

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS****avacopan
TAVNEOS 10 mg,
gélule
Première évaluation****Adopté par la Commission de la transparence le 21 septembre 2022**

- **Maladie rare**
- **Secteur : Ville et Hôpital**

L'essentiel

Avis favorable au remboursement de TAVNEOS (avacopan) dans le traitement des patients adultes atteints de granulomatose avec polyangéite (GPA) ou de polyangéite microscopique (PAM) sévère et active, en association au rituximab ou au cyclophosphamide.

Quel progrès ?

Un progrès thérapeutique dans la prise en charge des patients adultes atteints de granulomatose avec polyangéite (GPA) ou de polyangéite microscopique (PAM) sévère et active.

Quelle place dans la 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'Étude des Vascularites (GFEV) (2013), européennes de l'EULAR (2016) et sur le protocole national de diagnostic et de soins (PNDS 2019) de la HAS. 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. 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 cyclophosphamide. 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 dose initiale de corticoïdes. 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 corticoïdes 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). 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-prednisone.

Le traitement d'induction actuel permet d'obtenir une rémission dans plus de 80 % des cas de GPA et de PAM. 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, 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 rechute.

Place du médicament

TAVNEOS (avacopan), premier antagoniste sélectif du récepteur 5a du complément humain (C5aR1), est une nouvelle option thérapeutique de première intention, en association au rituximab ou au cyclophosphamide, dans le traitement des patients adultes atteints de granulomatose avec polyangéite (GPA) ou de polyangéite microscopique (PAM) sévère et active.

TAVNEOS (avacopan) est particulièrement indiqué chez les patients adultes ayant une forme active et sévère de GPA ou de PAM et présentant un risque de décompensation liée aux fortes doses de corticoïdes ou identifiés comme présentant un risque élevé de développer des complications aux fortes doses de corticoïdes.

La Commission souligne toutefois que TAVNEOS (avacopan) n'a pas de place chez les patients ayant une GPA ou une PAM qui sont intubés-ventilés en raison d'une hémorragie intra-alvéolaire grave et/ou atteints d'une insuffisance rénale sévère (filtration glomérulaire estimée < 15 ml/min), car ces derniers n'ont pas été évalués dans l'étude de phase III ADVOCATE.

Recommandations particulières

→ Autres demandes

La Commission regrette le manque de données concernant l'utilisation de TAVNEOS (avacopan) dans la population pédiatrique chez laquelle l'épargne cortisonique partielle apportée par l'avacopan pourrait avoir un intérêt.

Par ailleurs, la Commission souhaite que des études cliniques sur ce traitement puissent être prochainement mises en place dans la population pédiatrique.

Motif de l'examen	Inscription
Indication(s) concernée(s)	« 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. »
SMR	IMPORTANT
ASMR	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - de la démonstration de la non-infériorité de l'avacopan par rapport à la prednisone en posologie dégressive sur la proportion de patients en rémission complète à 26 semaines (respectivement 72,3 % <i>versus</i> 70,1 % ; IC95 % [-6,0 ; 12,8] ; p < 0,0001) ; - de la démonstration de la supériorité de l'avacopan par rapport à la prednisone en posologie dégressive sur la proportion de patients avec un maintien de la rémission à 52 semaines (respectivement de 65,7 % <i>versus</i> 54,9 % ; IC95 % [2,6 ; 22,3] ; p = 0,0066) ; - d'une moindre utilisation (dose moyenne totale cumulée de corticoïdes environ 2,7 fois plus élevée dans le groupe contrôle) et d'une moindre toxicité des corticoïdes dans le groupe avacopan par rapport au groupe prednisone ; - d'un profil de tolérance acceptable de l'avacopan ; <p>mais au regard :</p> <ul style="list-style-type: none"> - des résultats qui démontrent que le traitement par avacopan a permis une nette diminution de l'utilisation des corticoïdes sans pour autant avoir engendré une épargne cortisonique complète ; - d'un recul qui reste limité pour évaluer le bénéfice et la tolérance à long terme de l'avacopan (durée de l'étude de 52 semaines) ; <p>la Commission considère que TAVNEOS (avacopan), en association au rituximab ou au cyclophosphamide, apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la prise en charge des patients adultes atteints de granulomatose avec polyangéite (GPA) ou de polyangéite microscopique (PAM) sévère et active.</p>
ISP	TAVNEOS (avacopan) n'est pas susceptible d'avoir un intérêt de santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>TAVNEOS (avacopan), premier antagoniste sélectif du récepteur 5a du complément humain (C5aR1), est une nouvelle option thérapeutique de première intention, en association au rituximab ou au cyclophosphamide, dans le traitement des patients adultes atteints de granulomatose avec polyangéite (GPA) ou de polyangéite microscopique (PAM) sévère et active.</p> <p>TAVNEOS (avacopan) est particulièrement indiqué chez les patients adultes ayant une forme active et sévère de GPA ou de PAM et présentant un risque de décompensation liée aux fortes doses de corticoïdes ou identifiés comme présentant un risque élevé de développer des complications aux fortes doses de corticoïdes.</p> <p>La Commission souligne toutefois que TAVNEOS (avacopan) n'a pas de place chez les patients ayant une GPA ou une PAM qui sont intubés-ventilés en raison d'une hémorragie intra-alvéolaire grave et/ou atteints d'une insuffisance rénale sévère (filtration glomérulaire estimée < 15 ml/min), car ces derniers n'ont pas été évalués dans l'étude de phase III ADVOCATE.</p>
Population cible	La population cible de TAVNEOS (avacopan) dans le traitement des patients adultes atteints de granulomatose avec polyangéite (GPA) et de polyangéite

microscopique (PAM) sévères et actives est estimée au maximum à 2 000 patients par an.

Recommandations particulières


→ **Autres demandes**

La Commission regrette le manque de données concernant l'utilisation de TAVNEOS (avacopan) dans la population pédiatrique chez laquelle l'épargne cortisonique partielle apportée par l'avacopan pourrait avoir un intérêt.

Par ailleurs, la Commission souhaite que des études cliniques sur ce traitement puissent être prochainement mises en place dans la population pédiatrique.

Sommaire

1. Contexte	6
2. Indications	6
3. Posologie	6
4. Besoin médical	7
5. Comparateurs cliniquement pertinents	9
5.1 Médicaments	9
5.2 Comparateurs non médicamenteux	10
6. Informations sur l'indication évaluée au niveau international	10
7. Analyse des données disponibles	10
7.1 Efficacité	11
7.2 Qualité de vie	21
7.3 Tolérance	21
7.4 Données d'utilisation	24
7.5 Résumé & discussion	26
7.6 Programme d'études	28
8. Place dans la stratégie thérapeutique	29
9. Conclusions de la Commission	30
9.1 Service Médical Rendu	30
9.2 Amélioration du Service Médical Rendu	31
9.3 Population cible	32
10. Autres Recommandations de la Commission	32
11. Informations administratives et réglementaire	33

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 
Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle
Haute Autorité de santé – Service communication et information
5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00
© Haute Autorité de santé – Septembre 2022

1. Contexte

Il s'agit d'une demande d'inscription de TAVNEOS (avacopan) 10 mg, gélule, sur les listes des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités 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* ».

TAVNEOS (avacopan) a obtenu l'autorisation de mise sur le marché (AMM) dans cette indication le 11 janvier 2022 selon une procédure centralisée.

L'avacopan est un antagoniste sélectif du récepteur du complément 5a humain (C5aR1) et inhibe de manière compétitive l'interaction entre le C5aR1 et l'anaphylatoxine C5a.

À noter que la Commission a octroyé une autorisation d'accès précoce (AAP) post-AMM à TAVNEOS (avacopan) le 16 février 2022 dans l'indication suivante¹ : « *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.

Par ailleurs, 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.

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. Indications

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.

3. Posologie

« 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. [...] »

¹ HAS – Décision d'accès précoce pour TAVNEOS (avacopan) du 16 février 2022. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3318727/fr/tavneos-avacopan

4. Besoin médical

Définition de la granulomatose avec polyangéite (GPA) et de la polyangéite microscopique (PAM)

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^{2,3}. Tous les vaisseaux, de l'aorte jusqu'aux capillaires, peuvent être concernés, d'où une expression clinique très polymorphe.

La nomenclature actualisée de Chapel Hill⁴, système de classification international 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 part².

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 traitement⁵. L'âge moyen de survenue est de 50 à 60 ans.

Atteintes cliniques

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 terminale³. 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.

Prise en charge

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 (ORL, pulmonaires ou rénales) de la maladie.

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^{6,7,8}. Une première phase de traitement

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

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

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

5 Site en ligne du Groupe Français d'Etude des Vascularites, GFEV, <http://www.vascularites.org/> . Consulté en juin 2022.

6 Yates M, Watts RA, Bajema IM, et al. EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis*, vol. 75, pp. 1583-1594, 2016.

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 vasculitides. *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

d'induction d'environ 3 à 6 mois vise à obtenir la rémission de la maladie ; en première intention, le rituximab peut être prescrit au même titre que le cyclophosphamide⁷.

Le traitement d'induction actuel permet d'obtenir une rémission dans plus de 80 % des cas de GPA et de PAM⁹. 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^{9,10}, 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 rechute¹¹.

Le besoin médical dans la prise en charge des GPA et des PAM sévères et actives est actuellement partiellement couvert par les alternatives disponibles (corticoïdes et immunosuppresseurs ou immunomodulateurs). Néanmoins, il persiste un besoin médical à disposer d'alternatives thérapeutiques efficaces et bien tolérées permettant de consolider la rémission, de limiter le risque de rechute et de réaliser une épargne cortisonique.

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

10 Site en ligne du Groupe Français d'Etude des Vascularites, GFEV, <http://www.vascularites.org/> . Consulté en juin 2022.

11 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.

5. Comparateurs cliniquement pertinents

L'identification des comparateurs cliniquement pertinents (CCP) a été faite dans le champ de l'AMM. Les CCP de TAVNEOS (avacopan) sont les médicaments ou toute autre thérapeutique utilisés en association au rituximab ou au cyclophosphamide dans le traitement des patients adultes atteints de granulomatose avec polyangéite (GPA) ou de polyangéite microscopique (PAM) sévère et active.

5.1 Médicaments

Actuellement en France, le recours aux corticoïdes 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 en association aux immunosuppresseurs ou immunomodulateurs.

NOM Laboratoire	CPT* identique	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge
CORTANCYL et ses génériques (prednisone) SANOFI-AVENTIS	Non	Poussées évolutives de maladies systémiques, notamment : lupus érythémateux disséminé, vascularite, polymyosite, sarcoïdose viscérale	20/10/2013 (RI)	Important	Sans objet	Oui
MEDROL (méthylprednisolone) PFIZER	Non	Poussées évolutives de maladies systémiques, notamment : lupus érythémateux disséminé, vascularite, polymyosite, sarcoïdose viscérale	05/10/2016 (RI)	Important	Sans objet	Oui
SOLUPRED et ses génériques (prednisolone) SANOFI-AVENTIS	Non	Poussées évolutives de maladies systémiques, notamment : lupus érythémateux disséminé, vascularite, polymyosite, sarcoïdose viscérale	01/07/2015 (RI)	Important	Sans objet	Oui
DECTANCYL et ses génériques (dexaméthasone acétate) SANOFI-AVENTIS	Non	Poussées évolutives de maladies systémiques, notamment : lupus érythémateux disséminé, vascularite, polymyosite, sarcoïdose viscérale	21/01/2015 (RI)	Important	Sans objet	Oui
CELESTENE et ses génériques (bétaméthasone) MSD FRANCE	Non	Poussées évolutives de maladies systémiques, notamment : lupus érythémateux disséminé, vascularite, polymyosite, sarcoïdose viscérale	05/10/2016 (RI)	Important	Sans objet	Oui
BETNESOL (phosphate di- sodique de bétaméthasone) ALFASIGMA FRANCE	Non	Poussées évolutives de maladies systémiques, notamment : lupus érythémateux disséminé, vascularite, polymyosite, sarcoïdose viscérale	18/05/2018 (RI)	Important	Sans objet	Oui

*classe pharmaco-thérapeutique

5.2 Comparsateurs non mcdicamenteux

Les dchanges plasmatiques peuvent 4tre utilis4s dans le traitement d'induction des vascularites 4 ANCA de forme s4v4re mettant en jeu le pronostic vital 4 tr4s court terme, en association aux traitements par cortico4des et immunosuppresseurs, pour r4pondre 4 des situations cliniques particuli4res dont les atteintes r4nales s4v4res (cr4atinin4mie > 500 $\mu\text{mol/l}$ ou DFG <10 ml/min) ou les h4morragies alv4olaires graves sur le plan clinique (existence d'une d4tresse respiratoire aigu4 n4cessitant une oxyg4noth4rapie 4 haut d4bit et/ou une ventilation m4canique). Les dchanges plasmatiques pourraient avoir un impact b4n4fique sur la survie r4nale et la vitesse de r4solution de l'h4morragie alv4olaire et doivent 4tre discut4s au cas par cas.

Conclusion

Les comparsateurs cliniquement pertinents de TAVNEOS (avacopan) dans l'indication de l'AMM 4valu4e sont les cortico4des cit4s dans le tableau ci-dessus.

6. Informations sur l'indication 4valu4e au niveau international

→ AMM aux Etats-Unis

La sp4cialit4 TAVNEOS (avacopan) dispose d'une AMM aux Etats-Unis avec le libell4 d'indication suivant :

« TAVNEOS is a complement 5a receptor (C5aR) antagonist indicated as an adjunctive treatment of adult patients with severe active anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody (ANCA)-associated vasculitis (granulomatosis with polyangiitis [GPA] and microscopic polyangiitis [MPA]) in combination with standard therapy including glucocorticoids. TAVNEOS does not eliminate glucocorticoid use. »

→ Prise en charge

A la date de publication de cet avis, TAVNEOS (avacopan) n'est pas encore pris en charge dans l'Union Europ4enne.

7. Analyse des donn4es disponibles

La demande d'inscription de TAVNEOS (avacopan) repose sur l'4tude de phase III ADVOCATE, randomis4e, en double aveugle, contr4l4e *versus* prednisone en posologie d4gressive, en association 4 un immunosuppresseur (rituximab ou cyclophosphamide). Cette 4tude a 4t4 r4alis4e chez des patients ayant une vascularite associ4e aux anticorps anti-neutrophiles cytoplasmiques (GPA ou PAM) active. Elle comportait une p4riode d'administration de 52 semaines, suivie d'une p4riode de suivi de 8 semaines.

7.1 Efficacité

7.1.1 Étude ADVOCATE

Référence	Étude ADVOCATE ¹²
Clinical-trials.gov	N° d'enregistrement : NCT02994927
Objectif principal de l'étude	Évaluer l'efficacité et la tolérance de l'avacopan en association au cyclophosphamide puis à l'azathioprine ou au rituximab, par rapport à la prednisone en posologie dégressive, chez des patients ayant une vascularite associée aux ANCA active (GPA ou PAM).
Type de l'étude	Étude de phase III, multicentrique, randomisée, en double-aveugle, en groupes parallèles, comparative <i>versus</i> corticothérapie dégressive. Les patients ont été stratifiés au moment de la randomisation selon 3 facteurs : <ul style="list-style-type: none">– vascularite associée aux ANCA : nouvellement diagnostiquée ou en rechute ;– nature des auto-anticorps ANCA : anti-myéloperoxydase (MPO) ou anti-protéinase 3 (PR3) ;– traitement immunosuppresseur associé au cours de l'étude : cyclophosphamide IV ou cyclophosphamide per os ou rituximab IV.
Date et durée de l'étude	Dates de recrutement (1 ^{er} patient inclus - dernier patient inclus) : 15/03/2017 - 01/11/2019 Date de l'extraction des données pour l'analyse principale : 20 novembre 2019 Étude conduite dans 143 centres dans 22 pays (dont 17 centres en France ayant inclus 40 patients)
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none">– Patients ayant une GPA ou une PAM selon la définition de la conférence de consensus de Chapel Hill¹³ ;– Patients adultes (≥ 18 ans) ; les patients âgés de 12 à 17 ans pouvaient être inclus dans certains cas et après validation ;– Patients avec une poussée initiale ou une rechute de GPA ou de PAM, nécessitant un traitement par cyclophosphamide ou rituximab ;– Test positif (historique ou actuel) aux ANCA avec spécificité anti-PR3 ou anti-MPO ;– Maladie active définie par la présence d'au moins un élément majeur ou au moins trois éléments mineurs ou au moins les deux signes rénaux de protéinurie et d'hématurie dans le score d'activité des vascularites (<i>Birmingham Vasculitis Activity Score</i> [BVAS]) ;– Débit de filtration glomérulaire (DFG) ≥ 15 mL/minute/1,73 m² (selon l'équation <i>Modification of Diet in Renal Disease</i> [MDRD]) pour les adultes et la formule de Schwartz pour les adolescents) ;

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

13 Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum*. 2013 Jan;65(1):1-11.

Référence	Étude ADVOCATE ¹²
Principaux critères de non-inclusion	<ul style="list-style-type: none"> – Antécédent de maladie auto-immune systémique incluant la granulomatose éosinophilique avec polyangéite (anciennement syndrome de Churg et Strauss) ; – Antécédent d'hémorragie alvéolaire nécessitant une assistance respiratoire pouvant durer au-delà de la période d'inclusion ; – Patients nécessitant une dialyse ou des échanges plasmatiques ; – Transplantation rénale ; – Traitement par cyclophosphamide dans les 12 semaines précédant la sélection ; – Traitement par corticoïdes par voie IV > 3000 mg d'équivalent prednisone, au cours des 4 semaines précédant la sélection ; – Traitement par corticoïdes par voie orale, à une dose journalière > 10 mg d'équivalent prednisone pendant plus de 6 semaines consécutives avant la visite de sélection ; – Traitement par rituximab ou autres biothérapies anti-lymphocyte B au cours des 52 semaines précédant la sélection ou au cours des 26 semaines précédentes si la reconstitution lymphocytaire était documentée.
Schéma de l'étude	<p>L'étude a comporté 3 phases :</p> <ul style="list-style-type: none"> - une période de sélection, - une période de traitement de 52 semaines - et une période de suivi de 8 semaines.
Traitements étudiés	<p>Les patients ont été randomisées (ratio d'allocation 1 : 1) pour recevoir :</p> <ul style="list-style-type: none"> – 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 un total de 20 semaines + placebo pendant 52 semaines. <p><i>Schéma de la corticothérapie dégressive utilisée dans l'étude ADVOCATE</i></p>

Référence	Étude ADVOCATE ¹²					
	Jour d'étude	Groupe Avacopan	Groupe Prednisone			
			Dose journalière de prednisone			
		Tous	≥ 55 kg	< 55 kg	> 37 kg	≤ 37 kg
	Jour 1 à 7	0	60 mg	45 mg	45 mg	30 mg
	Jour 8 à 14	0	45 mg	45 mg	45 mg	30 mg
	Jour 15 à 21	0	30 mg	30 mg	30 mg	30 mg
	Jour 22 à 42	0	25 mg	25 mg	25 mg	25 mg
	Jour 43 à 56	0	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg
	Jour 57 à 70	0	15 mg	15 mg	15 mg	15 mg
	Jour 71 à 98	0	10 mg	10 mg	10 mg	10 mg
	Jour 99 à 140	0	5 mg	5 mg	5 mg	5 mg
	Jour ≥ 141	0	0	0	0	0
	Traitements concomitants :					
	<ul style="list-style-type: none"> – 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 ; – un traitement par corticoïdes IV ou oraux selon une posologie dégressive était possible en fonction de l'état du patient (aggravation ou rechute de la vascularite au cours de l'étude). 					
Critères de jugement principaux	Critères de jugement principaux évalués par l'investigateur et par un comité d'adjudication indépendant :					
	<ol style="list-style-type: none"> 1. rémission complète à la semaine 26 définie par le pourcentage de patients avec un score BVAS¹⁴ = 0 et par l'absence de traitement par corticoïdes dans les 4 semaines précédant la visite à la semaine 26 ; 2. maintien d'une rémission complète à la semaine 52 définie par le pourcentage de patients étant en rémission à la semaine 26 et à la semaine 52, sans rechute entre ces 2 périodes. 					
Critères de jugement secondaires	Critères de jugement secondaires exploratoires évalués sans gestion du risque alpha :					
	<ul style="list-style-type: none"> – toxicité induite par les corticoïdes, mesurée par l'évolution de l'index de toxicité des corticoïdes (GTI, <i>Glucocorticoid Toxicity Index</i>¹⁵) au cours des 26 premières semaines ; – pourcentage de patients avec un score BVAS = 0 à la semaine 4 ; – évolution de la qualité de vie au cours des 52 semaines de traitement, mesurée par les questionnaires SF-36 (<i>36-item Short Form Health Survey</i>) et EQ-5D-5L (<i>EuroQol 5 Dimensions 5 Levels</i>) ; 					

14 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).

15 L'indice de toxicité des glucocorticoïdes (GTI, Glucocorticoid Toxicity Index) évalue la morbidité liée aux glucocorticoïdes : mesures de l'indice de masse corporelle, tolérance au glucose, les lipides, myopathie stéroïdienne, toxicité cutanée, toxicité neuropsychiatrique et infection aboutissant à un score total. Plus le score GTI est élevé, plus la toxicité des glucocorticoïdes est importante.

Référence	Étude ADVOCATE ¹²
	<ul style="list-style-type: none"> – pourcentage de patients en rechute¹⁶ et délai jusqu'à la rechute ; – évolution du débit de filtration glomérulaire (DFG) après 52 semaines chez les patients présentant une maladie rénale à l'inclusion ; – évolution de l'échelle VDI¹⁷ (<i>Vasculitis Damage Index</i>) au cours des 52 semaines de traitement.
Taille de l'échantillon	<p>Avec l'hypothèse d'une proportion attendue de 60 % de patients en rémission clinique à la semaine 26 dans le groupe prednisone (proportion estimée sur la base de l'étude RAVE¹⁸), d'une marge de non-infériorité fixée à - 20 % entre les deux groupes de traitement, d'un risque alpha unilatéral de 2,5 % et d'une puissance supérieure à 90 %, un effectif de 150 patients dans chaque groupe était nécessaire (300 patients au total).</p> <p>Sur la base d'un taux de rémission de 60 % et d'une puissance de 90 %, cette taille d'échantillon permettait de détecter une supériorité de 18 % pour la proportion de patients en rémission clinique à la semaine 26.</p> <p>Avec l'hypothèse d'une proportion attendue de 45 % de patients en maintien de rémission à la semaine 52 dans le groupe prednisone¹⁹, un échantillon de 150 patients dans chaque bras permettait de détecter une supériorité d'environ 18 % à une puissance de 85 %.</p>
Méthode d'analyse des résultats	<p>Analyse des critères de jugement principaux</p> <p>Pour l'analyse stratifiée, les intervalles de confiance à 95 % (IC95 %) entre les groupes pour les deux critères principaux ont été calculés en utilisant la méthode stratifiée de Miettinen-Nurminen avec une pondération à variance inverse.</p> <p>Pour les analyses non stratifiées de la différence de taux de rémission aux semaines 26 et 52, les intervalles de confiance ont été calculés en utilisant une approximation par la loi normale de la différence entre 2 proportions binomiales (méthode de Wald).</p> <p>Afin de prendre en compte la multiplicité des tests liée à l'analyse principale des deux critères de jugement principaux, une procédure hiérarchisée a été utilisée pour contrôler le risque alpha bilatéral à 0,05 %. La séquence de test a été la suivante :</p> <ul style="list-style-type: none"> – test de la non-infériorité du groupe avacopan comparé au groupe prednisone sur la rémission à la semaine 26. Si la valeur p était inférieure au seuil de significativité statistique unilatéral de 0,025, la procédure de test continuait (étape 2) ; – test de la non-infériorité du groupe avacopan comparé au groupe prednisone sur le maintien de la rémission à la semaine 52. Si la valeur p était inférieure

16 Une rechute était définie comme la survenue d'au moins un signe majeur du BVAS, ou au moins 3 signes mineurs, ou au moins un signe mineur évalué lors de deux visites consécutives, après avoir atteint la rémission à la Semaine 26.

17 L'échelle VDI (*Vasculitis Damage Index*) permet d'apprécier les séquelles liées à la vascularite et aux traitements présentes depuis plus de 3 mois. Elle comporte au total 64 items groupés en 11 systèmes d'organe ou catégories. Pour chacun de ces items, il est noté si la séquelle est présente ou non.

18 Stone JH, Merkel PA, Spiera R et al. Rituximab versus Cyclophosphamide for ANCA-Associated Vasculitis. *N Engl J Med*, vol. 363, pp. 221-232, 2010.

19 Specks U, Merkel PA, Seo P et al. Efficacy of remission-induction regimens for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med*, vol. 369, n°15, pp. 417-427, 2013.

Référence	Étude ADVOCATE ¹²
	<p>au seuil de significativité statistique unilatéral de 0,025, la procédure de test continuait (étape 3) ;</p> <ul style="list-style-type: none"> – test de la supériorité du groupe avacopan comparé au groupe prednisone sur le maintien de la rémission à la semaine 52. Si la valeur p était inférieure au seuil de significativité statistique unilatéral de 0,025, la procédure de test continuait (étape 4) ; – test de la supériorité du groupe avacopan comparé au groupe prednisone sur la rémission à la semaine 26. <p>La borne de non-infériorité retenue était de - 20 %. La non-infériorité d'avacopan <i>versus</i> prednisone était démontrée si la borne inférieure de l'intervalle de confiance bilatéral à 95 % (IC95 %) de la différence entre les taux de rémission était supérieure à - 20 % et si le taux de rémission complète était d'au moins 40 % dans le groupe prednisone à la semaine 26 (dans le cas où le taux de rémission du groupe avacopan était inférieur à celui du groupe prednisone).</p> <p>La supériorité d'avacopan <i>versus</i> prednisone pour l'atteinte d'une rémission à la semaine 26 était démontrée si la borne inférieure de l'intervalle de confiance bilatéral à 95 % était supérieure à 0,0 %.</p> <p>Des analyses de sensibilité pré-spécifiées ont été réalisées pour confirmer les résultats de l'analyse principale sur la population ITT.</p> <p>Des analyses en sous-groupes sans gestion du risque alpha ont également été réalisées pour les deux critères de jugement principaux en fonction des variables de stratification de la randomisation et d'autres sous-groupes de patients pré-spécifiés au protocole.</p> <p>Population d'analyse</p> <ul style="list-style-type: none"> – Population de patients randomisés : tous les patients randomisés ayant signé le consentement écrit ; – Population ITT (<i>Intention-to-Treat</i>) : tous les patients randomisés ayant reçu au moins une dose du traitement à l'étude (prednisone ou avacopan et placebo correspondants). Toutes les analyses d'efficacité ont été réalisées sur la population ITT ; – Population de tolérance : tous les patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement (incluant le traitement par cyclophosphamide/azathioprine ou rituximab) ; – Population PP (<i>Per Protocol</i>) : tous les patients de la population ITT traités par avacopan/placebo conformément au protocole sans déviation majeure pouvant affecter l'interprétation des résultats.

Résultats :

→ Effectifs

Un total de 331 patients ayant une granulomatose avec polyangéite (GPA) ou une polyangéite microscopique (PAM) 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 ;
- 164 patients dans le groupe prednisone.

Un total de 30 patients (9,1 %) sont sortis prématurément de l'étude et 72 patients (21,8 %) ont arrêté précocement le traitement à l'étude. La fréquence des arrêts de traitement et des sorties d'étude a été similaire dans les deux groupes de traitement (voir Figure 1).

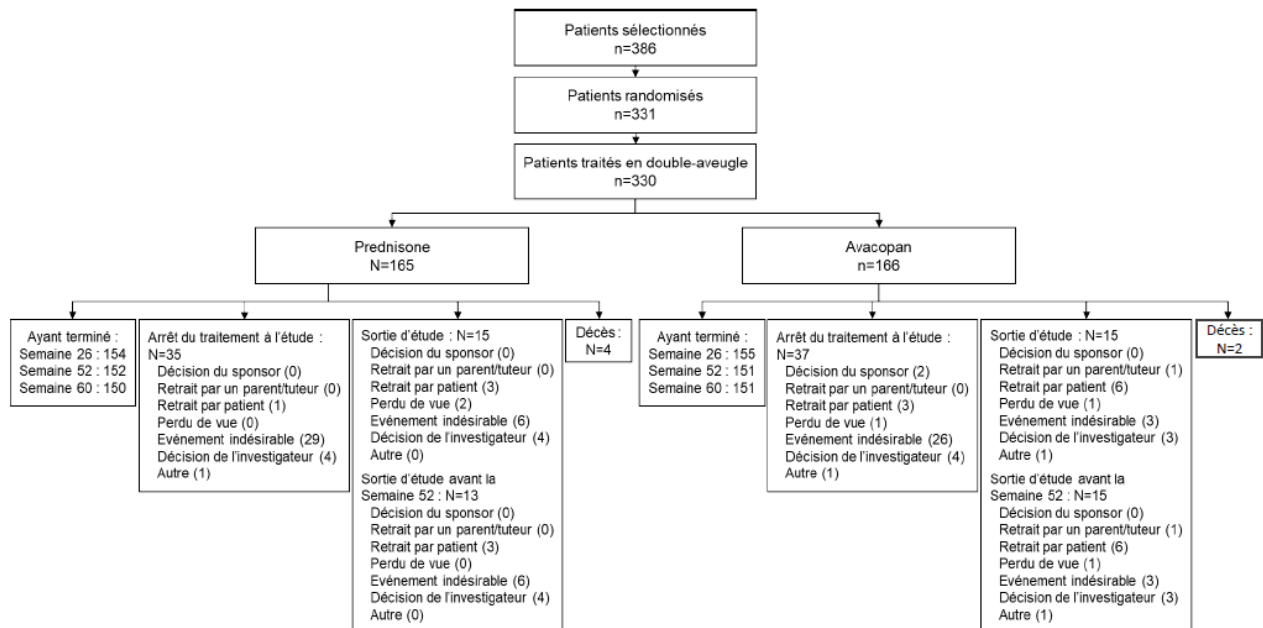


Figure 1 - Diagramme de flux des patients de l'étude ADVOCATE

➔ Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Les caractéristiques démographiques des patients et les caractéristiques de la maladie à l'inclusion ont été comparables entre les deux groupes (voir Tableau 1).

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.

Tableau 1 : Caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion dans l'étude ADVOCATE (patients randomisés)

	Groupe Prednisone (N=165)	Groupe Avacopan (N=166)	Total (N=331)
Age, ans			
Moyenne (ET)	60,6 (14,46)	61,2 (14,56)	60,9 (14,49)
Médiane (min ; max)	62,0 (15 ; 88)	65,0 (13 ; 83)	64,0 (13 ; 88)
> 65 ans, n (%)	75 (45,4)	86 (51,8)	161 (48,6)
Sexe, n (%)			
Homme	89 (53,9)	98 (59,0)	187 (56,5)
Femme	76 (46,1)	68 (41,0)	144 (43,5)
Origine géographique, n (%)			
Europe	123 (74,5)	109 (65,7)	232 (70,1)

Amérique du Nord	26 (15,8)	34 (20,5)	60 (18,1)
Japon	10 (6,1)	11 (6,6)	21 (6,3)
France	18 (10,9)	22 (13,3)	40 (12,1)
Europe et reste du monde (Japon exclu)	129 (78,2)	121 (72,9)	250 (75,5)
Indice de masse corporelle (kg/m²)			
Moyenne (ET)	26,78 (5,212)	26,72 (5,997)	26,75 (5,612)
Médiane (min ; max)	25,93 (17,0 ; 41,7)	25,56 (16,5 ; 46,6)	25,86 (16,5 ; 46,6)
Type de vascularites à ANCA, n (%)			
GPA	90 (54,9)	91 (54,8)	181 (54,8)
PAM	74 (45,1)	75 (45,2)	149 (45,2)
Statut de la maladie, n (%)			
Nouvellement diagnostiquée	114 (69,5)	115 (69,3)	229 (69,4)
Rechute	50 (30,5)	51 (30,7)	101 (30,6)
Statut ANCA, n (%)			
PR3	70 (42,7)	72 (43,4)	142 (43,0)
MPO	94 (57,3)	94 (56,6)	188 (57,0)
Durée de la maladie, mois			
Moyenne (ET)	20,13 (40,473)	22,93 (52,464)	21,54 (46,840)
Médiane (min ; max)	0,25 (0 ; 212,5)	0,23 (0 ; 362,3)	0,23 (0 ; 362,3)
Traitement standard, n (%)			
Rituximab	107 (65,2)	107 (64,5)	214 (64,8)
Cyclophosphamide IV	51 (31,1)	51 (30,7)	102 (30,9)
Cyclophosphamide oral	6 (3,7)	8 (4,8)	14 (4,2)
Cyclophosphamide IV ou oral	57 (34,8)	59 (35,5)	116 (35,2)
Score BVAS			
Moyenne (ET)	16,2 (5,69)	16,3 (5,87)	16,2 (5,77)
Médiane (min ; max)	15,5 (5 ; 33)	15,0 (5 ; 37)	15,0 (5 ; 37)
Critères d'entrée BVAS, n (%)			
Au moins un item majeur	102 (62,2)	104 (62,7)	206 (62,4)
Au moins 3 items mineurs	142 (86,6)	146 (88,0)	288 (87,3)
Deux items de protéinurie et hématurie	57 (34,8)	60 (36,1)	117 (35,5)
Manifestations BVAS, n (%)			
Signes généraux	114 (69,5)	111 (66,9)	225 (68,2)
Signes cutanés	23 (14,0)	24 (14,5)	47 (14,2)
Atteintes muqueuses et oculaires	40 (24,4)	26 (15,7)	66 (20,0)
Signes ORL	69 (42,1)	75 (45,2)	144 (43,6)
Signes pulmonaires	71 (43,3)	71 (42,8)	142 (43)
Signes cardiaques	3 (1,8)	6 (3,6)	9 (2,7)

Manifestations digestives	1 (0,6)	4 (2,4)	5 (1,5)
Signes rénaux	134 (81,7)	134 (80,7)	268 (81,2)
Atteintes neurologiques	31 (18,9)	38 (22,9)	69 (20,9)
Score VDI			
Moyenne (ET)	0,7 (1,39)	0,7 (1,54)	0,7 (1,47)
Médiane (min ; max)	0 (0 ; 8)	0 (0 ; 9)	0 (0 ; 9)

→ Traitement par corticoïdes au cours de l'étude

La synthèse de l'utilisation des corticoïdes pendant les phases de pré-sélection et de sélection et durant l'étude est résumée dans le Tableau 2.

Tableau 2 - Étude ADVOCATE : synthèse de l'utilisation des corticoïdes en équivalent-prednisone (mg) chez les patients inclus pendant les phases de pré-sélection et de sélection et durant l'étude (population ITT).

Dose de corticoïdes en équivalent-prednisone (mg)	Groupe Prednisone (N=164)	Groupe Avacopan (N=166)
Période de pré-sélection, année précédant la sélection (total)		
Moyenne (ET)	457,3 (1072,43)	305,6 (734,74)
Médiane (min ; max)	0,0 (0 ; 7020)	0,0 (0 ; 6465)
Période de sélection de 14 jours (total)		
Moyenne (ET)	727,8 (787,83)	654,0 (744,41)
Médiane (min ; max)	430 (0 ; 3255)	415 (0 ; 3780)
Du Jour 1 à la fin du traitement		
Traitement à l'étude (corticoïdes oraux)		
Moyenne (ET)	2389,2 (624,31)	NA
Médiane (min ; max)	2447,5 (360 ; 6545)	NA
Prise additionnelle de corticoïdes (oraux/IV)		
Moyenne (ET)	1265,3 (1650,64)	1348,9 (2040,29)
Médiane (min ; max)	482,5 (0 ; 8488)	400,0 (0 ; 9612)
Total		
Moyenne (ET)	3654,5 (1709,83)	1348,9 (2040,29)
Médiane (min ; max)	2939,4 (760 ; 12033)	400,0 (0 ; 9612)
Du Jour 1 au Jour 183 (Semaine 26)		
Traitement à l'étude (corticoïdes oraux)		
Moyenne (ET)	2389,2 (624,31)	NA
Médiane (min ; max)	2447,5 (360 ; 6545)	NA
Prise additionnelle de corticoïdes (oraux/IV)		
Moyenne (ET)	803,3 (1082,64)	1072,9 (1668,51)
Médiane (min ; max)	400,0 (0 ; 6098)	400,0 (0 ; 8555)
Total		
Moyenne (ET)	3192,5 (1173,76)	1072,9 (1668,51)
Médiane (min ; max)	2846,9 (760 ; 10465)	400,0 (0 ; 8555)

Du Jour 184 (Semaine 26) à la fin du traitement

Traitement à l'étude (corticoïdes oraux)		
Moyenne (ET)	NA	NA
Médiane (min ; max)	NA	NA
Prise additionnelle de corticoïdes (oraux/IV)		
Moyenne (ET)	489,0 (896,89)	295,6 (672,01)
Médiane (min ; max)	0,0 (0 ; 5208)	0,0 (0 ; 3890)
Total		
Moyenne (ET)	489,0 (896,89)	295,6 (672,01)
Médiane (min ; max)	0,0 (0 ; 5208)	0,0 (0 ; 3890)

→ Critères de jugement principaux évalués par les investigateurs et un comité d'adjudication indépendant (population ITT)

- Rémission de la maladie à 26 semaines – test de la non-infériorité

À la semaine 26, le pourcentage de patients en rémission (score BVAS = 0 et absence de traitement par corticoïdes dans les 4 semaines précédant la visite à la semaine 26) a été de 72,3 % (120/166) dans le groupe avacopan et de 70,1 % (115/164) dans le groupe prednisone (IC95 % [-6,0 ; 12,8] ; $p < 0,0001$). La non-infériorité de l'avacopan par rapport à la prednisone a été démontrée sur ce critère (voir Tableau 3).

Tableau 3 - Étude ADVOCATE : analyse stratifiée du pourcentage de patients en rémission à la semaine 26 (critère de jugement principal - population ITT)

Groupes	N	n	Taux de rémission (%)	IC95%*	Différence en %	Estimation de la différence**	IC95% bilatéral de la différence en %***	p (non-infériorité)	p (supériorité)
Prednisone	164	115	70,1	[62,5 ; 77,0]	2,2	3,4	[-6,0 ; 12,8]	< 0,0001	0,2387
Avacopan	166	120	72,3	[64,8 ; 78,9]					

*Intervalles de confiance exacts de Clopper-Pearson ; **Estimation du score de différence des taux de rémission de la maladie par une méthode de pondération à variance inverse ; ***Intervalles de confiance de Miettinen-Nurminen pour la différence des taux de rémission.

Des résultats cohérents ont été observés pour l'analyse de la population PP, pour les analyses en fonction des sous-groupes planifiés et pour les analyses de sensibilité.

- Maintien de la rémission à 52 semaines – test de la non-infériorité puis de la supériorité

À la semaine 52, le pourcentage de patients en rémission prolongée (rémission à la semaine 26 et à la semaine 52, sans rechute entre ces 2 périodes) a été de 65,7 % (109/166) dans le groupe avacopan et de 54,9 % (90/164) dans le groupe prednisone (IC95 % [2,6 ; 22,3] ; $p < 0,0001$). La supériorité de l'avacopan par rapport à la prednisone a été démontrée sur ce critère (voir

Tableau 4).

Tableau 4 - Étude ADVOCATE : analyse stratifiée du pourcentage de patients en rémission prolongée à la semaine 52 (critère de jugement principal - population ITT)

Groupes	N	n	Taux de rémission (%)	IC95%*	Différence en %	Estimation de la différence**	IC95% bilatéral de la différence en %***	p (non-infériorité)	p (supériorité)
Prednisone	164	90	54,9	[46,9 ; 62,6]	10,8	12,5	[2,6 ; 22,3]	< 0,0001	0,0066
Avacopan	166	109	65,7	[57,9 ; 72,8]					

*Intervalles de confiance exacts de Clopper-Pearson ; **Estimation du score de différence des taux de rémission de la maladie par une méthode de pondération à variance inverse ; ***Intervalles de confiance de Miettinen-Nurminen pour la différence des taux de rémission.

Des résultats cohérents ont été observés pour l'analyse de la population PP, pour les analyses en fonction des sous-groupes planifiés et pour les analyses de sensibilité.

→ Critères de jugement secondaires exploratoires, sans gestion de la multiplicité des analyses

En l'absence de méthode de gestion de l'inflation du risque alpha liée à la multiplicité des tests, les résultats sur ces critères ne sont présentés qu'à titre indicatif, ils sont purement exploratoires :

- **Indice de toxicité des corticoïdes (*Glucocorticoid Toxicity Index - GTI*)** : voir Tolérance.
- **Pourcentage de patients avec un score BVAS = 0 à la semaine 4**

A la semaine 4, un score BVAS = 0 a été observé chez 62,7 % des patients dans le groupe avacopan et chez 68,9 % des patients dans le groupe prednisone.

- **Pourcentage de patients en rechute après atteinte d'une rémission de la maladie à la semaine 26**

Une rechute après atteinte d'une rémission de la maladie à la semaine 26 a été observée chez 9 patients (7,5 %) du groupe avacopan et chez 14 patients (12,2 %) du groupe prednisone.

Au cours des 52 semaines de traitement de l'étude, 16 rechutes dans le groupe avacopan et 33 rechutes dans le groupe prednisone ont été rapportées selon l'évaluation par le comité d'adjudication indépendant. En considérant les évaluations par les investigateurs, le nombre total de rechutes a été de 17 dans le groupe avacopan et de 29 dans le groupe prednisone.

- **Évolution du débit de filtration glomérulaire chez les patients avec atteinte rénale à l'inclusion**

L'évolution de la fonction rénale au cours de l'étude a été évaluée chez les patients ayant des atteintes rénales associées à la vascularite (évaluées par le BVAS).

Pour rappel, 81,2 % des patients à l'inclusion avaient une atteinte rénale et 30 % des patients avaient un DFG < 30 mL/min/1,73 m². Le DFG moyen à l'inclusion était de 44,6 mL/min/1,73 m² dans le groupe avacopan et de 45,6 mL/min/1,73 m² dans le groupe prednisone.

A la semaine 26 et à la semaine 52, les augmentations respectives du DFG ont été de 5,8 et 7,3 ml/min/1,73 m² dans le groupe avacopan et de 2,9 et 4,1 ml/min/1,73 m² dans le groupe prednisone.

7.2 Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans l'étude ADVOCATE par les questionnaires SF-36 (36-item Short Form Health Survey) et EQ-5D-5L (EuroQol 5 Dimensions 5 Levels).

Ce critère était de nature exploratoire dans cette étude réalisée en double aveugle. De ce fait, aucun résultat ne peut être retenu sur ce critère pour évaluer l'effet sur la qualité de vie de l'avacopan.

7.3 Tolérance

7.3.1 Données issues de l'étude ADVOCATE

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). Les durées médianes d'exposition ont été de 364 jours dans le groupe avacopan et de 140 jours dans le groupe prednisone.

Au total, 98,8% (n=164/166) des patients du groupe avacopan) et 98,2 % (n=161/164) des patients du groupe prednisone ont rapporté au moins un événement indésirable (EI).

Les principaux SOC (*System Class Organ*) des EI les plus fréquemment rapportés (> 25 % des patients dans au moins un des groupes) ont été les infections et infestations (68,1 %), les affections gastro-intestinales (60,8 %), les affections musculosquelettiques et systémiques (55,4 %), les troubles généraux et anomalies au site d'administration (45,8 %), les affections de la peau et du tissu sous-cutané (44,0 %), les troubles du système nerveux (42,8 %), les investigations (41,6%) et les affections respiratoires, thoraciques et médiastinales (41,0%).

Les EI les plus fréquents (≥ 2 % plus fréquent) dans le groupe avacopan comparé au groupe prednisone ont été : les nausées (23,5 % *versus* 20,7 %), les céphalées (20,5 % *versus* 14 %), les vomissements (15,1 % *versus* 12,8 %) et les rash (11,4 % *versus* 7,9 %). À noter que les nausées et les vomissements ont davantage été rapportés chez les patients traités par cyclophosphamide.

Au total, 100 patients (60,2 %) du groupe avacopan et 103 patients (62,8 %) du groupe prednisone ont rapporté un EI considéré comme lié au traitement par l'investigateur.

La proportion d'EI graves (EIG) a été de 42,2 % (n=70/166) dans le groupe avacopan et de 45,1 % (n=74/164) dans le groupe prednisone (respectivement de 37,3 % et de 39,0 % si l'on exclut l'aggravation de la vascularite). 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 %).

L'incidence de l'arrêt du médicament à l'étude en raison d'un EI a été de 16,3 % (n=27/166) dans le groupe avacopan et de 17,1 % (n=28/164) dans le groupe prednisone.

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.

Toxicité spécifiquement liée aux corticoïdes

Enfin, l'incidence des EI considérés comme possiblement liés à l'utilisation des corticoïdes (selon les recommandations EULAR) a été de 66,3 % dans le groupe avacopan *versus* 80,5 % dans le groupe prednisone. Les EI suivants ont été rapportés plus fréquemment dans le groupe prednisone : prise de poids (10,4 % *versus* 0,6 %), insomnie (15,2 % *versus* 7,8 %), hyperlipidémie (2,4 % *versus* 0,0 %),

insuffisance surrénalienne (4,9 % *versus* 0,6 %), augmentation de la glycémie (3,0 % *versus* 0,0%) et irritabilité (2,4% *versus* 0,0%).

Le score d'aggravation GTI-SAC²⁰ a été de 39,7 dans le groupe avacopan et de 56,6 dans le groupe prednisone soit une différence de -16,8 [-25,6 ; - 8,0] en faveur du groupe avacopan. Le score d'amélioration agrégé GTI-SAA²⁰ a été de 11,2 dans le groupe avacopan et de 23,4 dans le groupe prednisone soit une différence de -12,1 [-21,1 ; -3,2] en faveur du groupe avacopan.

7.3.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

Le résumé des risques du PGR de TAVNEOS (avacopan) (version 1.5 du 03/11/2021) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	– Atteinte hépatique
Risques importants potentiels	– Tolérance cardiovasculaire – Infections graves – Tumeurs malignes
Informations manquantes	– Aucune

7.3.3 Données issues du RCP

« Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquents sont les nausées (23,5 %), les céphalées (20,5 %), la diminution du nombre de globules blancs (18,7 %), les infections des voies respiratoires supérieures (14,5 %), les diarrhées (15,1 %), les vomissements (15,1 %) et la rhinopharyngite (15,1 %). Les effets indésirables graves les plus fréquents sont les anomalies de la fonction hépatique (5,4 %) et la pneumonie (4,8 %).

Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables observés dans l'étude pivot de phase III sur la vascularite associée aux ANCA chez les patients traités par l'avacopan sont répertoriés dans le tableau 1 [du RCP] par classe de systèmes d'organes (SOC) et par fréquence. Les fréquences sont définies selon la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) et peu fréquent ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

²⁰ Le score GTI (Glucocorticoid Toxicity Index) 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.

Tableau 1 [du RCP] : Effets indésirables

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent (≥ 1/10)	Fréquent (≥ 1/100, < 1/10)	Peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100)
Infections et infestations	Infection des voies respiratoires supérieures, Rhinopharyngite	Pneumonie, Rhinite, Infection des voies urinaires, Sinusite, Bronchite, Gastro-entérite, Infection des voies respiratoires inférieures, Cellulite, Herpès zoster, Grippe, Candidose buccale, Herpès buccal, Otite moyenne	
Affections hématologiques et du système lymphatique		Neutropénie	
Affections du système nerveux	Céphalées		
Affections gastro-intestinales	Nausées, Diarrhée, Vomissements	Douleur abdominale haute	
Affections hépatobiliaires	Tests hépatiques augmentés*		
Affections de la peau et du tissu sous-cutané			Angioœdème
Investigations	Diminution du nombre de globules blancs**	Créatine phosphokinase sanguine augmentée	

Description de certains effets indésirables

Tests hépatiques augmentés

Dans l'étude pivot de phase III au cours de laquelle 330 patients ont été traités, 13,3 % des patients du groupe avacopan et 11,6 % des patients du groupe prednisone ont présenté une augmentation du test de la fonction hépatique (TFH). Dans le groupe avacopan, l'augmentation du TFH a été rapportée dans l'étude de phase III et comprenait des hépatites (1,2 %), des hépatites cholestatiques (0,6%) dont un patient ayant rapporté à la fois une hépatite et une hépatite cholestatique, des lésions hépatocellulaires (0,6 %) chez un patient présentant une hépatite asymptomatique, des cytolyses et des cholestases anictériques sans insuffisance hépatocellulaire.

Dans l'étude pivot de phase III, les troubles hépatobiliaires étaient plus fréquents chez les patients traités par une association de cyclophosphamide suivie d'azathioprine (10,2 %) par rapport à ceux traités par une association de rituximab (3,7 %).

Le médicament à l'étude a été interrompu ou arrêté définitivement en raison d'une augmentation du TFH chez 5,4 % des patients du groupe avacopan et 3,0 % des patients du groupe prednisone. Des effets indésirables graves liés à une augmentation du TFH ont été rapportés chez 5,4 % des patients du groupe avacopan et 3,7 % des patients du groupe prednisone. Tous les événements hépatiques graves se sont résolus avec le retrait de l'avacopan et/ou d'autres médicaments potentiellement hépatotoxiques, y compris le triméthoprime et le sulfaméthoxazole.

Neutropénie

Dans l'étude pivot de phase III, une neutropénie a été rapportée chez 4 patients (2,4 %) dans chaque groupe de traitement.

Un seul cas d'agranulocytose a été rapporté dans le groupe prednisone et dans le groupe avacopan. Le patient du groupe avacopan présentait une neutropénie centrale sur une biopsie de moelle osseuse qui s'est résolue spontanément sans traitement supplémentaire.

Créatine phosphokinase augmentée

Dans l'étude pivot de phase III, 6 patients (3,6 %) dans le groupe avacopan et 1 patient (0,6 %) dans le groupe prednisone ont présenté une augmentation de la créatine phosphokinase (CPK).

Hypersensibilité incluant un angioœdème

Dans l'étude pivot de phase III, 2 patients (1,2 %) du groupe avacopan ont présenté un angioœdème. Un patient a été hospitalisé pour cet événement. L'avacopan a été interrompu et les deux événements se sont résolus sans séquelles. L'avacopan a été repris chez un patient et l'angioœdème ne s'est pas reproduit.

Troubles gastro-intestinaux

Dans l'étude pivot de phase III, des troubles gastro-intestinaux ont été observés chez 74,6 % des patients traités par l'avacopan en association avec le cyclophosphamide suivi d'azathioprine par rapport à ceux traités en association avec le rituximab (53,3 %).

Populations particulières

Population pédiatrique

Au total, 3 adolescents ont été inclus dans l'étude de phase III, 1 dans le groupe prednisone et 2 dans le groupe avacopan. Il n'existe pas de données chez les enfants âgés de moins de 12 ans (voir rubrique 5.1).

Patients âgés

Le profil de sécurité était similaire entre les patients âgés de ≥ 65 ans et les patients adultes âgés de < 65 ans dans les études cliniques. »

7.4 Données d'utilisation

A la date de soumission du dossier, des données d'utilisation de TAVNEOS (avacopan) issues de programmes d'accès compassionnels en France et aux Pays-Bas étaient disponibles.

L'accès compassionnel en France a concerné les patients ayant une vascularite à ANCA réfractaire ou ayant une résistance ou une contre-indication aux corticoïdes.

Dans l'étude de Gabilan *et al.*²¹, rétrospective et bi-centrique (Toulouse et Bordeaux), tous les patients avec une vascularite à ANCA ayant reçu de l'avacopan entre mars 2020 et septembre 2021, avec un suivi minimum de 12 mois, ont été inclus.

Deux patients ont été exclus en raison d'un arrêt précoce d'avacopan lié à des troubles de la déglutition (n=1) ou d'un suivi trop court (< 3 mois).

L'âge médian des 9 patients inclus était de 75 ans [34 ; 86 ans]. Cinq patients (55 %) avaient une vascularite à ANCA nouvellement diagnostiquée. Sept patients (78 %) présentaient des anticorps anti-MPO, un patient (11 %) des anticorps anti-PR3 et un autre (11 %) présentait les deux. Tous les patients ont présenté une glomérulonéphrite à progression rapide. Le DFG médian était de 30 ml/min/1,73 m² [11 ; 49 ml/min/1,73 m²]. Les atteintes extra-rénales touchaient les poumons (n=3), les nerfs périphériques (n=5) ou la sphère ORL (n=2). Le score BVAS médian était de 18 [12 ; 29].

Le schéma d'induction avant d'introduire avacopan (30 mg deux fois par jour pour tous les patients) reposait sur du rituximab (375mg/m² aux jours 0, 8, 15 et 22), suivi d'un traitement d'entretien également avec du rituximab (500 mg au 4^{ème} mois, puis tous les 6 mois). Un patient présentant une allergie au rituximab a reçu de l'obinutuzumab (1g aux jours 0 et 15, puis au 6^{ème} mois). Aucun patient n'a reçu d'échanges plasmatiques.

Les raisons de prescription de l'avacopan ont été les suivantes : troubles neuropsychiatriques (n=2), diabète sévère (n=3), ostéonécrose de la tête fémorale (n=1) ou troubles graves du sommeil (n=3). Le délai médian entre le diagnostic de la poussée de vascularite à ANCA et le début du traitement par avacopan était de 23 jours [17 ; 45 jours]. Deux des 9 patients ont été traités sans corticoïdes, l'un en raison d'une ostéonécrose de la tête fémorale, et l'autre en raison d'un diabète et d'un syndrome métabolique. Sept patients ont reçu des corticoïdes (prednisone [n=6] ou méthylprednisone [n=1]) en association avec le rituximab (ou obinutuzumab pour un patient du fait d'une allergie sous rituximab) avant le traitement par avacopan, selon 3 schémas possibles :

- les corticoïdes ont été arrêtés 13 jours avant l'avacopan (n=1),
- les corticoïdes ont été arrêtés le jour de la première dose d'avacopan (n=2),
- les corticoïdes ont été diminués progressivement, en parallèle de la mise en place du traitement par avacopan pendant une période médiane de 19 jours [7-21 jours] (n=4).

La dose médiane cumulée de corticoïdes était de 1,14 g au cours du premier mois [0,80 ; 4,02] et de 1,26 g [0,80 ; 4,36] pendant la durée du suivi. Les corticoïdes ont été arrêtés après un délai médian de 35 jours [16 ; 52 jours] après le diagnostic.

Au 2^{ème} mois, le score médian BVAS, disponible pour 4 patients, a été de 4 [0 ; 6]. Au 3^{ème} mois, le score médian BVAS a été de 1 [0 ; 6]. Après 12 mois de suivi, 8 des 9 patients (89 %) avaient atteint une rémission complète (score médian BVAS=0 [0-1]). Aucune rechute n'est survenue au cours du suivi.

Un patient a eu besoin d'une dialyse du 1^{er} au 6^{ème} mois, puis a retrouvé une fonction rénale stable (DFG 23 mL/min/1,73m²). Pour les 8 autres patients, le DFG médian a été de 34 ml/min/1,73m² [11 ; 93 mL/min/1,73m²] au 12^{ème} mois.

Le profil de tolérance a été considéré comme acceptable par les auteurs au cours de la période de suivi. Aucun patient n'est décédé. Un patient a développé une infection urinaire et un patient ayant des antécédents de dégénérescence maculaire liée à l'âge a développé une perte d'acuité visuelle progressive. Le traitement par avacopan a été arrêté chez ce patient à la suite de l'obtention de la rémission après 5,5 mois de traitement.

21 Gabilan C, Pfirmann P, Ribes D. Avacopan as first-line treatment in ANCA-associated vasculitis: a steroid-sparing option. *Kidney International Reports*, 022 Jan 30;7(5):1115-1118.

Le programme d'accès compassionnel aux Pays-Bas a inclus 8 patients dans un centre²².

Le profil des patients traités par avacopan était le suivant :

- 50 % des patients (4 sur 8) présentaient une vascularite à ANCA réfractaire avec une résistance à la corticothérapie caractérisée par une maladie continue ou s'aggravant malgré un traitement d'induction avec de fortes doses de corticoïdes,
- 25 % des patients (2 sur 8) présentaient une dépendance aux corticoïdes caractérisée par une maladie s'aggravant au-delà d'une baisse < 15 mg par jour,
- 25 % des patients (2 sur 8) présentaient des antécédents médicaux contre-indiquant l'utilisation de corticoïdes (obésité et diabète pour un patient et toxicité sévère antérieure associée à l'utilisation de corticoïdes).

Ces patients étaient en rechute de la maladie (entre 0 et 3) et avaient déjà reçu plusieurs traitements d'induction de la rémission (entre 1 et 6). Tous les patients traités par avacopan ont atteint la rémission clinique (BVAS = 0) au cours des 6 premiers mois de traitement.

Parmi les 5 patients présentant une atteinte rénale, avec un DFG compris entre 32 et 90 mL/min/1,73m² au début du traitement par avacopan, 4 ont rapporté une amélioration du DFG (entre +5 et +9 mL/min).

En ce qui concerne l'épargne cortisonique, 5 patients ont été totalement sevrés de corticoïdes et 3 autres traités avec de faibles doses (entre 2,5 et 7,5 mg/jour). Par ailleurs, l'indice de toxicité des corticoïdes GTI s'est amélioré chez 4 patients après un an de traitement par avacopan.

Aucun événement ou effet indésirable lié à avacopan n'a été rapporté.

7.5 Résumé & discussion

L'inscription de TAVNEOS (avacopan) repose sur les 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 ayant une forme active de granulomatose avec polyangéite (GPA) ou de polyangéite microscopique (PAM). Elle comportait une période d'administration de 52 semaines, suivie d'une période de suivi de 8 semaines.

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 jusque 0 mg/jour sur un 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.

→ Efficacité (dont qualité de vie)

Le premier critère de jugement principal était la rémission à la semaine 26 définie par un score BVAS de 0 et par l'absence de traitement par glucocorticoïdes dans les 4 semaines précédant la visite à la

22 Van Leeuwen JR, Bredewold OW, van Dam LS, et al. Compassionate Use of Avacopan in Difficult-to-Treat Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis. *Kidney Int Rep.* 2021 Dec 8;7(3):624-628.

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 la population en ITT sur ces deux critères. Le contrôle de l'inflation du risque alpha a été réalisée grâce à la hiérarchisation suivante :

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

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) aux semaines 13 et 26 et les rechutes survenues après rémission.

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.

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 :

- 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) ;
- 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 ;
- le test de supériorité à la semaine 52 sur ces résultats a été significatif ; $p = 0,0066$;
- le test de supériorité à la semaine 26 sur ces résultats a été non significatif ($p = 0,24$; NS).

Sur l'ensemble de l'étude, la dose moyenne totale cumulée de corticoïdes (prednisone prévue au protocole + corticoïdes additionnels aux traitements de l'étude) a été environ 2,7 fois plus élevée dans le groupe prednisone (3654,5 mg) que dans le groupe avacopan (1348,9 mg). La dose cumulée de corticoïdes pris de façon additionnelle au traitement à l'étude a été comparable dans les deux groupes sur la durée totale de l'étude (1348,9 mg dans le groupe avacopan et 1265,3 mg dans le groupe prednisone) mais a été 65 % plus élevée dans le groupe prednisone à partir de la semaine 26 de traitement (489,0 mg *versus* 295,6 mg).

La qualité de vie des patients a été évaluée dans l'étude 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 compte tenu de la nature exploratoire de critère.

→ Tolérance

Dans 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) :

- au total, 98,8% (n=164/166) des patients du groupe avacopan) et 98,2 % (n=161/164) des patients du groupe prednisone ont rapporté au moins un événement indésirable (EI) ;
- les EI plus fréquents (≥ 2 % plus fréquent) dans le groupe avacopan comparé au groupe prednisone ont été : les nausées (23,5 % *versus* 20,7 %), les céphalées (20,5 % *versus* 14 %), les vomissements (15,1 % *versus* 12,8 %) et les rash (11,4 % *versus* 7,9 %).

- 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 ; l'EIG le plus fréquent a été la pneumonie ;
- 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 ;
- 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.

→ Discussion

Les 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 ont mis en évidence une moindre utilisation et toxicité des corticoïdes dans le groupe avacopan en comparaison au groupe prednisone pour une efficacité non inférieure aux corticoïdes sur des critères cliniquement pertinents.

La portée des résultats de cette étude est néanmoins limitée par les points suivants :

- les patients ayant des formes graves de GPA ou de PAM ont été exclus de l'étude (patients insuffisants rénaux sévères ou intubés-ventilés en raison d'une hémorragie intra-alvéolaire grave) ;
- le schéma thérapeutique du groupe contrôle ne correspond pas exactement à la pratique en France en ce qui concerne la durée de la corticothérapie qui était plus courte dans l'étude (durée de la corticothérapie orale en moyenne de 6 à 12 mois après une poussée de vascularite associée aux ANCA) et l'utilisation des immunosuppresseurs tels que le rituximab qui est utilisé habituellement en traitement d'entretien ;
- les résultats démontrent que le traitement par avacopan a permis une nette diminution de l'utilisation des corticoïdes sans pour autant avoir engendré une épargne cortisonique complète ;
- le recul reste limité pour évaluer le bénéfice et la tolérance à long terme de l'avacopan.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, il est attendu un impact supplémentaire de TAVNEOS (avacopan) sur la morbidité en termes d'induction et de maintien de la rémission des formes sévères et actives de GPA ou de PAM, mais il n'est pas attendu d'impact sur la mortalité et sur la qualité de vie.

En conséquence, TAVNEOS (avacopan) apporte une réponse partielle au besoin médical partiellement couvert identifié.

7.6 Programme d'études

7.6.1 Dans l'indication faisant l'objet de la présente demande

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
GPA/PAM		
	Étude de sécurité post-AMM dont l'objectif est d'évaluer la tolérance à long terme (entre 12 et 36 mois) d'avacopan chez les patients atteints de vascularites à ANCA et d'estimer la fréquence des événements d'intérêt spécifique.	Rapport intermédiaire tous les 12 mois (après la 1 ^{ère} visite du premier patient en Q2 2022).

7.6.2 Dans d'autres indications

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
Hidradénite suppurée		
Étude AURORA	Étude de phase 2, randomisée, en double-aveugle, en groupes parallèles, contrôlée versus placebo.	Q4 2021
Glomérulopathies à dépôts de C3		
Étude ACCOLADE	Étude de phase 2, randomisée, en double-aveugle, contrôlée versus placebo.	Q1 2022

8. Place dans la 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'Étude des Vascularites²³ (GFEV) (2013), européennes de l'EULAR²⁴ (2016) et sur le protocole national de diagnostic et de soins²⁵ (PNDS 2019) de la HAS. 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^{23,24,26}. 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 cyclophosphamide²³. 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 dose initiale de corticoïdes. 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 corticoïdes 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)²⁵. 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-prednisone²⁵.

23 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

24 Yates M, Watts RA, Bajema IM, et al. EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis*, vol. 75, pp. 1583-1594, 2016.

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

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

Le traitement d'induction actuel permet d'obtenir une rémission dans plus de 80 % des cas de GPA et de PAM²⁵. 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^{25,27}, 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 rechute²³.

Place de TAVNEOS (avacopan) dans la stratégie thérapeutique :

TAVNEOS (avacopan), premier antagoniste sélectif du récepteur 5a du complément humain (C5aR1), est une nouvelle option thérapeutique de première intention, en association au rituximab ou au cyclophosphamide, dans le traitement des patients adultes atteints de granulomatose avec polyangéite (GPA) ou de polyangéite microscopique (PAM) sévère et active.

TAVNEOS (avacopan) est particulièrement indiqué chez les patients adultes ayant une forme active et sévère de GPA ou de PAM et présentant un risque de décompensation liée aux fortes doses de corticoïdes ou identifiés comme présentant un risque élevé de développer des complications aux fortes doses de corticoïdes.

La Commission souligne toutefois que TAVNEOS (avacopan) n'a pas de place chez les patients ayant une GPA ou une PAM qui sont intubés-ventilés en raison d'une hémorragie intra-alvéolaire grave et/ou atteints d'une insuffisance rénale sévère (filtration glomérulaire estimée < 15 ml/min), car ces derniers n'ont pas été évalués dans l'étude de phase III ADVOCATE.

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et le Plan de Gestion des Risques (PGR) doivent être respectés.

L'usage de ce médicament chez la femme enceinte ou allaitante doit respecter le RCP (<http://lecrat.fr/>).

9. Conclusions de la Commission

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

9.1 Service Médical Rendu

- ➔ Les vascularites à ANCA telles que la granulomatose avec polyangéite et la polyangéite microscopique peuvent mettre en jeu le pronostic vital du patient et endommager de manière définitive un organe.
- ➔ La spécialité TAVNEOS (avacopan) est un médicament à visée curative.
- ➔ Le rapport efficacité/effets indésirables de TAVNEOS (avacopan) est important.
- ➔ Les alternatives de référence actuellement disponibles sont les corticoïdes associés aux immunosuppresseurs ou aux immunomodulateurs.
- ➔ TAVNEOS (avacopan), premier antagoniste sélectif du récepteur 5a du complément humain, est une nouvelle option thérapeutique de première intention, en association au rituximab ou au cyclophosphamide, dans le traitement des patients adultes atteints de granulomatose avec polyangéite (GPA) ou de polyangéite microscopique (PAM) sévère et active.

27 Site en ligne du Groupe Français d'Etude des Vascularites, GFEV, <http://www.vascularites.org/>, consulté en août 2022.

→ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la granulomatose avec polyangéite et de la polyangéite microscopique ;
- de la prévalence faible de ces pathologies ;
- du besoin médical partiellement couvert ;
- de la réponse partielle au besoin identifié avec un impact supplémentaire démontré sur la morbidité malgré l'absence d'impact démontré sur la mortalité et la qualité de vie ;

TAVNEOS (avacopan) n'est pas susceptible d'avoir un intérêt de santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par TAVNEOS (avacopan) est important dans l'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription de TAVNEOS (avacopan) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication et aux posologies de l'AMM.

Taux de remboursement proposé : 65 %

9.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- de la démonstration de la non-infériorité de l'avacopan par rapport à la prednisone en posologie dégressive sur la proportion de patients en rémission complète à 26 semaines (respectivement 72,3 % *versus* 70,1 % ; IC95 % [-6,0 ; 12,8] ; $p < 0,0001$) ;
- de la démonstration de la supériorité de l'avacopan par rapport à la prednisone en posologie dégressive sur la proportion de patients avec un maintien de la rémission à 52 semaines (respectivement 65,7 % *versus* 54,9 % ; IC95 % [2,6 ; 22,3] ; $p = 0,0066$) ;
- d'une moindre utilisation (dose moyenne totale cumulée de corticoïdes environ 2,7 fois plus élevée dans le groupe contrôle) et d'une moindre toxicité des corticoïdes dans le groupe avacopan par rapport au groupe prednisone ;
- d'un profil de tolérance acceptable de l'avacopan ;

mais au regard :

- des résultats qui démontrent que le traitement par avacopan a permis une nette diminution de l'utilisation des corticoïdes sans pour autant avoir engendré une épargne cortisonique complète ;
- d'un recul qui reste limité pour évaluer le bénéfice et la tolérance à long terme de l'avacopan (durée de l'étude de 52 semaines) ;

la Commission considère que TAVNEOS (avacopan), en association au rituximab ou au cyclophosphamide, apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la prise en charge des patients adultes atteints de granulomatose avec polyangéite (GPA) ou de polyangéite microscopique (PAM) sévère et active.

9.3 Population cible

La population cible de TAVNEOS (avacopan) correspond aux patients adultes ayant une granulomatose avec polyangéite (GPA) ou de polyangéite microscopique (PAM) sévère et active.

Granulomatose avec polyangéite (GPA)

Selon les données d'Orphanet publiées en janvier 2022, la prévalence en Europe des patients atteints de GPA en 2022 serait de 9 pour 100 000 personnes²⁸. Après extrapolation à la population française adulte âgée de 20 ans et plus (n= 51,8 millions)²⁹, et malgré les limites de cette estimation, 4 662 patients adultes auraient une GPA en 2022. Selon le PNDS, le taux de rechutes chez les patients atteints de GPA est évalué à 50 % à 5 ans. Il est fait l'hypothèse d'un taux de rechute pondéré de 10 % par an. De plus, l'incidence annuelle de la GPA est estimée à 2-12 cas/an/million d'habitants³⁰.

Il n'existe pas de donnée disponible permettant d'estimer la proportion des formes sévères et actives de GPA. Ainsi, la population cible de TAVNEOS (avacopan) dans la GPA pourrait être comprise entre 570 et 1088 patients par an.

Polyangéite microscopique (PAM)

Selon les données d'Orphanet publiées en janvier 2022, la prévalence en Europe des patients atteints de PAM en 2022 serait de 1 pour 100 000 personnes²⁸. Après extrapolation à la population française adulte âgée de 20 ans et plus (n= 51,8 millions)²⁹, et malgré les limites de cette estimation, 518 patients adultes auraient une PAM en 2022. Le taux de rechutes chez les patients atteints de PAM est évalué à 30 % à 5 ans. Il est fait l'hypothèse d'un taux de rechute pondéré de 6 % par an³¹. De plus, l'incidence annuelle de la PAM est estimée à 16 cas/an/million d'habitants³⁰.

Il n'existe pas de donnée disponible permettant d'estimer la proportion des formes sévères et actives de PAM. Ainsi, la population cible de TAVNEOS (avacopan) dans la PAM pourrait être de l'ordre de 860 patients par an.

La population cible de TAVNEOS (avacopan) dans le traitement des patients adultes atteints de granulomatose avec polyangéite (GPA) et de polyangéite microscopique (PAM) sévères et actives est estimée au maximum à 2 000 patients par an.

10. Autres Recommandations de la Commission

→ Conditionnement

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

→ Autres demandes

La Commission regrette le manque de données concernant l'utilisation de TAVNEOS (avacopan) dans la population pédiatrique chez laquelle l'épargne cortisonique partielle apportée par l'avacopan pourrait avoir un intérêt.

Par ailleurs, la Commission souhaite que des études cliniques sur ce traitement puissent être prochainement mises en place dans la population pédiatrique.

28 Orphanet. Les cahiers d'Orphanet. Prévalence des maladies rares : données bibliographiques. Janvier 2022-Numéro 2.

29 Données INSEE disponibles au 1er janvier 2022.

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

31 HAS. Avis de la Commission de la Transparence relatif à MABTHERA du 20 novembre 2019.

11. Informations administratives et réglementaire

Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative* : 9 février 2022. Date d'examen et d'adoption : 21 septembre 2022.
Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Non
Expertise externe	Oui
Présentations concernées	TAVNEOS 10 mg, gélules – Flacon de 180 gélules (CIP : 34009 302 469 4 8)
Demandeur	VIFOR FRANCE
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 11/01/2022 (avis positif du CHMP en date du 11/11/2021) Plan de Gestion des Risques (PGR) : suivi additionnel de pharmacovigilance, dans le cadre du PGR européen, qui comprend la mise en place d'une étude de tolérance post-AMM (PASS) dont l'objectif est d'évaluer la tolérance à long terme (entre 12 et 36 mois) d'ava-copan.
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament orphelin (19/11/2014) ATU nominative (janvier 2020) Médicament à prescription initiale hospitalière (PIH) Médicament de prescription réservée aux médecins spécialistes (PRS) de médecine interne, rhumatologie, pneumologie, néphrologie et dermatologie, Renouvellement non restreint Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT)
Code ATC	L04AA59

* : cette date ne tient pas compte des éventuelles périodes de suspension pour incomplétude du dossier ou liées à la demande du laboratoire.

TAVNEOS 10 mg, 21 septembre 2022

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