

Décision n° 2022.0067/DC/SEM du 17 février 2022 du collège de la Haute Autorité de santé portant autorisation d'accès précoce de la spécialité TAVNEOS

Le collège de la Haute Autorité de santé ayant valablement délibéré en sa séance du 17 février 2022.

Vu le code de la sécurité sociale, notamment les articles L. 161-37 et R. 161-78-1 et suivants ;
Vu le code de la santé publique, notamment les articles L. 5121-12 et R. 5121-68 et suivants ;
Vu le règlement intérieur du collège ;
Vu le règlement intérieur de la commission de la transparence ;
Vu l'autorisation de mise sur le marché délivrée à la spécialité TAVNEOS ;
Vu la demande d'autorisation d'accès précoce présentée par le laboratoire VIFOR France pour la spécialité TAVNEOS reçue le 27 octobre 2021 ;
Vu la demande d'inscription sur l'une des listes des spécialités remboursables déposée par le demandeur ;
Vu la notification de la HAS indiquant les éléments manquants adressée le 3 novembre 2021 au demandeur ;
Vu les éléments reçus les 17, 22, 23 et 26 novembre 2021 ;
Vu l'accusé d'enregistrement de demande complète notifié le 29 novembre 2021 au demandeur ;
Vu l'avis de la commission de la transparence du 9 février 2022, figurant à l'annexe I ;

DÉCIDE :

Article 1^{er}

La demande d'autorisation d'accès précoce susvisée concerne le médicament TAVNEOS (avacopan) dans l'indication « Traitement des patients adultes atteints de granulomatose par polyangéite (GPA) ou polyangéite microscopique (PAM) ayant un risque de décompensation liée aux fortes doses de glucocorticoïdes ou identifiés comme présentant un risque élevé de développer des complications aux fortes doses de glucocorticoïdes », ayant obtenu une autorisation de mise sur le marché attestant de son efficacité et de sa sécurité.

Le laboratoire VIFOR France a déposé une demande d'inscription de cette indication sur la liste visée à l'article L. 5123-2 du code de la santé publique et sur la liste visée à l'article L. 162-17 du code de la sécurité sociale.

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

- L'indication visée dans la demande est destinée à traiter des maladies graves, rares et invalidantes. En effet il s'agit de maladies graves qui peuvent mettre en jeu le pronostic vital du patient et endommager de manière définitive un organe ; rares car de faible prévalence (inférieure à 220 cas/million d'habitants) ; et invalidantes car ayant un impact important sur la vie professionnelle, familiale, sociale et affective du patient.
- Il n'existe pas de traitement approprié. Les comparateurs cliniquement pertinents d'avacopan, à savoir les glucocorticoïdes à forte dose, ne sont pas considérés comme des traitements appropriés chez les patients adultes ayant une contre-indication formelle aux fortes doses de glucocorticoïdes. En effet, l'exposition de ces patients à de fortes doses de glucocorticoïdes apparaît comme non appropriée en termes de toxicité au regard de l'alternative thérapeutique par avacopan permettant une épargne cortisonique à efficacité présumée non-inférieure.

- Dans la mesure où les maladies sont graves, rares et invalidantes, et qu'il n'existe pas de traitement approprié, la mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée.
- Ce médicament est présumé innovant car il s'agit d'une nouvelle modalité de prise en charge qui, en permettant une épargne cortisonique, constitue un changement substantiel dans la prise en charge des patients au regard de la iatrogénie importante de la corticothérapie au long cours. Les données de tolérance actuellement disponibles concernant l'avacopan, bien que limitées à seulement un an de suivi des patients, apparaissent favorables.

S'appropriant les motifs de l'avis de la CT, le collège considère que les critères visés à l'article L. 5121-12 du code de la santé publique sont donc remplis en l'espèce.

Par conséquent, l'autorisation d'accès précoce prévue au III de l'article L. 5121-12 du code de la santé publique est octroyée à la spécialité :

TAVNEOS (avacopan) 10 mg, gélule

Flacon de 180 gélules (CIP : 34009 302 469 4 8)

du laboratoire VIFOR France

dans l'indication « En association au rituximab ou au cyclophosphamide, pour le traitement des patients adultes atteints de granulomatose avec polyangéite (GPA) ou de polyangéite microscopique (PAM) et ayant une contre-indication formelle aux fortes doses de glucocorticoïdes ».

Cette spécialité relève de la catégorie des médicaments soumis à prescription restreinte, dans les conditions prévues par son autorisation de mise sur le marché.

Article 2

La présente autorisation est subordonnée au respect du protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil des données, mentionné au IV de l'article L. 5121-12 du code de la santé publique, et figurant à l'annexe II de la présente décision.

Article 3

La présente autorisation est valable pour une durée de 12 mois à compter de sa date de notification. Elle peut être renouvelée dans les conditions prévues à l'article R. 5121-69-4 du code de la santé publique.

Article 4

Le directeur général de la Haute Autorité de santé est chargé de l'exécution de la présente décision qui sera publiée au Bulletin officiel de la Haute Autorité de santé.

Fait le 17 février 2022.

Pour le collège :
La présidente de la Haute Autorité de santé,
 Pr Dominique LE GULUDEC
Signé

ANNEXES :

Annexe I : avis de la CT

Annexe II : protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil des données

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS****avacopan**
TAVNEOS 10 mg
gélule

Demande d'autorisation d'accès précoce pour une indication disposant d'une AMM

Adopté par la Commission de la transparence le 16 février 2022

- Maladie rare
- Secteur : hôpital

Ce document est un avis rendu par la Commission de la Transparence, la décision d'autoriser ou non l'accès précoce revient au collège de la HAS.

L'essentiel

Avis favorable à l'autorisation d'accès précoce dans l'indication suivante : **En association au rituximab ou au cyclophosphamide, pour le traitement des patients adultes atteints de granulomatose avec polyangéite (GPA) ou de polyangéite microscopique (PAM) et ayant une contre-indication formelle aux fortes doses de glucocorticoïdes.**

Sommaire

1.	Contexte	3
2.	Indication	3
3.	Posologie et mode d'administration	3
4.	Appréciation des critères prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique	4
4.1	Gravité ou rareté ou caractère invalidant de la maladie que la spécialité est destinée à traiter	4
4.2	Existence de traitements appropriés	5
4.3	Mise en œuvre du traitement	7
4.4	Efficacité et sécurité fortement présumées de la spécialité	7
4.5	Caractère présumé innovant de la spécialité, notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent	8
5.	Conclusions de la Commission	13
6.	Recommandation de la Commission	13
7.	Informations administratives et réglementaires	14

1. Contexte

Il s'agit d'une demande d'autorisation d'accès précoce (AAP) post-AMM de TAVNEOS (avacopan) dans l'indication : « Traitement des patients adultes atteints de granulomatose par polyangéite (GPA) ou polyangéite microscopique (PAM) **ayant un risque de décompensation liée aux fortes doses de glucocorticoïdes ou identifiés comme présentant un risque élevé de développer des complications aux fortes doses de glucocorticoïdes** », en application de l'article L.5121-12 du code de la santé publique.

Cette spécialité a obtenu le 11 janvier 2022 une autorisation de mise sur le marché (AMM) européenne centralisée dans une indication plus large que celle faisant l'objet de la demande d'AAP : « Tavneos, en association avec un traitement par rituximab ou cyclophosphamide, est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints de granulomatose avec polyangéite (GPA) ou de polyangéite microscopique (PAM) sévère et active ». En effet, l'indication revendiquée pour la demande d'AAP ne concerne que les patients ayant un risque de décompensation liée aux fortes doses de glucocorticoïdes ou identifiés comme ayant un risque élevé de développer des complications aux fortes doses de glucocorticoïdes.

Le laboratoire a déposé une demande d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités.

A noter que l'avacopan a fait l'objet d'autorisations temporaires d'utilisation nominatives (ATUn) dispensées par l'ANSM pour le traitement de la vascularite associée aux anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA) en cas d'intolérance aux corticoïdes, en association avec le rituximab ou le cyclophosphamide (11 demandes d'ATUn ont été délivrées par l'ANSM pour l'avacopan dans cette indication depuis janvier 2020).

TAVNEOS (avacopan) a été désigné médicament orphelin par l'EMA pour le traitement de la GPA et de la PAM le 19 novembre 2014.

2. Indication

→ Indication retenue pour l'autorisation d'accès précoce :

En association au rituximab ou au cyclophosphamide, pour le traitement des patients adultes atteints de granulomatose avec polyangéite (GPA) ou de polyangéite microscopique (PAM) et ayant une contre-indication formelle aux fortes doses de glucocorticoïdes.

L'indication retenue pour l'autorisation d'accès précoce est plus restreinte que l'indication d'AMM.

→ Partie de l'indication AMM non incluse dans l'autorisation d'accès précoce :

Traitement des patients adultes atteints de GPA ou PAM sévère et active n'ayant pas de contre-indication formelle aux fortes doses de glucocorticoïdes.

3. Posologie et mode d'administration

La dose recommandée de Tavneos est de 30 mg (3 gélules de 10 mg chacune) par voie orale deux fois par jour, matin et soir, avec de la nourriture.

Tavneos doit être administré en association avec du rituximab ou du cyclophosphamide comme suit :

1. Rituximab à raison de 4 doses hebdomadaires par voie intraveineuse ou,
2. Cyclophosphamide par voie intraveineuse ou orale pendant 13 ou 14 semaines, suivi d'azathioprine ou de mycophénolate mofétil par voie orale et,
3. **Glucocorticoïdes si cliniquement indiqué.**

4. Appréciation des critères prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique

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

4.1 Gravité ou rareté ou caractère invalidant de la maladie que la spécialité est destinée à traiter

Les vascularites systémiques sont un groupe hétérogène de maladies rares caractérisées par une inflammation des vaisseaux sanguins artériels, capillaires et/ou veineux, conduisant à une altération de la paroi vasculaire dans son ensemble (endothélium, média et adventice) avec nécrose fibrinoïde. La sténose ou l'occlusion de la lumière vasculaire par une thrombose ou une prolifération intimale est la résultante de l'atteinte endothéliale, à l'origine des manifestations cliniques de la maladie^{1,2}. Tous les vaisseaux, de l'aorte jusqu'aux capillaires, peuvent être concernés, d'où une expression clinique très polymorphe.

La nomenclature actualisée de Chapel Hill³, système de classification de référence, organise les vascularites selon le calibre des vaisseaux atteints. Les vascularites nécrosantes affectant les vaisseaux de petit calibre sont subdivisées selon les mécanismes pathogéniques impliqués : associées à des dépôts de complexes immuns d'une part et à des autoanticorps dirigés contre le cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA) d'autre part¹.

La granulomatose avec polyangéite (GPA) – anciennement dénommée granulomatose de Wegener – et la polyangéite microscopique (PAM) sont des vascularites associées aux ANCA. Il s'agit de maladies auto-immunes rares, graves, mettant en jeu le pronostic vital en l'absence de traitement⁴. L'âge moyen de survenue est de 50 à 60 ans.

Le protocole national français de diagnostic et de soins (PNDS) pour la vascularite nécrosante systémique estime que la prévalence de la PAM est de 25 à 184 cas par million d'habitants, et celle de la GPA de 24 à 218 cas par million d'habitants².

Sur le plan clinique, les atteintes pulmonaires, à la symptomatologie hétérogène (toux, dyspnée et hémorragies alvéolaires) sont fréquentes, ainsi que les atteintes rénales, rapidement progressives pouvant conduire à une insuffisance rénale terminale². Des nodules pulmonaires multiples sont caractéristiques de la GPA. Les tableaux les plus sévères associent les atteintes pulmonaires et rénales (syndrome pneumo-rénal). Des manifestations systémiques neurologiques (mononévrites multiples principalement), dermatologiques (purpura, ulcérations ou nécroses cutanées), rhumatologiques (arthralgies, myalgies) ou ORL sont également observées.

¹ Guillevin L, Terrier B. Classification des vascularites systémiques, Presse Med 2012; 41: 986–95.

² HAS. Guide affection longue durée. Vascularites nécrosantes systémiques (périartérite noueuse et vascularites associées aux ANCA). Protocole National de Diagnostic et de Soins. 2019

³ Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA et al. 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. Arthritis & Rheumatism 2013 ; 65: 1–11.

⁴ Site en ligne du Groupe Français d'Etude des Vascularites, GFEV, <http://www.vascularites.org/>, consulté en octobre 2019.

Le groupe européen d'étude des vascularites (EUVAS) a défini 5 catégories de vascularites à ANCA en fonction de la nature des atteintes cliniques : les formes localisées, systémiques, généralisées, sévères et réfractaires⁵.

Bien que les traitements actuels soient en mesure d'obtenir des résultats favorables chez la majorité des patients, certains rechutent ou meurent de complications liées à la maladie ou aux traitements². Par rapport à la population générale, il existe une surmortalité dans les 18 premiers mois suivant le diagnostic de vascularite⁴, imputable soit à la vascularite soit aux traitements administrés⁶. Dans toutes les vascularites, le décès peut résulter de l'atteinte d'un organe noble. Dans les GPA et PAM, les principales causes de décès sont l'insuffisance rénale et l'hémorragie alvéolaire.

Il s'agit d'une maladie invalidante avec un impact important sur la vie professionnelle, familiale et sociale, affective, liés notamment à l'immunodépression induite par les traitements et entraînant le nécessaire isolement du patient, la perte de concentration, aux effets indésirables des traitements, aux troubles de la mémoire et à la fatigue chronique. Ces atteintes sont corroborées par les associations de patients.

La spécialité est destinée à traiter des maladies graves, rares et invalidantes.

4.2 Existence de traitements appropriés

4.2.1 Stratégie thérapeutique

Les objectifs de la prise en charge des vascularites à ANCA sont d'induire la rémission et de prévenir les rechutes, tout en limitant les effets indésirables liés au traitement et les séquelles de la maladie.

En France, la stratégie thérapeutique d'induction de la rémission des GPA et PAM sévères et actives se fonde sur les recommandations françaises du Groupe Français d'Etude des Vascularites (GFEV)⁷ (2013), européennes de l'EULAR⁵ (2009) et le protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) de la HAS². La prise en charge est multidisciplinaire et coordonnée par un médecin hospitalier en lien avec un centre de référence des maladies auto-immunes et maladies systémiques rares ou un centre de compétences.

Le traitement des formes sévères de GPA et PAM associe les corticoïdes aux immunosuppresseurs prescrits au long cours, pour une durée supérieure à 18 mois^{5,7,8}. Une première phase de traitement d'induction d'environ 3 à 6 mois vise à obtenir la rémission de la maladie.

Dans le traitement d'induction de la rémission de la GPA et de la PAM systémiques, en première intention, le rituximab peut être prescrit au même titre que le cyclophosphamide⁷. Le choix du traitement est laissé à l'appréciation du clinicien lorsque les malades sont pris en charge pour une première poussée de la maladie. La décision prend en compte les antécédents du patient, les facteurs de morbidité préexistants, de la maladie à traiter et de l'opinion du patient. Le rituximab doit être prescrit de manière préférentielle chez les femmes en âge de procréer, particulièrement lorsqu'elles sont âgées de plus de 30 ans. Ces traitements immunosuppresseurs sont administrés en association à une forte

⁵ Mukhtyar C, Guillevin L. Cid MC et al. EULAR recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis, Ann Rheum Dis 2009;68:310–7.

⁶ Karras A, Guiard E, Lévi C et al. Granulomatose avec polyangéite (maladie de Wegener). Presse Med 2012;41:1014-23.

⁷ Charles P, Bienvenu B, Bonnotte B. et al. Rituximab: Recommendations of the French Vasculitis Study Group (FVSG) for induction and maintenance treatments of adult, antineutrophil cytoplasm antibody- associated necrotizing vasculitidis. Presse Med 2013; 42:1317-30

⁸ Lapraik C, Watts R, Bacon P. BSR and BHPR guidelines for the management of adults with ANCA associated vasculitis, Rheumatology 2007;46:1615–16

dose initiale de glucocorticoïdes. Après un traitement initial de 3 semaines à la dose de 1 mg/kg/jour d'équivalent prednisone, l'objectif est de réduire puis d'arrêter les glucocorticoïdes selon un schéma de décroissance, tout en maintenant la rémission. La durée totale de la corticothérapie varie de 6 mois (protocoles nord-américains) à 18–24 mois (protocoles européens)². En France, elle est habituellement de 6 à 12 mois selon un schéma de décroissance dont les points de repère essentiels sont environ 20 mg/jour à 3 mois, 10 mg/jour à 6 mois et 5 mg/jour à un an d'équivalent prednisone².

La commission a souligné la toxicité importante induite à moyen et long terme par les glucocorticoïdes donnés au long court (événements indésirables multiples et fréquents) avec des doses cumulées considérables sur toute l'histoire de la maladie.

Le traitement d'induction actuel permet d'obtenir une rémission dans plus de 80% des cas de GPA et de PAM². Après obtention de la rémission, les rechutes, qui surviennent chez plus de la moitié des patients atteints de GPA et chez environ 30% des patients atteints de PAM à 5 ans^{4,2}, justifient la mise en place d'un **traitement d'entretien** (dont le traitement de référence est le rituximab) dans l'objectif de consolider la rémission et de limiter le risque de rechute⁷.

4.2.2 Comparateurs cliniquement pertinents

Les comparateurs cliniquement pertinents de TAVNEOS (avacopan) dans l'indication faisant l'objet de la demande d'AAP sont les médicaments ou toute autre thérapeutique utilisés en association avec un traitement par rituximab ou cyclophosphamide pour le traitement d'induction de la GPA ou de la PAM sévère et active, chez les patients adultes ayant un risque de décompensation liée aux fortes doses de glucocorticoïdes ou identifiés comme présentant un risque élevé de développer des complications aux fortes doses de glucocorticoïdes.

Actuellement en France, le recours aux glucocorticoïdes à forte dose par voie orale pour une durée de 6 à 12 mois selon un schéma de doses décroissantes constitue une nécessité thérapeutique dans le traitement d'induction de la GPA ou PAM sévère et active. Ils sont inévitablement utilisés, même chez les patients à risque de développer des complications aux fortes doses de glucocorticoïdes, car il n'existe aucune autre option thérapeutique à proposer en association aux immunosuppresseurs. De ce fait, ils constituent un comparateur cliniquement pertinent de TAVNEOS (avacopan).

4.2.2.1 Médicaments

NOM (DCI) Laboratoire	CPT* iden- tique	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR	Prise en charge
Cortancyl (prednisone) SANOFI <i>et génériques</i>	Non	« Affections ou maladies : Collagénoses, connectivites : Poussées évolutives de ma- ladies systémiques, notam- ment : lupus érythémateux disséminé, vascularite, po- lymyosite, sarcoïdose viscé- rale. »	21/11/2018 RI	Important	Sans objet	Oui

*classe pharmaco-thérapeutique

4.2.2.2 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet

➔ Conclusion

Il existe des comparateurs cliniquement pertinents de TAVNEOS (avacopan), au regard des connaissances médicales avérées, dans l'indication retenue pour l'autorisation d'accès précoce, à savoir les glucocorticoïdes à forte dose, faute d'alternative actuellement disponible.

4.2.3 Traitements appropriés

Les comparateurs cliniquement pertinents de TAVNEOS (avacopan), à savoir les glucocorticoïdes à forte dose ne sont pas considérés comme des traitements appropriés chez les patients adultes ayant une contre-indication formelle aux fortes doses de glucocorticoïdes. En effet, l'exposition de ces patients à de fortes doses de glucocorticoïdes apparaît comme non appropriée en termes de toxicité au regard de l'alternative thérapeutique par avacopan permettant une épargne cortisonique à efficacité présumée non-inférieure (cf. 4.5.2.1 Efficacité).

➔ Conclusion

Il n'existe pas de traitement approprié dans l'indication retenue pour l'autorisation d'accès précoce.

4.3 Mise en œuvre du traitement

Dans la mesure où la maladie est grave, rare et invalidante, et qu'il n'existe pas de traitement approprié, la mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée.

4.4 Efficacité et sécurité fortement présumées de la spécialité

TAVNEOS (avacopan) a obtenu, dans une indication considérée plus large que l'indication retenue pour l'autorisation d'accès précoce, une autorisation de mise sur le marché, attestant de son efficacité et de sa sécurité.

4.5 Caractère présumé innovant de la spécialité, notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent

4.5.1 Modalité de prise en charge

L'avacopan est un antagoniste du récepteur du complément humain 5a (C5aR) qui a la capacité de bloquer les effets pro-inflammatoires causés par l'anaphylatoxine C5a, produite lors de l'activation de la cascade du complément. L'épargne cortisonique qu'il permet pour une efficacité non-inférieure aux glucocorticoïdes à forte dose est associée à une diminution de la toxicité induite par la corticothérapie (cf. 4.5.2 Données disponibles) et constitue un changement substantiel dans la prise en charge de la maladie.

Il est donc susceptible d'apporter un changement substantiel et une évolution majeure dans la prise en charge, principalement en termes de tolérance, dans la population spécifiquement concernée par l'autorisation d'accès précoce, au regard du comparateur cliniquement pertinent que sont les glucocorticoïdes à forte dose. Il constitue ainsi une nouvelle modalité de prise en charge de la maladie.

4.5.2 Données disponibles

Les données d'efficacité et de tolérance sont principalement issues des résultats de l'étude de phase III ADVOCATE (CL010_168) randomisée, en double aveugle, contrôlée versus prednisone en posologie dégressive, en association à un immunosuppresseur (rituximab ou cyclophosphamide). Cette étude a été réalisée chez des patients atteints de vascularite associée aux anticorps anti-neutrophiles cytoplasmiques (ANCA)⁹ active. Elle comportait une période d'administration de 52 semaines, suivie d'une période de suivi de 8 semaines.

A noter que les **données d'efficacité et de tolérance disponibles de l'avacopan ne sont pas dans le périmètre précis de l'indication d'accès précoce retenue** puisqu'elles ne concernent pas des patients ayant une contre-indication formelle aux fortes doses de glucocorticoïdes.

Les patients inclus devaient être atteints d'une granulomatose avec polyangéite (de Wegener) ou polyangéite microscopique nouvellement diagnostiquée ou en rechute, pour laquelle un traitement par cyclophosphamide ou rituximab est nécessaire. La recherche d'anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA) (anti-PR3 ou anti-MPO) devait être positive. Lorsque les agences réglementaires l'approuvaient, les adolescents (âgés de 12 à 17 ans) pouvaient être inclus. La maladie devait être classée comme active (à savoir, au moins 1 élément majeur, ou au moins 3 éléments non majeurs, ou au moins les 2 éléments rénaux de protéinurie et d'hématurie sur le score d'activité de vascularite de Birmingham (BVAS)). La maladie pouvait être sévère elle que déterminée par une glomérulonéphrite à progression rapide, hémorragie alvéolaire, hémoptysie, mononévrite multiple d'apparition rapide ou atteinte du système nerveux central.

Les critères de non-inclusion incluaient notamment le fait d'avoir reçu du cyclophosphamide dans les 12 semaines précédant la sélection ; **avoir pris une dose orale quotidienne d'un glucocorticoïde de plus de 10 mg d'équivalent prednisone pendant plus de 6 semaines en continu avant la sélection** ; patients intubés-ventilés en raison d'une hémorragie intra-alvéolaire grave ou patients dialysés ou ayant nécessité des échanges plasmatiques dans les 12 semaines précédant l'inclusion (soit

⁹ Jayne, D.R., Merkel, P.A., Schall, T.J., & Bekker, P. (2021). Avacopan for the treatment of ANCA-associated vasculitis. *New England Journal of Medicine*, 384(7), 599-609.

les patients ayant une vascularite très sévère) ; avoir reçu du rituximab ou un autre anticorps anti-lymphocytes B dans les 52 semaines précédant la sélection ou dans les 26 semaines suivant la reconstitution des lymphocytes B ; et avoir reçu un traitement par anti-TNF, abatacept, alemtuzumab, IgIV, bélimumab, tocilizumab ou éculizumab dans les 12 semaines précédant la sélection.

Les patients ont été répartis en deux groupes de traitement pour recevoir :

- **Groupe avacopan** : avacopan (VO) 30 mg 2 fois par jour pendant 52 semaines
+ placebo pendant 20 semaines
- **Groupe prednisone** : prednisone (VO) 1 dose initiale complète de 60 mg/jour puis doses progressivement diminuées jusqu'à 0 mg/jour sur total de 20 semaines
+ placebo pendant 52 semaines

Tous les patients recevaient également des immunosuppresseurs standards en association aux traitements de l'étude : cyclophosphamide IV ou oral pendant 13 ou 14 semaines respectivement (suivis par l'azathioprine ou le mycophénolate mofétil), ou rituximab en 4 doses IV hebdomadaires.

Il convient de souligner que le schéma thérapeutique du groupe contrôle ne correspond pas tout à fait à la pratique en France en termes de durée de la corticothérapie (qui était courte dans le groupe comparateur) et d'immunosuppresseurs tel que le rituximab utilisé habituellement en traitement d'entretien.

Par ailleurs, tous les patients pouvaient bénéficier de glucocorticoïdes comme traitement de secours en plus des traitements de l'étude, si cela était cliniquement indiqué et strictement nécessaire.

Les patients ont été stratifiés au moment de la randomisation selon 3 facteurs :

- Vascularite associée aux ANCA : nouvellement diagnostiquée *versus* en rechute
- Nature des auto-anticorps ANCA : anti-myéloperoxydase (MPO) *versus* anti-protéinase 3 (PR3)
- Traitement immunosuppresseur associé au cours de l'étude : cyclophosphamide IV *versus* cyclophosphamide VO *versus* rituximab IV

Le laboratoire a également fourni les résultats de deux études cliniques de phase II (CL002_168 et CL003_168) réalisées chez un total de 109 patients atteints de vascularite associée aux ANCA active mais non sévère. Compte tenu des résultats disponibles issus de l'étude de phase III, les résultats de ces deux études ne sont pas détaillés dans le présent avis.

4.5.2.1 Efficacité

➔ Méthodologie de l'étude

Le premier critère de jugement principal était la rémission à la semaine 26 définie par un score BVAS¹⁰ de 0 et par l'absence de traitement par glucocorticoïdes dans les 4 semaines précédant la visite à la semaine 26 (pour rappel, le traitement par prednisone dans le groupe comparateur était de 20 semaines). Le second critère de jugement principal était la rémission prolongée définie par une rémission à la semaine 26 et à la semaine 52.

La non-infériorité puis la supériorité ont été testés sur ces deux critères. Le contrôle de l'inflation du risque alpha a été réalisée grâce à la hiérarchisation suivante :

1. test de la non-infériorité à la semaine 26
2. test de la non-infériorité à la semaine 52
3. test de la supériorité à la semaine 52

¹⁰ Le score Birmingham vasculitis activity score (BVAS) est une échelle validée de l'activité de la vascularite à ANCA selon les symptômes observés sur 9 systèmes organes. Le score peut aller de 0 (maladie en rémission) à un maximum de 63 (maladie très active)

4. test de la supériorité à la semaine 26.

La limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95% de la différence entre les deux groupes de traitement devait être supérieure à -20 points de pourcentage pour conclure à la non-infériorité de l'avacopan par rapport à la prednisone. Pour démontrer la supériorité de l'avacopan, cette limite devait être supérieure à 0 point de pourcentage.

Les critères de jugement secondaires étaient nombreux (plus de 12) et exploratoires (sans gestion du risque alpha) et ont concerné notamment la qualité de vie, la toxicité des glucocorticoïdes mesurée par l'index de toxicité des glucocorticoïdes (GTI)¹¹ aux semaines 13 et 26 et les rechutes survenues après rémission.

➔ Résultats

Un total de 331 patients atteints de vascularite associée aux ANCA a été inclus dans l'étude. La population ITT comprenait 330 patients (un patient du groupe prednisone n'a reçu aucun médicament à l'étude) :

- 166 patients dans le groupe avacopan et
- 164 patients dans le groupe prednisone.

Environ un tiers des patients (30,6 %) étaient en rechute et deux tiers (69,4%) nouvellement diagnostiqués. Environ la moitié des patients (54,8 %) avaient une GPA et l'autre moitié (45,2 %) une PAM. Une majorité de patients (62,4 %) avaient au moins un élément majeur sur le score d'activité de vascularite de Birmingham (BVAS) et le score BVAS médian à l'inclusion était de 15 dans les deux groupes de traitement.

La non-infériorité sur le taux de rémission à la semaine 26 et à la semaine 52 (critères de jugement principaux) a été démontrée et la supériorité de l'avacopan en comparaison à la prednisone a été démontrée uniquement à la semaine 52 :

1. À la semaine 26, 72,3 % (120/166) des patients du groupe avacopan étaient en rémission versus 70,1 % (115/164) des patients du groupe prednisone soit une différence estimée à + 3,4 points de pourcentage IC95% [-6,0 ; 12,8] ; $p < 0,0001$ pour la non-infériorité
2. À la semaine 52, 65,7 % (109/166) des patients du groupe avacopan étaient en rémission prolongée versus 54,9 % (90/164) des patients du groupe prednisone soit une différence estimée à + 12,5 points de pourcentage ; IC95% [2,6 ; 22,3] ; $p < 0,0001$ pour la non-infériorité.
3. Le test de supériorité à la semaine 52 sur ces résultats a été significatif ; $p = 0,007$
4. Le test de supériorité à la semaine 26 sur ces résultats a été non significatif ($p = 0,24$; NS)

Le recul reste limité pour évaluer le bénéfice à long terme.

Utilisation des glucocorticoïdes au cours de l'étude (dose cumulée sur toute la durée de l'étude) :

Dose médiane de glucocorticoïdes comme traitement à l'étude : 0 mg dans le groupe avacopan *versus* 2448 mg dans le groupe prednisone.

¹¹ Le score GTI décrit dans la littérature et considéré comme utile cliniquement par le CHMP évalue la toxicité des glucocorticoïdes de façon individuelle grâce à différents critères comprenant l'IMC, la tolérance au glucose, la pression artérielle, la lipidémie, la myopathie stéroïdienne, la toxicité cutanée, la toxicité neuropsychiatrique et les infections. Un GTI plus élevé indique une plus grande toxicité des glucocorticoïdes. Le GTI comprend le score d'aggravation cumulé (SAC) qui rend compte de la toxicité cumulée au cours du temps, et le score d'amélioration agrégé (SAA) qui rend compte à la fois de l'amélioration et de l'aggravation de la toxicité au cours du temps.

Dose médiane de glucocorticoïdes hors traitement à l'étude (supplémentation) : 400 mg dans le groupe avacopan (soit 87% des patients) *versus* 482 mg dans le groupe prednisone (soit 91 % des patients).

Dose médiane de glucocorticoïdes totale : 400 mg dans le groupe avacopan *versus* 2939 mg dans le groupe prednisone.

Dose moyenne de glucocorticoïde totale : 1349 mg dans le groupe avacopan *versus* 3655 mg dans le groupe prednisone.

Ces résultats permettent de montrer que le traitement par avacopan a permis une nette diminution de l'utilisation des glucocorticoïdes sans pour autant avoir engendré une épargne cortisonique complète.

➔ Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été évaluée dans l'étude pivot ADVOCATE parmi les critères de jugement secondaires exploratoires à l'aide de deux questionnaires (SF-36v2 et EQ-5D-5L). Aucune conclusion formelle ne peut en être tirée.

4.5.2.2 Tolérance

Les données de tolérance sont principalement issues de l'étude de phase III ADVOCATE (CL010_168) au cours de laquelle 330 patients ont été exposés aux traitements de l'étude (166 patients du groupe avacopan et 164 patients du groupe prednisone).

L'incidence de l'arrêt du médicament à l'étude en raison d'un événement indésirable (EI) a été de 15,7 % dans le groupe avacopan et de 17,6 % dans le groupe prednisone.

Les EI les plus fréquemment rapportés (>20 % des patients dans au moins un des groupes) ont été les nausées (23,5 % dans le groupe avacopan *versus* 20,7 % dans le groupe prednisone), les œdèmes périphériques (21,1 % *versus* 24,4 %), les céphalées (20,5 % *versus* 14,0 %) et les spasmes musculaires (10,8 % *versus* 22,6 %).

Les EI apparus avec une différence de fréquence supérieure à 5 % entre les deux groupes de traitement ont été l'insomnie (7,8 % dans le groupe avacopan *versus* 15,2 % dans le groupe prednisone), l'hypercholestérolémie (7,2 % *versus* 12,2 %), les infections des voies urinaires (7,2 % *versus* 14,0 %), la lymphopénie (3,6 % *versus* 11,0 %), les tremblements (1,2 % *versus* 6,1 %) et enfin la prise de poids (0,6 % *versus* 10,4 %).

La proportion d'EI graves (EIG), si l'on exclut l'aggravation de la vascularite, a été de 37,3 % dans le groupe avacopan et de 39,0 % dans le groupe prednisone. Les classes de systèmes d'organes les plus représentées ont été les infections (13,3 % dans le groupe avacopan *versus* 15,2 % dans le groupe prednisone) et les affections hépatobiliaires (5,4 % dans le groupe avacopan et de 3,7 % dans le groupe prednisone). L'EIG le plus fréquent a été la pneumonie (4,8 % *versus* 3,7 %).

Au total, 7 patients sont décédés au cours de l'étude : un patient est décédé pendant la période de sélection, 2 patients dans le groupe avacopan (1,2 %) et 4 patients dans le groupe prednisone (2,4 %). Les 2 patients décédés du groupe avacopan ne recevaient plus de traitement par avacopan au moment du décès.

Le recul reste limité pour évaluer la tolérance à long terme.

Toxicité spécifiquement liée aux glucocorticoïdes

Enfin, l'incidence des EI considérés comme possiblement liés à l'utilisation des glucocorticoïdes (selon les recommandations EULAR) a été de 66,3 % dans le groupe avacopan *versus* 80,5 % dans le groupe prednisone.

Le score d'aggravation GTI-SAC¹¹ a été de 39,7 dans le groupe avacopan versus 56,6 dans le groupe prednisone soit une différence de -16,8 [-25,6 ; -8,0] en faveur du groupe avacopan. Le score GTI-SAA¹¹ a été de 11,2 dans le groupe avacopan versus 23,4 dans le groupe prednisone soit une différence de -12,1 [-21,1 ; -3,2] en faveur du groupe avacopan.

Plan de gestion des risques (PGR)

Des risques importants ont été inscrits par le CHMP dans le PGR du produit, à savoir :

- risque important identifié : atteinte hépatique
- risques importants potentiels : tumeurs malignes secondaires ; infections sévères ; sécurité cardiovasculaire. Afin de suivre ces risques, une étude de sécurité post-inscription va être mise en place.

Bien que les données non-cliniques et cliniques disponibles n'aient à ce jour pas mis en évidence de risque de génotoxicité ou de cancérogenèse, le risque important potentiel de tumeurs malignes a été inscrit au PGR considérant le manque de données au long court et le fait que les médicaments immunomodulateurs tel que l'avacopan peuvent augmenter le risque de tumeurs malignes.

Le risque important potentiel cardiovasculaire et le risque important potentiel d'infections sévères ont été inscrits au PGR considérant les données de tolérance recueillies au cours des études cliniques de phase II et III.

4.5.3 Plan de développement

Aucune étude n'est en cours ou prévue dans l'indication faisant l'objet du présent avis. Les trois études réalisées dans la vascularite associée aux ANCA (études de phase II CL002_168 et CL003_168 et l'étude de phase III ADVOCATE CL010_168) étant terminées.

4.5.4 Conclusion

Compte tenu :

- De l'épargne cortisonique que le traitement par avacopan permet constituant un changement substantiel dans la prise en charge des patients au regard de la iatrogénie importante de la corticothérapie au long court : des données d'efficacité et de tolérance disponibles issues de l'étude de phase III ADVOCATE menée chez les patients ayant une vascularite active associée aux ANCA mis en évidence une moindre utilisation et toxicité des glucocorticoïdes dans le groupe avacopan en comparaison au groupe prednisone pour une efficacité non inférieure aux glucocorticoïdes ;
- des données de tolérance actuellement disponibles de l'avacopan, bien que limitées à seulement un an de suivi des patients, apparues favorables.

Et malgré le fait qu'aucune donnée d'efficacité ou de tolérance n'est disponible spécifiquement dans la population retenue pour l'autorisation d'accès précoce, à savoir chez les patients présentant une contre-indication formelle aux fortes doses de glucocorticoïdes.

Critères présumant le caractère innovant

- ☒ Nouvelle modalité de prise en charge de la maladie apportant un changement substantiel aux patients en termes de tolérance
- ☒ Le médicament dispose d'un plan de développement adapté et présente des résultats cliniques étayant la présomption d'un bénéfice pour le patient

☒ Absence d'inconnue importante relative à la tolérance ou à une autre donnée d'importance

Au regard des critères satisfaits, TAVNEOS (avacopan) est susceptible d'être innovant.

5. Conclusions de la Commission

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

- ➔ TAVNEOS (avacopan) est destiné à traiter des maladies graves qui peuvent mettre en jeu le pronostic vital du patient et endommager de manière définitive un organe ; rares car de faible prévalence (inférieure à 220 cas/million d'habitants) ; et invalidantes car ayant un impact important sur la vie professionnelle, familiale, sociale et affective du patient.
- ➔ Il n'existe pas de traitement approprié dans l'indication retenue dans la mesure où l'exposition des patients à de fortes doses de glucocorticoïdes pour lesquelles ils ont une contre-indication formelle apparaît comme non appropriée en termes de toxicité.
- ➔ Dans la mesure où la maladie est grave, rare et invalidante, et qu'il n'existe pas de traitement approprié, la mise en œuvre du traitement par TAVNEOS (avacopan) ne peut pas être différée.
- ➔ TAVNEOS (avacopan), dans l'indication retenue, est susceptible d'être innovant car il s'agit d'une nouvelle modalité de prise en charge qui, en permettant une épargne cortisonique, constitue un changement substantiel dans la prise en charge des patients au regard de la iatrogénie importante de la corticothérapie au long cours. Les données de tolérance actuellement disponibles de l'avacopan, bien que limitées à seulement un an de suivi des patients, sont apparues favorables.

La Commission donne un avis favorable à l'autorisation d'accès précoce de TAVNEOS (avacopan) dans l'indication « En association au rituximab ou au cyclophosphamide, pour le traitement des patients adultes atteints de granulomatose avec polyangéite (GPA) ou de polyangéite microscopique (PAM) et ayant une contre-indication formelle aux fortes doses de glucocorticoïdes ».

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

6. Recommandation de la Commission

La Commission recommande une durée d'autorisation de l'accès précoce de 12 mois.

7. Informations administratives et réglementaires

Calendrier d'évaluation	Date d'accusé réception de dossier complet : 29/11/2021 Date d'examen et d'adoption : 16/02/2022
Contributions de parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Oui – Association France Vascularites
Expertise externe	Oui
Présentations concernées	TAVNEOS (avacopan) 10 mg, gélule Flacon de 180 gélules (CIP : 34009 302 469 4 8)
Demandeur	VIFOR France
AMM	Date pour l'indication concernée (procédure centralisée) : 11/01/2022 L'AMM est associée à un PGR
Conditions de prescription et de délivrance	Prescription initiale hospitalière annuelle réservée aux spécialistes en médecine interne, rhumatologie, pneumologie, néphrologie ou dermatologie. Renouvellement non restreint. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.
Classification ATC	Non attribué

TAVNEOS 10 mg, 16 février 2022

Toutes nos publications sont téléchargeables sur www.has-sante.fr