



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 21 septembre 2022

Seul l'avis de la CT fait foi - Occultations sous la responsabilité du laboratoire

AVERTISSEMENT

En application des articles L. 1451-1-1 et R. 1451-6 du Code de la santé publique, la HAS réalise un enregistrement des séances de la commission de la transparence (CT), de la Commission d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDIMTS) et de la Commission évaluation économique et santé publique (CEESP). Pour en faciliter la communication et la compréhension, la HAS a fait le choix de recourir à une transcription des débats par l'intermédiaire d'une société prestataire

Cette prestation associe une saisie directe des débats par sténotypie et une transcription assistée par ordinateur ainsi qu'une relecture médicale. L'objet de cette transcription est de permettre de tracer le déroulé des débats dans un souci de transparence et non de fournir une information scientifique validée. En effet, malgré le professionnalisme de cette prestation, il peut persister dans le texte final des incongruités ou des inexactitudes liées à l'usage d'un vocabulaire hautement spécialisé ou à la nature même des échanges verbaux. La HAS n'effectue aucune validation de ces documents.

La HAS rappelle que les seuls documents validés et opposables sont le procès-verbal de la séance et l'avis définitif de la Commission qui sont mis en ligne sur le site de la HAS.

Pour la publication des transcriptions, et dans un but de protection du secret industriel et commercial, certains mots peuvent avoir été occultés. Les occultations éventuelles sont de la responsabilité de l'entreprise exploitant le produit évalué.

Toute reprise d'un ou plusieurs extraits d'une transcription doit être accompagnée d'une mention en précisant la source et respecter la législation sur la publicité.

Les membres des commissions s'expriment à titre personnel dans le cadre de leur mission d'expertise. Les agents de la HAS (chefs de service, adjoints, chefs de projet) représentent l'institution et s'expriment en son nom.

La HAS rappelle que la connaissance des propos tenus en séance par les membres des commissions et les agents de la HAS ne peut en aucun cas justifier des contacts directs de quelque nature que ce soit avec ces personnes, lesquelles sont tenues à une obligation de confidentialité conformément à l'article R. 161-85 du Code de la sécurité sociale.

1. TAVNEOS 10 mg* (avacopan) (CT-19742) – Examen - Inscription (CT)

Pierre Cochat, Président.- On passe à TAVNEOS.

Stéphanie Luzio, pour la HAS.- Compte tenu des liens de Madame Castaigne et Madame Mallat ne peuvent pas assister à l'examen de ce dossier. Concernant Madame Claire de Moreuil, il n'a pas été identifié de liens susceptibles de la placer en situation de conflit d'intérêts.

(Madame de Moreuil rejoint la séance. Madame Castaigne et Madame Mallat quittent la séance.)

Pierre Cochat, Président.- Bonjour Madame de Moreuil. Nous allons évaluer TAVNEOS qui va nous être présenté d'abord par notre chef de projet. Ensuite, on vous donnera la parole, ainsi qu'à Elisabeth Aslangul qui est notre experte interne.

Un chef de projet pour la HAS.- Bonjour à tous. Vous allez évaluer la demande d'inscription en droit commun de TAVNEOS, avacopan, 10 milligrammes en gélule. L'avacopan est le premier médicament d'une nouvelle classe thérapeutique. C'est un antagoniste sélectif du récepteur du complément C5a humain, qui entraîne l'inhibition de l'activation et de la migration des neutrophiles qui sont médiés par cette fraction C5a.

Cette demande d'inscription au droit commun porte sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées aux collectivités dans l'indication suivante : en association avec un traitement par rituximab cyclophosphamide, dans le traitement des patients adultes atteints de granulomatose avec polyangéite, la GPA, ou de polyangéite microscopique sévère et active, la PAM.

L'AMM pour ce produit a été obtenu en janvier 2022 et vous avez autorisé un accès précoce post-AMM le 16 février dernier, dans la même indication précitée, amis avec une restriction particulière qui était les patients qui avaient une contre-indication aux corticoïdes.

Au niveau des revendications du laboratoire dans cette indication, il revendique un service médical rendu important, une amélioration du service médical rendu mineure, de niveau IV dans la stratégie thérapeutique, et il revendique également un intérêt de santé publique.

La stratégie thérapeutique actuelle de ces vascularites associées aux ANCA est définie par le PNDS 2019. Nos expertes reviendront dessus si besoin. Elle est définie par le FFS, le *Five Factor Score*, qui lui-même est établi selon les cinq critères mentionnés ici dans cette diapositive, en bas à droite. En cas de FFS égale à 0, seule une corticothérapie est mise en place. Si le FFS est supérieur ou égal à 1, le traitement d'induction se fait par des corticoïdes à forte dose associés à un immunosuppresseur qui peut être soit le cyclophosphamide ou le rituximab, qui sont recommandés au même titre, en général pendant un mois. Ensuite, il y a un traitement d'entretien qui se fait par corticoïdes à posologie dégressive associés au rituximab en première intention ou en deuxième intention à l'azathioprine ou au méthotrexate.

Au niveau des données cliniques sur lesquelles repose ce dossier, il s'agit de l'étude ADVOCATE, une étude clinique de phase III randomisée en double aveugle comparative versus prednisone en posologie dégressive, en association avec les immunosuppresseurs standards chez les patients adultes essentiellement. Il pouvait y avoir une inclusion de patients de plus de 12 ans, mais c'était au nombre de 5, donc en effectif réduit. Ces patients avaient soit une GPA, soit une PAM.

Cette étude a inclus 330 patients randomisés selon un ratio d'allocation un pour un, dans le bras, avacopan 30 milligrammes deux fois par jour, qui est une posologie qui correspond à l'AMM, soit dans le bras prednisone à posologie dégressive. L'étude a duré 52 semaines. Il est à noter que les patients ayant des formes sévères de GPA ou de PAM étaient exclus puisque dans les critères d'exclusion, il y avait les patients insuffisants rénaux sévères et les patients intubés ventilés en raison d'une hémorragie intra-alvéolaire grave.

En ce qui concerne les critères de jugement principaux, il y avait deux co-critères. Le premier, c'était une rémission complète à la semaine 26. On entendait par rémission un score BVAS, un score qui évalue la sévérité des vascularites égale à 0 et une absence de traitement par corticoïde dans les quatre semaines qui précédaient la visite à la semaine 26. Pour ce critère, la non-infériorité de l'avacopan a été démontrée par rapport à la prednisone, avec 72,3 % des patients dans le groupe avacopan qui étaient en rémission versus 70,1 % dans le groupe prednisone.

Le deuxième co-critère, c'était le maintien de la rémission à 52 semaines. On entendait par maintien de la rémission, qu'il y avait une rémission à la semaine 26 et également à la semaine 52, sans qu'il n'y ait eu de rechute entre ces deux périodes. Pour ce critère, la non-infériorité, puis la supériorité de l'avacopan était testée. C'était prévu initialement au protocole. La supériorité de l'avacopan pour ce critère a été démontrée par rapport à la prednisone, avec 65,7 % des patients qui étaient en rémission maintenue à 52 semaines en groupe avacopan, et 54,9 % des patients dans le groupe prednisone.

Au niveau des critères de jugement secondaire, ils étaient de nature exploratoire. Cela n'a pas forcément été décrit, néanmoins, il y en a deux qui étaient d'intérêt. C'était par exemple l'indice de toxicité des corticoïdes définis par ce qu'on appelle le GTI. On a noté une incidence des effets indésirables considérés comme liés à l'utilisation des corticoïdes moindres dans le groupe avacopan, puisque 66,3 % des patients ont rapporté des effets indésirables liés aux corticoïdes versus 80,5 % dans le groupe prednisone. Cela s'explique notamment par la dose moyenne totale cumulée de corticoïdes, qui était 2,7 fois plus élevée dans le groupe prednisone que dans le groupe avacopan.

De même, si l'on considère les composants de ce score GTI, le score d'aggravation cumulé et le score d'amélioration agrégée, qui sont deux indices du score GTI, étaient tous les deux en faveur du groupe avacopan.

Autre critère d'intérêt dans ces critères exploratoires, c'était l'évolution du débit de filtration glomérulaire, puisqu'il y avait une suggestion d'effets positifs de l'avacopan sur le débit de filtration glomérulaire.

Je ne mentionnerai pas non plus la qualité de vie, c'étaient des résultats aussi exploratoires sur deux échelles différentes. Si on considère la tolérance, on avait un profil de tolérance qui était plutôt acceptable pour l'avacopan, les effets indésirables les plus fréquents étant des nausées et des vomissements, des céphalées et des rashes cutanés. Le fait indésirable le plus grave et le plus fréquent était la pneumonie. Il n'y a pas eu de signal de sécurité identifié. Néanmoins, le recul reste limité pour évaluer la tolérance à long terme.

En conclusion, cette étude a démontré la non-infériorité de l'avacopan par rapport à la prednisone, avec une supériorité démontrée pour le maintien de la rémission à 52 semaines et une moindre utilisation et une moindre toxicité des corticoïdes dans le groupe avacopan.

Je vais maintenant laisser la parole à nos expertes, qui étaient Docteur Claire de Moreuil et le professeur Elisabeth Aslangul, notre membre rapporteur, qui l'était déjà pour le dossier d'accès précoce. Je les remercie d'avoir revu ce dossier pour le droit commun.

Pierre Cochat, Président. - Merci. Madame de Moreuil, c'est à vous.

M^{me} de Moreuil. - Merci pour tous ces détails que je vais essayer de ne pas trop répéter. Vous avez compris que les vascularites associées aux ANCA sont des pathologies rares, puisque leur prévalence est estimée entre 1 et 9 pour 100 000 habitants dans le monde. Ce sont des pathologies systémiques qui vont toucher l'ensemble du corps humain, qui atteignent les petits vaisseaux à l'intérieur des organes. Ils peuvent mettre en jeu le pronostic vital des patients lorsqu'ils atteignent certains organes vitaux, tels que le cœur, les reins, les poumons, le système nerveux central.

La demande d'inscription au droit commun de l'avacopan est dans l'indication d'un traitement en association au traitement standard chez les patients adultes atteints de vascularite par ANCA sévère et active.

Je rappelle ce qu'est un critère de sévérité d'une vascularite à ANCA, qui est défini par un score composite, appelé le *Five Factor Score*. Dès qu'un organe vital est atteint, le score est positif et un score à 1 ou plus est associé à une mortalité accrue chez les patients à court et moyen terme, d'où la nécessité d'un traitement initial renforcé, un traitement d'induction renforcé.

La problématique chez les patients atteints de vascularite à ANCA est que ce sont des pathologies qui rechutent à l'arrêt des traitements de fond. En particulier, la granulomatose avec polyangéite qui est une pathologie qui rechute quasiment à 100 % à long terme. On a des données du PSED 2.54.31 qui indique 80 % de rechute à dix ans chez ces patients. Ces patients vont cumuler des dommages d'organes liés aux poussées successives, mais également des dommages qui sont liés aux effets secondaires long terme des corticoïdes oraux. Les effets secondaires des corticoïdes vont s'ajouter au fardeau de la pathologie qui elle-même induit des dommages d'organes.

Pour les études présentées par la firme pharmaceutique, le chef de projet en a déjà parlé. C'est surtout l'étude ADVOCATE qui est détaillée. Cette étude de phase III multicentrique, vous l'avez dit, randomisée en double aveugle contre placebo, qui teste l'avacopan sur près d'un an contre placebo, en plus d'un traitement standard d'induction et de mise en rémission de vascularite associée aux ANCA.

Les résultats de cette étude, sur 330 patients inclus, montrent que l'avacopan est non inférieure à la prednisone pour l'obtention d'une rémission à la semaine 26, et supérieure à la prednisone pour le maintien de la rémission la semaine 52. Il est également associé à une réduction de plus de 50 % du risque de rechute par rapport au groupe prednisone, ce qui est cliniquement très significatif. La dose de glucocorticoïdes cumulés est réduite, quasiment divisée par trois dans le groupe avacopan. On note aussi une diminution de la dégradation de la fonction rénale à la semaine 26 et 52 dans le groupe avacopan, comparé au placebo, puisqu'on gagne quelques millilitres par minute de clairance. Cela peut être significatif pour des stades d'insuffisance rénale avancés.

Pour critiquer la méthodologie de l'étude, la qualité méthodologique de l'étude est très bonne, puisque cette étude est multicentrique, randomisée, en double aveugle et double placebo. L'indication, la posologie et la durée de traitement de l'avacopan dans cette étude sont bien celles prévues par l'AMM. Les critères diagnostic des vascularites associées aux ANCA sont conformes et adaptés à la pratique.

Le seul bémol, mais le chef de projet en a déjà parlé, la population de l'étude est représentative des patients vus en pratique, à l'exception des patients les plus graves, les patients intubés, ventilés et insuffisants rénaux sévères, avec une clairance de la créatine inférieure à 15 millilitres/minutes en MBRD, qui ont été exclus de l'étude.

Ensuite, le comparateur, les corticoïdes choisis, est un comparateur pertinent. Cependant, je l'avais déjà souligné en février, la corticothérapie prescrite dans l'étude ADVOCATE ne suit pas les recommandations et les pratiques cliniques françaises. Notamment, elle est beaucoup plus courte que ce qui est prescrit chez nos patients, en général une corticothérapie orale de six à douze mois, ce qui peut désavantager le groupe placebo en termes de taux de rechute à moyen terme.

En ce qui concerne le critère de jugement principal de l'étude, c'est la rémission définie par un BVAS à 0. Il est objectif et robuste. Il y a eu des analyses en sous-groupe chez les patients atteints d'une maladie rénale à l'inclusion en fonction du type de vascularite, du statut nouveau diagnostic/ rechute et du traitement immunosuppresseur associé, sans qu'il y ait de différence significative observée dans chacun de ces sous-groupes.

Quel est l'apport de l'avacopan dans la stratégie thérapeutique actuelle ? Le chef de projet a rappelé le traitement qui est habituellement donné chez ses patients. Le rituximab maintenant est la pierre angulaire du traitement des vascularites associées aux ANCA, que ce soit en traitement d'induction ou en maintenance de la rémission des vascularites associées aux ANCA. Lorsque la maladie est sévère au diagnostic, c'est-à-dire un FFS à 1 ou plus, on va pouvoir administrer de la même manière du cyclophosphamide par voie intraveineuse, plus ou moins des échanges plasmatiques, notamment chez les patients dialysés, et qui ont une créatinémie à plus de 500 micromoles par litre.

Les alternatives thérapeutiques au traitement, que je viens de citer, en plus des corticoïdes sont des immunosuppresseurs classiques, mais qui ne sont quasiment plus utilisés, puisqu'ils ont une efficacité moindre. L'avacopan apparaît comme un nouveau médicament à rajouter à l'arsenal thérapeutique actuel.

Quels sont les avantages de l'avacopan ? Ils sont une épargne cortisonique tout d'abord. Également, ils peuvent être administrés chez des patients atteints d'une poussée de vascularite à ANCA qui aurait une contre-indication médicale à la prescription de corticoïde à forte dose, en particulier. Par exemple, pour un patient qui est insuffisant cardiaque, ou qui a une ostéoporose grave, c'est un avantage. Il peut également être donné par voie orale et il n'est pas éliminé par voie rénale, ce qui est également un avantage chez les insuffisants rénaux.

L'effet indésirable à craindre avec l'avacopan qui va retenir notre attention, c'est le risque infectieux. Mais c'est un risque qui est déjà connu avec la corticothérapie et les différents traitements immunosuppresseurs employés dans les vascularites à ANCA. Le taux de complications infectieuses dans l'étude ADVOCATE est similaire dans le bras avacopan et placebo. Mais nous n'avons pas de données à long terme, au-delà de ces 52 semaines, vis-à-vis de ce risque infectieux, et notamment vis-à-vis du risque d'infections graves à Covid-19. Cela fait l'objet de toutes les préoccupations chez ces patients qui ont du rituximab au long cours. Le rituximab est un facteur de risque d'infection sévère à la Covid-19.

Quelle est la population qui va pouvoir bénéficier de ce traitement ? En majorité, il s'agit des patients qui ont une contre-indication à la corticothérapie systémique à forte dose, mais les patients qui ont une poussée grave de vascularite à ANCA pourront également en bénéficier, à exclusion des patients intubés ventilés en raison d'une hémorragie intra-alvéolaire et insuffisants rénaux sévères, puisque ces patients n'ont pas été évalués dans l'étude ADVOCATE. L'extrapolation des résultats qui posent problème est de savoir que faire de ces patients exclus de l'étude et plutôt contre-indiquer le traitement chez ces patients dans l'AMM.

Quel est l'impact de l'avacopan dans la prise en charge globale de la maladie ? Tout d'abord l'avacopan a un impact positif sur la morbi-mortalité en lien avec les poussées de vascularite associée aux ANCA. Il a, d'une part un effet d'épargne cortisonique, c'est-à-dire qu'il réduit les effets indésirables en lien avec les corticoïdes au long cours. Ensuite, parce qu'il permet le maintien d'une rémission prolongée de la vascularite à un an, dans l'étude ADVOCATE de façon supérieure au schéma standard.

On imagine également que l'avacopan aura un impact positif sur l'organisation des soins chez ces patients atteints de vascularite associée aux ANCA, puisqu'il diminue le taux de rechute à un an. Mais nous n'avons pas de preuve directe. Seule une étude médico-économique en vie réelle permettrait de confirmer cette hypothèse.

Enfin, l'étude ADVOCATE a montré un effet positif sur la qualité de vie des patients via le score de qualité de vie mesuré à la semaine 52. Probablement que cette amélioration de la qualité de vie passe par l'effet d'épargne cortisonique, puisque les corticoïdes sont associés à plein d'effets secondaires chez nos patients.

La population cible : on en a déjà parlé. Les patients atteints de vascularite associée aux ANCA qui ont une contre-indication corticoïde forte dose, mais également des patients qui auraient une forme grave de la maladie sans être dialysés ni intubés au diagnostic. J'ai évalué cette population cible à 1 000 patients, mais c'est vrai que c'est difficile d'être plus précis que cela. La firme avait évalué à 1 500 patients, je crois.

En conclusion de mon rapport, l'avacopan apparaît comme un médicament innovant, qui est simple à utiliser, efficace chez les patients atteints de vascularite associée aux ANCA en poussée. Il permet une mise en rémission prolongée de la vascularite à un an, un effet d'épargne cortisonique, un impact positif sur la qualité de vie des patients et également un effet positif sur la fonction rénale à un an.

L'ensemble de ces éléments m'ont fait proposer une ASMR III pour le médicament, sachant que le laboratoire demande une ASMR IV. Il faut noter qu'il est nécessaire d'avoir un suivi à long terme des patients traités par avacopan pour évaluer à long terme le taux de rémission, le taux d'infection grave, notamment bactérienne, mais aussi à Covid-19, le taux d'hépatite médicamenteuse et le taux de cancer.

Je vous remercie.

Pierre Cochat, Président. - Merci. Elisabeth.

Elisabeth Aslangul, membre de la CT. - Après tout cela, je n'ai pas grand-chose à ajouter, ce d'autant qu'on a passé ce produit il n'y a pas très longtemps en accès précoce, et que nous n'avons aucune donnée complémentaire. Finalement, le rapport est quasiment identique.

J'insisterai tout de même, comme la dernière fois, sur le fait que l'épargne cortisonique chez les patients atteints de vascularite à ANCA est une question importante puisque c'est une maladie chronique qui est le plus souvent mise en rémission, mais avec des chutes qui peuvent être graves et justifiées de très fortes doses de corticoïdes, type prednisolone. Toute épargne cortisonnée dans la vie des patients qui sont atteints de ces maladies est un gain important en termes de complications et de iatrogénies des corticoïdes. Je rappelle que la iatrogénie est très large, à la fois le système ostéoarticulaire, à la fois de complications psychiatriques, des complications cutanées, musculaires, cardiovasculaires, etc.

La démonstration dans cette unique étude est tout de même faite d'une non-infériorité à 26 semaines pour un maintien, et d'une supériorité à 52 semaines. Au-delà des 52 semaines, on ne sait pas ce qu'il se passe. De mon point de vue, c'est tout de même une avancée thérapeutique pour ces patients qui, de toute façon, seront amenés dans leur futur, malgré les progrès, les rechutes surviennent fréquemment, à avoir encore des traitements cortisonnés. Donc tout ce que l'on peut épargner est positif. Ils seront amenés à avoir de la cortisone, par contre, une hémorragie intra-alvéolaire ne pourra recevoir l'avacopan, en revanche, elle sera traitée dans l'urgence par des bolus de betsiprednisolone, donc de la cortisone à très forte. Cela n'empêchera pas ensuite de mettre de l'avacopan versus prednisone. Mais ce sont des patients qui, de toute façon, auront encore une consommation très élevée de corticoïdes.

J'ajoute aussi qu'à ce jour, la iatrogénie de la corticothérapie est bien connue, bien décrite, et on sait que cela peut toucher quasiment tous les organes. En revanche, on est incapable de prédire quels seront les patients pour lesquels la iatrogénie sera la plus importante, car il y a une inégalité vis-à-vis de la iatrogénie de ce produit. Certains vont développer des nécroses osseuses après quelques bolus de dexaméthasone. D'autres n'auront quasiment pas d'effets indésirables. Cela nous incite à être prudents avec la prescription des corticoïdes. Encore une

fois, si on peut éviter cette prescription sur des maladies chroniques à rechute, je pense que c'est un progrès.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Et le fait qu'on ne sache rien après un an ?

Elisabeth Aslangul, membre de la CT.- On peut le prescrire pendant un an après, il faudra effectivement compléter.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Comment on fait.

Elisabeth Aslangul, membre de la CT.- C'est loin.

Pierre Cochat, Président.- Oui, justement on n'a aucun argument pour faire plus.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- (Inaudible 3.09.19) pour en prendre toute sa vie.

Elisabeth Aslangul, membre de la CT.- En général, ces pathologies on les met en rémission, on maintient la rémission. Comme l'a dit Claire de Moreuil, les corticoïdes pour maintenir la rémission sont prescrits plus que 20 semaines en France, mais on tend tout de même à diminuer la durée de la prescription du fait de la iatrogénie. Ce sont des pathologies pour lesquelles on est obligé de maintenir une immunosuppression importante pendant longtemps, contrairement à d'autres pathologies on en parlait tout à l'heure, comme le PTI par exemple, on fait des corticothérapies très courtes et cela suffit.

Là, ce sont des maladies pour lesquelles on prolonge longtemps et en général, on lève vraiment l'immunosuppression globale, parce que c'est toujours prescrit en association ce produit, avacopan ou corticoïde. On lève l'immunosuppression en général au bout de deux ans de traitement. Ce sont vraiment des maladies où on ne lève rien avant deux ans. En général, on traite deux ans, on baisse les corticoïdes dès qu'on peut, mais pas trop vite sinon, c'est facteur de rechute, cela a été montré. C'est pour cela que l'on maintient une suppression intense prolongée. En général, on les traite au moins deux ans. Après cela dépend de l'évolution. Cela dépend de la réponse à la diminution de l'immunosuppression. J'entends une immunosuppression large, pas que les corticoïdes. En général, maintenant, il y a aussi le rituximab.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Par rapport à sa question sur les Covid sévères ?

Elisabeth Aslangul, membre de la CT.- C'est le rituximab. C'est pareil dans l'étude, il est dit à un moment qu'il y a des sous-groupes pour lesquels l'avacopan a un meilleur résultat que les corticoïdes. Je me demande si ce n'est pas lié à l'autre immunosuppresseur, puisqu'il n'y a pas forcément d'égalité entre cyclophosphamide et rituximab dans la répartition, dans les deux groupes de traitement.

De toute façon, cela ne se prescrit qu'en association, le plus souvent en association avec le rituximab actuellement. Il faudrait déterminer si c'est vraiment l'avacopan ou le rituximab qui pose pour ces malades plus de susceptibilité accrue au Covid. Le rituximab est très puissant comme immunosuppresseur. F, donc forcément, les complications infectieuses sont fréquentes.

Pierre Cochat, Président.- Jean-Christophe Lega.

Jean-Christophe Lega, membre de la CT.- Merci beaucoup aux rapporteurs pour toutes ces données. On a rediscuté avec eux, même si cela a été souligné, du *standard of care* du bras contrôle qui est vraiment suboptimal. La corticothérapie a été soulignée. Il n'y a pas de traitement d'entretien, ce qui est extrêmement dommageable. Habituellement, on fait du rituximab en entretien, 500 milligrammes, si on a une adduction par rituximab en France et de par le monde, en théorie, même si certaines recommandations ne le reprennent pas forcément.

C'est un essai contrôlé randomisé testant cette stratégie, montrant la supériorité du rituximab, l'azathioprine, versus l'IDUREL, ce qui est permis une modification de l'AMM du rituximab pour le traitement d'entretien des vascularites à ANCA.

On est vraiment face à un schéma déjà qualifié par le passé d'enregistrement, c'est-à-dire qu'on a un contrôle suboptimal permettant de montrer qu'une stratégie nouvelle peut montrer une supériorité par rapport à quelque chose qui est imparfait. Merci de vos commentaires.

Pierre Cochat, Président.- Je suis d'accord. J'ai une question au chef de projet. Quelle est la limite inférieure d'âge de prescription ? Parce que ce sont des produits qui sont intéressants en pédiatrie du fait de l'épargne cortisonnée.

Un chef de projet pour la HAS.- Si l'on suit complètement ce qu'écrit le RCP, c'est plutôt destiné à la population adulte qui mentionne que la sécurité et l'efficacité de l'avacopan chez les adolescents, âgés de 12 à 17 ans n'ont pas encore été établis. Les données actuellement disponibles sont décrites aux rubriques où ils redonnent le peu de données qu'ils ont sur les cinq patients qui ont été inclus dans l'étude ADVOCATE. Ils disent qu'aucune recommandation de posologie ne peut être donnée chez ces patients.

En ce qui concerne les enfants âgés de moins de 12 ans, l'efficacité de la sécurité n'a pas été établie, donc aucune donnée n'est disponible. Voilà ce que mentionne le RCP.

Pierre Cochat, Président.- On peut peut-être mentionner que c'est dommage, que c'est regrettable, parce que c'est intéressant dans cette tranche d'âge.

Elisabeth Aslangul, membre de la CT.- On peut le mettre dans les recommandations.

Pierre Cochat, Président.- Avez-vous d'autres questions ou commentaires ? Serge.

Serge Kouzan, membre de la CT.- J'ai des questions. Si je comprends bien, le régime thérapeutique ici est vraiment suboptimal, non seulement en ce qui concerne la durée de la corticothérapie, mais également pour le nombre d'injections de rituximab. Je voulais savoir quel était le sentiment des gens qui ont regardé l'avacopan du différentiel que va introduire ce médicament dans les pratiques telles qu'elles sont faites en France.

J'avais une autre question, c'est si pour les formes graves, il y aura un développement ?

La troisième question, c'est en ce qui concerne les récurrences, y a-t-il aussi un développement ? Ou l'avacopan va-t-il rester juste un traitement de fond pendant 52 semaines et *full stop* ?

Jean-Christophe Lega, membre de la CT.- Voulez-vous un élément de réponse ? Je ne sais pas, Elisabeth.

Elisabeth Aslangul, membre de la CT.- Pour l'histoire des 52 semaines, on ne sait pas, il n'y a pas de données. Je ne sais pas comment cela va être utilisé.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Ils n'ont pas un plan de développement ?

Elisabeth Aslangul, membre de la CT.- Je ne suis pas au courant du plan de développement d'avacopan, et à ce jour, on n'a pas la réponse. La, c'était la deuxième question, la première ?

Serge Kouzan, membre de la CT.- La première, c'était dans le paysage thérapeutique français où l'on traite plus longtemps par corticothérapie et où l'on donne plus de rituximab, quel sera le delta ?

Elisabeth Aslangul, membre de la CT.- Quand on voit la réaction des personnes qui prennent en charge, c'est-à-dire les néphrologues et les internistes type de pathologies. O, on voit qu'il y a un engouement certain pour ce produit depuis cette étude. Je pense donc que la prescription va se faire. Il y a un engouement, et ils en parlent comme la fin des corticoïdes. Certains osent même aller jusque-là, dans les maladies. Attention, pas dans d'autres pathologies, pour l'instant, il ne faut pas non plus extrapoler. Je pense que cela va être utilisé largement.

Le plan de développement, je ne sais pas. Justement, n'est-ce pas avec ces praticiens que finalement, on va voir l'utilisation ? Ce qui est sûr, c'est qu'en principe, au bout d'un an, si tout va bien, on peut quasiment arrêter les corticoïdes ou maintenir une posologie, genre 5 milligrammes, 7 milligrammes, qui sont quasiment la dose physiologique. Je ne sais pas quelle va être l'adaptation posologique pour ce médicament. Le plan de diminution, puisque c'est donné actuellement à deux comprimés par jour, je ne sais pas quel sera leur plan de décroissance.

Pierre Cochat, Président.- Le chef de projet a-t-il une réponse sur le plan de développement ?

Un chef de projet pour la HAS.- Oui, simplement pour dire qu'en termes de plan de développement, les seules indications que nous a données de laboratoire, c'est que dans l'indication qui fait l'objet de la présente demande, il y a seulement une étude de sécurité post-AMM pour évaluer la tolérance à long terme entre 12 et 36 mois d'avacopan chez les patients atteints de GPA ou PAM, qui est prévue, avec un rapport intermédiaire tous les ans. Il n'y a pas d'autres études en termes d'efficacité qui sont programmées, d'après ce qu'ils nous ont rapporté.

Pierre Cochat, Président.- OK, très bien.

M^{me} de Moreuil.- Par contre, quand vous allez sur *Clinical trial*, vous avez plusieurs autres maladies qui sont évaluées avec l'avacopan, notamment maladie de Verneuil, (inaudible 3.17.46), de l'ECHU atypique. On peut imaginer qu'une des stratégies de la firme, cela va être

d'étudier ce médicament sur d'autres pathologies où le complément est impliqué. Cela va concerner plein d'autres pathologies. Le problème va être plutôt l'extension à des maladies non rares. Par exemple la maladie de Verneuil, c'est beaucoup plus fréquent que les vascularites à ANCA. Je pense que ce n'est pas vraiment un souci de prescrire cela dans les vascularites à ANCA, mais plutôt de ne pas augmenter les coûts de santé sur des maladies beaucoup plus fréquentes, avec un médicament qui a certainement un effet d'épargne cortisonique dans plein d'autres pathologies.

Pierre Cochat, Président.- Dominique Tregoures rapidement.

Dominique Tregoures, membre de la CT.- Juste une remarque pharmaceutique parce que je suis en train de lire que ce sont des gélules qui font tout de même 22 millimètres sur 8, ce qui est tout de même assez gros. Les personnes vont en prendre 3 le matin et 3 le soir. C'était pour signifier que pour les gens qui ont des problèmes de déglutition, il ne faut pas les écraser en plus.

Pierre Cochat, Président.- Jean-Christophe Lega, très rapidement.

Jean-Christophe Lega, membre de la CT.- Merci de me donner la parole. Je ne sais pas ce qu'en pensent les collègues, mais quand on voit l'utilisation théorique qu'on pourrait en faire, c'est surtout chez les patients qui ont une contre-indication à la corticothérapie, pouvez-vous nous rappeler ce que dit l'AMM ?

M^{me} de Moreuil.- En ville, l'AMM, ce ne sont pas les contre-indications aux corticoïdes. C'est tout patient qui a une maladie active et sévère. C'est un nombre de patients beaucoup plus important, mais je pense que les cliniciens ne vont pas donner de l'avacopan à tous les patients qui ont une vascularite active avec un CRP à 1 au plus. Je ne le ferai pas de mon propre chef, parce que c'est vrai que cela a un coût de santé non négligeable.

Sophie Kelley, pour la HAS.- La commission de la transparence évalue vraiment sur la base de données scientifiques. Nous n'allons pas intégrer la notion de coût de santé dans nos avis.

Jean-Christophe Lega, membre de la CT.- Surtout, si je peux me permettre, c'est que la différence d'effets est inextrapolable. C'est-à-dire que comme vous avez un taux de réponse dans le bras contrôle qui est extrêmement important, parce que le *design* est suboptimal, la vraie quantité d'effets du médicament sur un schéma optimal, rituximab plus corticoïdes, 12 à 18 mois à faible dose, on n'y est pas. On doit être à 80 % de rémission. On n'est largement en dessous dans cet essai.

Pierre Cochat, Président.- Elisabeth, un dernier commentaire ?

Elisabeth Aslangul, membre de la CT.- Je le prescrirais de toute façon. On a déjà abordé le problème de la contre-indication vraie à la corticothérapie, pour répondre qu'il n'y en avait pas à partir du moment où on n'avait pas le choix. Les seules vraies contre-indications, ce sont les états psychiatriques aigus pour lesquels on n'a pas envie de mettre de fortes doses de corticoïdes, et 1 milligramme/kilo de prednisone, c'est une forte dose. On ne le fera pas. L'insuffisance cardiaque, on peut la juguler, les patients sont hospitalisés, on peut faire des choses.

De mon point de vue, le problème de la corticothérapie, ce n'est pas au moment où l'on va la prescrire, c'est le fait que cela va être très prolongé, récurrent. Je suis tout à fait d'accord avec les remarques de Jean-Christophe Lega, lorsqu'il dit qu'effectivement, le bras contrôle était un bras sous-optimal par rapport à ce qu'on fait aujourd'hui. Je ne sais pas de quand date le *design* de l'étude ADVOCATE, mais je pense que c'est avant que les choses soient modifiées, en particulier par le rituximab, et l'entretien de ces patients par des doses moins importantes de rituximab. C'est peut-être un élément de réponse.

Je suis d'accord avec toi. Simplement, il faut bien comprendre que pour des maladies chroniques, qu'on ne guérit pas, on ne guérit pas ces malades, on les met en rémission très prolongée, et plus de 50 % d'entre eux vont rechuter. Sauf effectivement, comme tu le dis, si l'on poursuit une immunosuppression à petite dose par rituximab pendant 10 ans, 15 ans, ce qui à ce jour n'est pas fait parce qu'on ne sait pas.

Jean-Christophe Lega, membre de la CT. - En même temps, c'est recommandé 4 ans.

Elisabeth Aslangul, membre de la CT. - C'est 4 ans, mais peut-être que dans deux ans, on dira que c'est 10. On ne sait pas. Ce qu'on sait par contre, c'est la toxicité des corticoïdes parce que c'est un vieux médicament et on l'évalue bien. Dans une population de patients qui vont être pour la moitié d'entre eux rechuteurs, qui vont développer, pour certains d'entre eux, pas tous, des événements indésirables qui peuvent être graves ou fonctionnellement grave, je pense que ce médicament peut être une aide.

Maintenant, l'AMM telle qu'elle est limitée ne me choque pas. Effectivement, pour 52 semaines, on a un début de réponse. Au-delà des 52 semaines de traitement, on n'a pas de réponse, et il n'y a pas d'indication sur une décroissance, un arrêt brutal. Je suis d'accord avec toi qu'il manque des éléments.

Pierre Cochat, Président. - Je propose que l'on passe au vote. Madame de Moreuil, on va vous demander de nous laisser pour le vote final. Merci de votre expertise et de vos réponses à nos questions. Merci beaucoup et bonne journée.

(Madame de Moreuil quitte la séance)

Pierre Cochat, Président. - Au niveau du bureau, nous avons trouvé que c'était une spécialité intéressante qui apportait une avancée thérapeutique. Je vous propose de voter. On proposait un avis important et pour l'ASMR, on hésitait entre III ou IV. On va voir dans quel sens s'oriente le vote. Et il y a une revendication d'ISP.

Hugues Blondon, membre de la CT. - On n'y a pas réfléchi, on n'en a pas discuté.

Pierre Cochat, Président. - Hormis les cas de figure que l'on pourrait extrapoler, mais on est dans le cadre de besoin non couvert

Elisabeth Aslangul, membre de la CT. - Partiellement couvert.

Pierre Cochat, Président. - Partiellement couvert, cela se discute.

Etienne Lengliné, Vice-Président. - Il y a une étude...

Pierre Cochat, Président.- Prévalence faible, donc il faut un impact supplémentaire sur la morbi-mortalité et une amélioration importante dans le parcours de santé.

Etienne Lengliné, Vice-Président.- On n'a pas la démonstration.

Pierre Cochat, Président.- On n'a pas de démonstration sur la morbi-mortalité.

Un intervenant.- C'est une présomption.

Etienne Lengliné, Vice-Président.- On peut y aller pour l'ISP.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Pour : 2

Contre : 18

Abstention : 0

Stéphanie Luzio, pour la HAS.- Ensuite on passe au SMR.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Important : 20

Pas important : 0

Abstention : 0

Stéphanie Luzio, pour la HAS.- Ensuite on passe à l'ASMR.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

ASMR III : 2

ASMR IV : 17

ASMR V : 1

Abstention : 0

Pierre Cochat, Président.- Très bien, donc Important, IV, pas d'ISP. Merci.

Sophie Kelley, pour la HAS.- Je vous propose de l'adopter sur table.

Pierre Cochat, Président.- Oui.

Un chef de projet pour la HAS.- OK pour moi.

Index

Nous vous informons que nous n'avons pas pu vérifier l'orthographe et/ou l'exactitude des termes suivants :

betsiprednisolone.....8

l'ECHU.....11

l'IDUREL.....10

PSED5

Seul l'avis de la CT fait foi - Occultations sous la responsabilité du laboratoire