

Décision n°2023.0089/DC/SEM du 9 mars 2023 du collège de la Haute Autorité de santé portant renouvellement de l'autorisation d'accès précoce de la spécialité TAVNEOS

Le collège de la Haute Autorité de santé ayant valablement délibéré en sa séance du 9 mars 2023.

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 la décision d'autorisation d'accès précoce de la Haute Autorité de santé n°2022.0067 du 17 février 2022 ;
Vu la demande de renouvellement d'autorisation d'accès précoce présentée par le laboratoire VIFOR France reçue le 30 novembre 2022 ;
Vu l'accusé d'enregistrement de demande complète notifié le 9 décembre 2022 au demandeur ;
Vu la demande d'informations complémentaires adressée par la HAS le 12 décembre 2022 au demandeur ;
Vu les informations complémentaires reçues le 20 décembre 2022 ;
Vu l'avis de la commission de la transparence du 22 février 2023 ;

DÉCIDE :

Article 1^{er}

L'autorisation d'accès précoce, délivrée le 17 février 2022 à la spécialité TAVNEOS 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 » est renouvelée pour une durée de 12 mois à compter de la notification de la présente décision.

Le collège rappelle que la doctrine d'évaluation de la HAS relative aux autorisations d'accès précoce précise que tout doit être fait pour que le taux de données manquantes soit limité à moins de dix pour cent.

Article 2

La directrice générale de la Haute Autorité de santé est chargée de l'exécution de la présente décision qui sera publiée au Bulletin officiel de la Haute Autorité de santé.

Fait le 9 mars 2023.

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

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS****avacopan**
TAVNEOS 10 mg,
gélule
Renouvellement de l'autorisation d'accès pré-
coce

Adopté par la Commission de la transparence le 22 février 2023

- Maladie rare
- Adulte
- Secteur : hôpital

Synthèse

Avis favorable au renouvellement de l'autorisation d'accès précoce de TAVNEOS (avacopan) 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.	Environnement médical	4
3.	Synthèse des données	4
3.1	Nouvelles données cliniques	4
3.2	Données du PUT-RD	4
4.	Discussion	6
5.	Conclusions de la Commission de la Transparence	6
5.1	Maladie grave, rare ou invalidante	6
5.2	Absence de traitement approprié	6
5.3	Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement	6
5.4	Caractère présumé innovant notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent	6

1. Contexte

Cadre procédural de l'avis	Renouvellement de l'autorisation d'accès précoce post-AMM
DCI	avacopan
Présentation concernée	TAVNEOS 10 mg, gélules – flacon de 180 gélules (CIP : 34009 302 469 4 8)
Laboratoire	VIFOR France
Indication concernée par l'évaluation	Autorisation d'accès précoce post-AMM (AP) par le collège de la HAS le 17/02/2022 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 », en application de l'article L.5121-12 du code de la santé publique¹. Le laboratoire revendique un périmètre identique à l'octroi initial de l'accès précoce. À 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 anticytoplasmes des polynucléaires neutrophiles (ANCA) en cas d'intolérance aux corticoïdes, en association avec le rituximab ou le cyclophosphamide.
AMM	Le médicament TAVNEOS (avacopan) a obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) le 11 janvier 2022 selon une procédure centralisée dans l'indication suivante « en association avec un traitement par rituximab ou cyclophosphamide, dans le traitement des patients adultes atteints de granulomatose avec polyangéite (GPA) ou de polyangéite microscopique (PAM) sévère et active ».
Évaluation par la Commission de la demande d'inscription sur les listes de remboursement	En date du 21/09/2022, la CT a rendu un avis favorable ² au remboursement dans l'indication de l'AMM (indication plus large que celle de l'AP) et lui a octroyé un SMR important et une ASMR IV.
Posologie dans l'indication évaluée	« 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 : – Rituximab à raison de 4 doses hebdomadaires par voie intraveineuse ou, – Cyclophosphamide par voie intraveineuse ou orale pendant 13 ou 14 semaines, suivi d'azathioprine ou de mycophénolate mofétil par voie orale et, – Glucocorticoïdes si cliniquement indiqué. [...] »
Classe pharmacothérapeutique	Il s'agit du premier antagoniste sélectif du récepteur du complément 5a humain (C5aR1).
Mécanisme d'action	Inhibition de manière compétitive l'interaction entre le C5aR1 et l'anaphylatoxine C5a.

¹ Haute Autorité de Santé. 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. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3318727/fr/tavneos-avacopan

² Haute Autorité de Santé. Avis de la Commission de la Transparence relatif à TAVNEOS du 21 septembre 2022. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3375770/fr/tavneos-avacopan

Cadre procédural de l'avis	Renouvellement de l'autorisation d'accès précoce post-AMM
Évaluation par la Commission de la présente demande	Calendrier d'évaluation – Date de l'avis : 22 février 2023. Contributions de parties prenantes : Non Expertise externe : Non
Modalités de dépôt du prochain rapport de synthèse	Pour les renouvellements ultérieurs, le rapport de synthèse déposé doit être le plus récent possible en tenant compte du dépôt du dossier 3 mois avant la fin de l'autorisation et du gel de base accepté de 1 mois avant l'envoi du dossier. La nouvelle période couverte doit débuter à la suite de celle du rapport de synthèse précédent.

2. Environnement médical

Depuis le précédent avis rendu, l'environnement médical est inchangé.

3. Synthèse des données

3.1 Nouvelles données cliniques

Aucune nouvelle donnée clinique n'a été fournie depuis le dernier avis de la Commission.

3.2 Données du PUT-RD

Le laboratoire a fourni les données recueillies dans le cadre du PUT-RD sur la période du 17/02/2022 au 19/09/2022 :

Nombre de patients pour lesquels : – la fiche de demande d'accès a été complétée	29 demandes reçues par le laboratoire dont 25 validées ³
– la fiche d'initiation a été complétée	Non applicable pour ce PUT-RD
– au moins une fiche de suivi a été complétée	Non applicable pour ce PUT-RD
– la fiche d'arrêt de traitement a été complétée	2 fiches d'arrêt de traitement ont été complétées.

³ Les raisons de refus dans l'AP des 4 patients non inclus sont les suivantes :

- un patient n'avait pas de contre-indication formelle aux fortes doses de corticoïdes,
- un patient ne répondait pas aux critères de l'AP,
- un patient était en attente de la réalisation de la biopsie rénale et la demande d'accès au traitement n'a pas pu être finalisée.
- une demande correspondait à un doublon.

Caractéristiques des patients et des prescripteurs

Sur la période analysée, les caractéristiques des 25 patients adultes pour lesquels une fiche de demande d'accès a été complétée sont les suivantes : l'âge médian était de 71 ans (min. ; max : [31 ; 87]) et 64 % étaient des hommes.

En ce qui concerne l'histoire de la maladie, le délai moyen entre le diagnostic et la mise sous traitement était de 31,76 mois, 7 patients (28,0 %) étaient en rechute avec une durée moyenne de la période de rémission de 7,74 ans et l'ensemble des patients avaient une contre-indication aux fortes doses de corticoïdes (dont 76 % avaient eu un traitement antérieur par corticoïdes à fortes doses, allant de 1 jusqu'à 18 cures).

Tous les patients avaient en moyenne plus de 5 comorbidités dont les plus représentées sont la présence d'ANCA (92 %), l'insuffisance rénale (80 %), les manifestations pulmonaires (56 %), la dégradation de l'état de santé (56 %), la perte de poids (40 %) et les manifestations ORL (36 %).

Dans le cadre du traitement de la granulomatose par polyangéite (GPA) ou de la polyangéite microscopique (PAM), 16 patients (64 %) avaient déjà eu des traitements antérieurs autres que les corticoïdes, principalement des antinéoplasiques et des agents immunomodulateurs.

Au total, 17 médecins prescripteurs ont inclus les 25 patients analysés dans le présent rapport (de 1 à 4 patients inclus par médecin). Ces prescripteurs étaient à 58,8 % des néphrologues et à 41,2 % des spécialistes en médecine interne et ils exerçaient dans les 2 types d'établissements suivants : CHU (70,6 %) et CHG (29,4 %).

Conditions d'utilisation du médicament

La totalité des 25 patients avaient au moins un traitement en cours pour la GPA ou la PAM au moment de leur entrée dans l'AP : anticorps monoclonaux (88 %) ou analogues de moutarde azotée (12 %). Par ailleurs, 9 patients (36 %) étaient déjà traités par avacopan à leur entrée dans l'AP via le programme d'accès compassionnel.

Deux patients (8 %) ont arrêté définitivement le traitement par TAVNEOS (avacopan) durant la période couverte par le présent rapport pour les raisons suivantes :

- progression de la maladie associée à un effet thérapeutique non satisfaisant ;
- résolution de la pathologie

La posologie à l'arrêt du traitement était respectivement de 30 mg 2 fois par jour et de 60 mg par jour.

Après arrêt du traitement par TAVNEOS (avacopan), les patients ont continué respectivement la corticothérapie (prednisone 60 mg) et le traitement par rituximab 500 mg.

Les patients ont arrêté leur traitement par TAVNEOS (avacopan) en moyenne 28,5 jours (min. ; max : [20 ; 37]) après la date de la demande d'entrée dans l'AP.

Données d'efficacité dont la qualité de vie

Aucune donnée d'efficacité ou de qualité de vie n'a été recueillie dans ce PUT-RD.

Profil de tolérance

Durant la période couverte par le présent rapport, il y a eu 3 cas de pharmacovigilance rapportés en France :

- un cas notifié dans le cadre de l'AP,
- un cas notifié dans le cadre de l'ATU nominative,
- et un cas déclaré de façon spontanée.

Au total, 7 effets indésirables considérés comme liés au traitement ont été rapportés :

- 6 EI considérés comme inattendus dont 2 EI graves (insuffisance cardiaque et vascularite à ANCA) et 4 EI non graves (inflammation, infection Covid-19, trouble pulmonaire et dermite séborrhéique) ;
- et 1 EI considéré comme attendu (manque d'efficacité du traitement par avacopan associé à la vascularite à ANCA citée précédemment).

Aucun cas d'issue fatale n'a été signalé et il n'y a eu aucun cas d'exposition à l'avacopan pendant la grossesse ou l'allaitement.

En conclusion, aucun nouveau signal de tolérance n'a été identifié au cours de cette période.

4. Discussion

Sans objet.

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

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

Les données soumises pour la demande de renouvellement et les données acquises de la science ne sont pas de nature à modifier les conclusions précédentes concernant les critères d'éligibilité à l'accès précoce (décision de la HAS du 17/02/2022) :

5.1 Maladie grave, rare ou invalidante

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.

5.2 Absence de traitement approprié

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.

5.3 Impossibilité de différer la 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 par TAVNEOS (avacopan) ne peut pas être différée.

5.4 Caractère présumé innovant notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent

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 l'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.

Recommandations

La Commission donne un avis favorable au renouvellement de 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.

- ➔ La Commission recommande le renouvellement de l'autorisation d'accès précoce pour une durée de 12 mois.

TAVNEOS 10 mg,, 22 février 2023

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