le ravulizumab ou l'eculizumab à une dose stable pendant au moins les six mois précédant l'inclusion et qui présentaient une anémie (taux d'hémoglobine [Hb] \leq 9,5 g/dL [5,9 mmol/L]) avec un taux de réticulocytes \geq $120 \times 10^9/L$, avec ou sans support transfusionnel.

Le danicopan était administré conformément à la posologie recommandée indiquée à la rubrique 4.2 (150 mg trois fois par jour, et jusqu'à une dose maximale de 200 mg trois fois par jour en fonction de la réponse clinique).

Les antécédents vaccinaux étaient passés en revue et les patients devaient recevoir une vaccination antiméningococcique avant ou au moment de l'instauration du traitement par le danicopan si le statut vaccinal au cours des trois ans précédents ne pouvait pas être vérifié.

Les patients ont été randomisés selon un rapport 2:1 pour recevoir le danicopan ou le placebo trois fois par jour pendant 12 semaines en plus du traitement de fond par ravulizumab ou eculizumab administré dans les deux groupes. Après la semaine 12, tous les patients ont reçu le danicopan en association avec leur traitement de fond par ravulizumab ou eculizumab jusqu'à la semaine 24. À la fin des périodes de traitement (semaine 24), il était proposé aux patients d'entrer dans une période d'extension à long terme au cours de laquelle ils continuaient à recevoir le danicopan avec le traitement de fond par ravulizumab ou eculizumab.

Les caractéristiques démographiques ou initiales étaient généralement équilibrées entre les groupes de traitement. L'histoire de l'HPN était comparable entre le groupe recevant le traitement actif et le groupe contrôle recevant le placebo. L'âge moyen à l'inclusion était de 52,8 ans et la majorité des patients étaient de sexe féminin (62,8 %). Lors de l'inclusion, le taux moyen d'hémoglobine était de 7,75 g/dL [4,81 mmol/L] et le taux moyen de réticulocytes était de $239,40 \times 10^9/L$. Au cours des 24 semaines précédant l'administration de la première dose, 76 patients (88,4 %) avaient reçu des transfusions de concentré érythrocytaire ou de sang total et le nombre moyen de transfusions était de 2,6. Le taux moyen de LDH était de 298,13 U/L et le score FACIT-Fatigue moyen de 33,24. Dans l'étude ont été inclus 51 patients (59,3 %) traités par ravulizumab et 35 patients (40,7 %) traités par eculizumab.

Le critère d'évaluation principal était la variation du taux d'Hb entre l'inclusion et la semaine 12. Les critères secondaires étaient le pourcentage de patients ayant obtenu une augmentation ≥ 2 g/dL [1,2 mmol/L] du taux d'Hb à la semaine 12 en l'absence de transfusion, le pourcentage de patients n'ayant pas eu besoin de transfusion (absence de recours aux transfusions) jusqu'à la semaine 12, la variation du score du questionnaire d'évaluation fonctionnelle de la fatigue dans le traitement des maladies chroniques (*Functional Assessment of Chronic Illness Therapy [FACIT]-Fatigue*) à la semaine 12 par rapport au score initial et la variation en nombre absolu des réticulocytes à la semaine 12 par rapport à la valeur initiale. L'absence de recours aux transfusions était considérée comme atteint uniquement chez les patients qui n'avaient pas reçu de transfusions et pour lesquels aucune transfusion n'était justifiée selon les recommandations du protocole entre l'inclusion et la semaine 12 de la première période de traitement.

Pour l'analyse de l'efficacité, les données principales sont fondées sur une analyse prédéfinie effectuée après que les 63 premiers patients randomisés aient atteint la fin de la première période de traitement de 12 semaines (traitement terminé ou arrêté). Le danicopan en association avec le ravulizumab ou l'eculizumab a été supérieur au placebo en association avec le ravulizumab ou l'eculizumab pour le critère d'évaluation principal et a induit une augmentation statistiquement significative du taux d'Hb entre l'inclusion et la semaine 12. La variation de la moyenne des moindres carrés (MC) du taux d'hémoglobine par rapport à la valeur initiale était de 2,94 g/dL [1,82 mmol/L] dans le groupe danicopan contre 0,50 g/dL [0,31 mmol/L] dans le groupe placebo. La différence entre les groupes de traitement était de 2,44 g/dL [1,51 mmol/L] (IC à 95 % : 1,69 [1,05] ; 3,20 [1,99]) ; $p < 0,0001$). Par rapport au placebo, on observe avec danicopan une amélioration statistiquement significative des quatre critères d'évaluation secondaires : le pourcentage de patients ayant obtenu une augmentation ≥ 2 g/dL [1,2 mmol/L] du taux d'hémoglobine en l'absence de transfusion (59,5 % contre 0 %, différence entre les traitements : 46,9 [IC à 95 % : 29,2 ; 64,7] ; $p < 0,0001$), le pourcentage de patients n'ayant pas eu besoin de transfusion (83,3 % contre 38,1 %, différence entre les traitements : 41,7 [IC à 95 % : 22,7 ; 60,8] ; $p = 0,0004$), la variation du score FACIT Fatigue (7,97 contre 1,85, différence entre les traitements : 6,12 [IC à 95 % : 2,33 ; 9,91] ; $p = 0,0021$) et la variation du taux de réticulocytes (-83,8 contre 3,5, différence entre les traitements : -87,2 [IC à 95 % : -117,7 ; -56,7] ; $p < 0,0001$).

Les résultats supplémentaires à la semaine 12 chez l'ensemble des patients randomisés (N = 86), concordent avec les résultats issus de l'analyse principale de l'efficacité (N = 63). Le danicopan en association avec le ravulizumab ou l'eculizumab a été supérieur au placebo en association avec le ravulizumab ou l'eculizumab pour le critère d'évaluation principal et a induit une augmentation statistiquement significative du taux d'Hb entre l'inclusion et la semaine 12 (voir tableau 2 et figure 1). Par rapport au placebo, le danicopan a également induit des améliorations statistiquement significatives pour les quatre critères d'évaluation secondaires (voir tableau 2).

Pendant la première période de traitement de 12 semaines, la dose a été augmentée de 150 mg à 200 mg trois fois par jour chez 14 des 57 patients (24,6 %) du groupe danicopan en association. Quatre patients (deux patients randomisés dans le groupe placebo et deux patients randomisés dans le groupe danicopan) ont arrêté le traitement pendant la première période de traitement. Il n'a pas été rapporté d'arrêts du traitement en raison d'une hémolyse.

Tableau 2 : Analyses des résultats à la semaine 12 du critère d'évaluation principal et des critères secondaires (ensemble des patients randomisés)

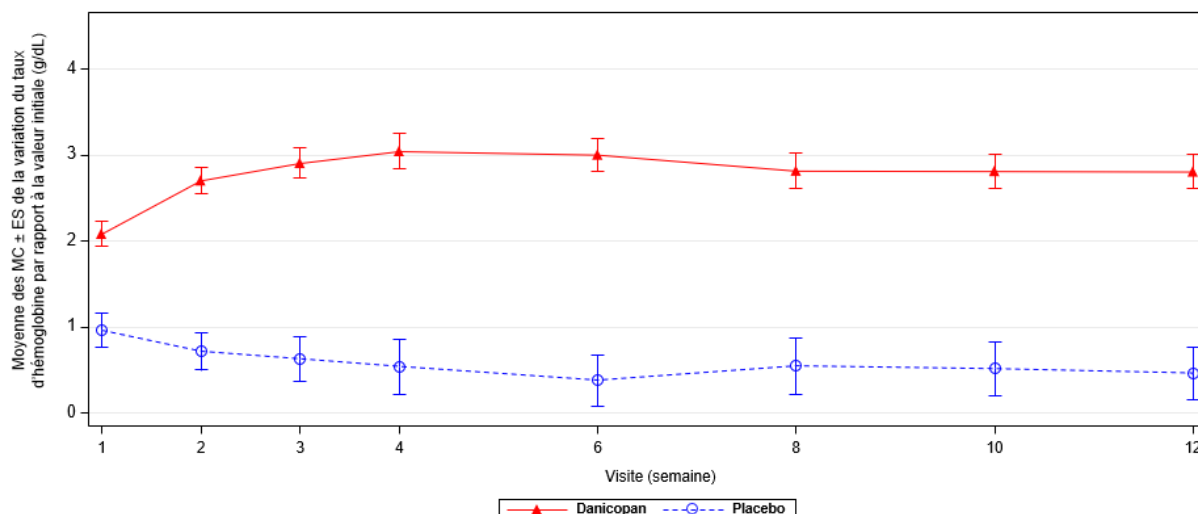
	Danicopan (en association avec le ravulizumab ou l'eculizumab) N = 57	Placebo (en association avec le ravulizumab ou l'eculizumab) N = 29
Variation du taux d'hémoglobine (critère principal)		
Variation moyenne entre l'inclusion et la semaine 12 (g/dL [mmol/L])	2,81 [1,74]	0,46 [0,29]
Différence entre les traitements* (IC à 95 %)	2,35 [1,46] (1,63 [1,01] ; 3,06 [1,90])	
Pourcentage de patients ayant obtenu une augmentation ≥ 2 g/dL [1,2 mmol/L] du taux d'hémoglobine en l'absence de transfusion		
À la semaine 12 (%)	54,4	0
Différence entre les traitements** (IC à 95 %)	47,5 (32,6 ; 62,4)	
Pourcentage de patients n'ayant pas eu besoin de transfusion		
Jusqu'à la semaine 12 de la période de traitement (%)	78,9	27,6
Différence entre les traitements** (IC à 95 %)	48,4 (31,8 ; 64,9)	
Variation du score FACIT Fatigue		
Variation moyenne entre l'inclusion et la semaine 12	8,10	2,38
Différence entre les traitements* (IC à 95 %) :	5,72 (2,62; 8,83)	
Variation du taux de réticulocytes		
Variation moyenne entre l'inclusion] et la semaine 12 (109/L)	-92,6	-0,9
Différence entre les traitements* (IC à 95 %)	-91,6 (-120,0; -63,3)	

* Selon un modèle à effets mixtes pour mesures répétées.

** Les différences des taux et les IC à 95 % associés ont été calculés selon la méthode de Miettinen et Nurminen avec ajustement pour les facteurs de stratification.

Abréviations : IC = intervalle de confiance ; FACIT = *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy*.

Figure 1 : Variation moyenne du taux d'hémoglobine entre l'inclusion et la semaine 12 (ensemble des patients randomisés)



Les résultats à la semaine 24 concordaient avec ceux observés à la semaine 12, ce qui corrobore le maintien de l'effet. Chez les 55 patients atteints d'HPN traités par le danicopan pendant 24 semaines, la variation de la moyenne des MC (Moyenne Cumulative) du taux d'Hb entre l'inclusion et la semaine 24 était de 2,95 g/dL [1,83 mmol/L] (IC à 95 % : 2,42 [1,50] ; 3,48 [2,16]), l'absence de recours aux transfusions a été maintenue jusqu'à la semaine 24 chez 69,1 % des patients, et 41,8 % des patients avaient obtenu une augmentation ≥ 2 g/dL [1,2 mmol/L] du taux d'Hb à la semaine 24 en l'absence de transfusion. Il a également été observé chez ces patients des améliorations uniformes du score FACIT-Fatigue qui ont été maintenues pendant 24 semaines ; la variation moyenne par rapport au score initial était de 6,19 points (IC à 95 % : 4,10 ; 8,29).

Les résultats d'efficacité jusqu'à la semaine 72 concordent avec ceux observés aux semaines 12 et 24 et confirment la durabilité et le maintien de l'effet au cours du temps. Chez les patients ayant reçu le danicopan pendant 72 semaines (N = 16), la variation moyenne du taux d'Hb entre l'inclusion et la semaine 72 était de 2,99 g/dL [1,86 mmol/L].

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Voydeya dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans l'indication d'HPN (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après administration par voie orale, le danicopan est absorbé rapidement, le temps jusqu'à la concentration maximale observée (T_{max}) moyen étant d'environ 3 heures. Au-delà de la dose comprise entre 200 mg et 800 mg, la C_{max} augmentait de façon moins proportionnelle à la dose, probablement en raison de la faible solubilité limitant l'absorption. Après administration de danicopan avec un repas à haute teneur en lipides, l'ASC et la C_{max} étaient plus élevées d'environ 25 % et 93 % respectivement par rapport à l'administration à jeun. Le T_{max} médian était comparable lorsque le danicopan était administré avec un repas ou à jeun, et d'environ 3,0 et 2,5 heures respectivement (voir rubrique 4.2).

Le danicopan présente une capacité de pénétration tissulaire élevée et est un substrat de la P-gp *in vitro*, mais à faible ratio d'efflux. L'exposition au danicopan après administration orale ne semble

pas être modifiée par l'efflux induit par la P-gp dans le tractus gastro-intestinal. Le danicopan n'est pas un substrat de la BCRP, d'OATP1B1 ni d'OATP1B3.

Distribution

Le danicopan est fortement lié aux protéines plasmatiques humaines (91,5 % à 94,3 %) et est distribué principalement dans le plasma, avec un rapport des $ASC_{0-\infty}$ sang total/plasma moyennes de 0,545. Les concentrations plasmatiques du danicopan semblaient diminuer de façon biphasique après l'atteinte du T_{max} . Après administration par voie orale, le volume apparent de distribution chez un patient de 75 kg estimé selon le modèle de pharmacocinétique de population était de 168 L pour le compartiment central et de 234 L pour le compartiment périphérique (402 L au total), ce qui semble indiquer une distribution modérée du danicopan dans le compartiment périphérique.

Biotransformation

Après administration par voie orale, le danicopan est fortement métabolisé (96 %) par des voies d'oxydation, de réduction et d'hydrolyse, l'hydrolyse du groupe amide étant identifiée comme la voie d'élimination majeure. Le métabolisme catalysé par les enzymes du CYP450 est minime.

Élimination

Après administration par voie orale, le danicopan est éliminé principalement dans les fèces (environ 69 % de la dose administrée contre environ 25 % dans les urines). Dans l'analyse pharmacocinétique (PK) de population portant sur des patients atteints d'HPN présentant une hémolyse extra-vasculaire (HEV) cliniquement significative, la valeur moyenne estimée du $t_{1/2}$ était de 7,91 heures.

Populations particulières

L'analyse PK de population n'a pas montré de différences significatives de la pharmacocinétique du danicopan en fonction du sexe, de l'âge ou du groupe ethnique.

Insuffisance rénale

Après administration par voie orale de 200 mg de danicopan chez des sujets présentant une insuffisance rénale sévère ($DFGe < 30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$), l'exposition (ASC) au danicopan était augmentée d'environ 50 % par rapport à l'exposition chez les sujets ayant une fonction rénale normale. L'excrétion rénale n'est pas la voie d'élimination majeure du danicopan, même chez les sujets ayant une fonction rénale normale (voir rubrique 4.2).

Insuffisance hépatique

Il n'a pas été observé de différence significative de l'exposition au danicopan chez les sujets présentant une insuffisance hépatique modérée (classe B de Child-Pugh) par rapport aux sujets ayant une fonction hépatique normale (voir rubrique 4.2). Il n'a pas été mené d'études chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh).

5.3 Données de sécurité préclinique

Dans l'étude de toxicologie de 6 mois chez le rat (espèce non sensible aux effets pharmacologiques du danicopan), une hypertrophie du foie, de la thyroïde et des glandes surrénales ont été observées à la dose de 1 000 mg/kg/jour, dose sans effet nocif observé (DSENO) environ 26 fois supérieure à l'exposition humaine à la dose de 200 mg trois fois par jour sur la base de l'ASC).

Dans l'étude de toxicologie de 9 mois chez le chien, la dose de 150 mg/kg/jour n'a pas été tolérée. Des effets sur les organes cibles ont été observés dans le foie, compatibles avec une cholestase hépatobiliaire, et comprenaient une hypertrophie/hyperplasie des voies biliaires et une accumulation de pigments biliaires dans les cellules de Kupffer et les hépatocytes. Les augmentations des taux

d'ASAT, d'ALAT, de phosphatase alcaline, de gamma-glutamyltransférase et de bilirubine totale étaient corrélées aux anomalies histologiques dans le foie. L'hypertrophie/hyperplasie des voies biliaires a été observée chez les mâles aux doses ≥ 75 mg/kg/jour (environ 5 fois supérieure à l'exposition humaine à la dose de 200 mg trois fois par jour sur la base de l'ASC). Cependant, à une dose de 75 mg/kg/jour, la sévérité et l'ampleur des anomalies étaient moindres et ces observations n'étaient pas corrélées avec les résultats de pathologie clinique.

Génotoxicité/carcinogénicité

Le danicopan n'a pas été génotoxique dans l'essai de mutation réverse sur bactéries (test d'Ames), dans le test des micronoyaux *in vitro* sur lymphocytes de sang périphérique humains ou dans le test des micronoyaux *in vivo* chez le rat.

Le danicopan n'a pas été cancérigène dans l'étude de carcinogénicité de 6 mois chez la souris TgRasH2 et dans l'étude de carcinogénicité de 2 ans chez le rat. Dans l'étude chez les rats toutefois, il a été observé une incidence élevée de néoplasies épithéliales de l'endomètre chez les animaux recevant la dose la plus élevée de 500 mg/kg/jour par rapport aux animaux témoins ; cependant, l'incidence générale des carcinomes endométriaux peut être élevée dans cette souche de rat. La pertinence clinique de ces observations n'est pas connue.

Toxicité sur la fertilité/sur le développement

Dans l'étude de la fertilité et du développement embryonnaire précoce chez le lapin, il a été observé une réduction des performances de reproduction chez les mâles et les femelles à la dose de 500 mg/kg/jour, une dose associée à une tolérance médiocre. La DSENO pour les fonctions de reproduction mâles et femelles estimée était de 250 mg/kg/jour (induisant une exposition représentant environ 7,2 fois et 8,8 fois l'exposition chez l'homme).

Dans l'étude du développement pré- et postnatal chez le lapin, chez les mâles de la génération F1, il a été constaté par rapport aux valeurs chez les animaux témoins une diminution de la concentration en sperme dans l'épididyme (de 19 %, 20 % et 18 %) dans tous les groupes de dose (50, 125 et 250 mg/kg/jour respectivement), la différence n'étant statistiquement significative que dans les groupes de dose faible et intermédiaire. Cela n'a pas eu d'effet sur les capacités de reproduction des mâles de la génération F1.

Chez le lapin, il n'a pas été observé d'effets sur le développement embryonnaire précoce et sur le développement foetal ni sur le développement postnatal à une exposition systémique maternelle moyenne représentant environ 20 fois l'exposition chez l'homme. Chez le rat, il n'a pas été constaté d'effets sur le développement embryonnaire et foetal à une exposition maternelle représentant jusqu'à 30 fois environ l'exposition chez l'homme à la dose de 200 mg trois fois par jour.

Excrétion dans le lait

Après administration par voie orale à des lapines du jour 4 au jour 10 de l'allaitement, le danicopan était excrété dans le lait, les concentrations dans le lait étant supérieures d'environ 5 fois et 3,5 fois aux concentrations plasmatiques maternelles aux doses de 50 et 250 mg/kg/jour respectivement.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé

Lactose monohydraté
Cellulose microcristalline
Croscarmellose sodique
Laurilsulfate de sodium
Stéarate de magnésium
Silice colloïdale hydrophobe
Succinate d'acétate d'hypromellose

Pelliculage

Alcool polyvinylique
Dioxyde de titane (E171)
Macrogol 4000
Talc

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

30 mois dans le flacon en polyéthylène haute densité (PEHD)
Après première ouverture du flacon : 48 jours

2 ans dans les plaquettes en polychlorure de vinyle (PVC)/polychlorotrifluoroéthylène (PCTFE)/PVC

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon

Flacons en PEHD avec fermeture de sécurité enfant et sachet déshydratant contenant 90 comprimés pelliculés. Chaque boîte contient 180 comprimés pelliculés.

Présentations :

- Boîtes contenant un flacon de 90 comprimés pelliculés de 50 mg et un flacon de 90 comprimés pelliculés de 100 mg.
- Boîtes contenant deux flacons de 90 comprimés pelliculés de 100 mg.

Plaquette

Plaquette en PVC/PCTFE/PVC. Chaque boîte contient 168 comprimés pelliculés.

Présentations :

- Boîtes contenant 4 étuis portefeuille (avec fermeture de sécurité enfant), contenant chacun 21 comprimés pelliculés de 50 mg et 21 comprimés pelliculés de 100 mg conditionnés en plaquettes.
- Boîtes contenant 4 étuis portefeuille (avec fermeture de sécurité enfant), contenant chacun 42 comprimés pelliculés de 100 mg conditionnés en plaquettes.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Alexion Europe SAS
103-105 rue Anatole France
92300 Levallois-Perret
FRANCE

pharmacovigilance.france@alexion.com
Medinfo.EMEA@alexion.com
Quality.France@alexion.com

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Numéro d'AMM	Code CIP	Présentation
EU/1/24/1792/001	34009 302 979 0 2	Boîte de 180 comprimés (1 flacon de 90 comprimés de 50 mg + 1 flacon de 90 comprimés de 100 mg)
EU/1/24/1792/003	34009 302 979 1 9	Boîte de 180 comprimés (2 flacons de 90 comprimés de 100 mg)

Présentations non commercialisées à la date de novembre 2024.

9. CONDITION DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I

Médicament soumis à prescription hospitalière.

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.

Médicament non remboursé à la date de novembre 2024. Demande d'admission à l'étude.

10. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 19 avril 2024

11. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

03 juillet 2024

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>

« Vos données personnelles sont traitées par Alexion Pharma France au fins de (a) la gestion des relations et échanges avec vous en fonction de vos centres d'intérêts (y compris un profilage), les opérations de communication (par email, courrier, fax, SMS ou téléphone) de nature institutionnelle, promotionnelle, médicale ou scientifique ou pour vous convier à des manifestations, la gestion de vos remarques ou observations relatives à la qualité de l'information délivrée par Alexion Pharma France, ainsi que pour vous proposer de participer à des enquêtes ou études de marché ; (b) l'activité de prospection et d'information promotionnelle conformément à la Charte et au Référentiel de certification de la Haute Autorité de Santé.

Vous pouvez accéder à vos données, demander leur rectification, leur effacement et leur portabilité, la limitation de leur traitement, ainsi que définir des directives relatives au sort de vos données après votre décès.

Vous pouvez à tout moment retirer votre consentement au traitement de vos données, lorsque ce traitement était basé sur votre consentement (communications par email, SMS, fax).

Vous pouvez vous opposer au traitement de vos données et demander à ne pas faire l'objet d'un profilage ou à être retiré de notre base « prospects » sans avoir à vous justifier.

Lorsque vous acceptez les actions d'information promotionnelle de la part d'Alexion Pharma France, les traitements qui relèvent d'une obligation légale d'Alexion Pharma France (par exemple la planification et la traçabilité des interactions entre Alexion Pharma France et vous) ne peuvent pas faire l'objet d'une demande d'effacement ou d'opposition. Vous pouvez exercer vos droits auprès du Délégué à la protection des données : AstraZeneca Middlewood Court, Silk Road, Macclesfield, Cheshire SK10 2NA ou privacy@alexion.com. Pour une information complète relative au traitement de vos données, veuillez consulter notre site internet : https://alexion.com/documents/gdpr/france_french»

« Tous les collaborateurs Alexion Pharma France exerçant une activité d'information promotionnelle sont à votre disposition pour vous présenter les règles de déontologie formalisées par Alexion Pharma France et répondre à vos questions. Les règles de déontologie d'Alexion Pharma France sont disponibles à l'adresse suivante : <http://alexionpharma.fr>. Alexion Pharma France s'engage à respecter la Charte de l'information par démarchage ou prospection visant à la promotion des médicaments ainsi que son référentiel. »

« Si vous souhaitez faire connaître votre appréciation sur la qualité de la visite délivrée, vous pouvez écrire au Pharmacien Responsable d'Alexion Pharma France à l'adresse suivante : pr.alexionfrance@alexion.com »