



Recommandation en vue du remboursement de l'ACMTS

Avacopan (Tavneos)

Indication : Dans le traitement d'appoint de la vascularite grave évolutive associée aux anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA) chez l'adulte (granulomatose avec polyangéite [GPA] et polyangéite microscopique), en combinaison avec un traitement de fond usuel comprenant des glucocorticoïdes. Tavneos n'exclut pas le recours aux glucocorticoïdes.

Promoteur : Otsuka Canada Pharmaceutique

Recommandation finale : Ne pas rembourser.



Résumé

Que recommande l'ACMTS concernant le remboursement de Tavneos?

L'ACMTS recommande aux régimes d'assurance médicaments publics de ne pas rembourser Tavneos dans le traitement d'appoint de la vascularite grave évolutive associée aux anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA) chez l'adulte (granulomatose avec polyangéite et polyangéite microscopique).

Pourquoi l'ACMTS formule-t-elle cette recommandation?

- Un essai clinique montre que Tavneos, en combinaison avec un traitement de fond de la vascularite associée aux ANCA (notamment par des glucocorticoïdes et des immunodépresseurs), est équivalent au traitement par la prednisone par voie orale (dose de 60 mg, réduite progressivement sur 20 semaines) combiné à un traitement de fond, pour ce qui est de la réduction des symptômes observée à la 26^e semaine; de plus, Tavneos est supérieur à la prednisone par voie orale pour le maintien de l'atténuation des symptômes à la 52^e semaine. Toutefois, il n'est pas certain que Tavneos offre un bénéfice clinique significatif par rapport aux autres traitements utilisés contre la vascularite associée aux ANCA, principalement parce que, dans l'essai, le rituximab n'était pas le traitement d'entretien, comme le recommandent les lignes directrices canadiennes; en outre, l'incertitude persiste quant à l'importance clinique des différences entre les groupes de l'essai pour ce qui est des résultats associés aux critères d'évaluation de la fonction rénale, de la rechute et du score à la version 2 du questionnaire sur l'état de santé SF-36v2.
- On ne dispose pas de suffisamment de données probantes pour conclure que Tavneos répond au besoin des patients qui souhaitent un traitement qui permettrait de réduire ou d'éliminer la nécessité des glucocorticoïdes et, par conséquent, leurs effets secondaires, et qui améliorerait leur qualité de vie liée à la santé (QVLS).

Autres renseignements

Qu'est-ce que la vascularite associée aux anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles?

La vascularite associée aux ANCA est un groupe de maladies rares qui provoque une inflammation des veines et des artères de petit et de moyen calibre et qui souvent peut toucher d'autres organes du corps. On s'attend à ce qu'au moins 80 % des patients qui ne reçoivent aucun traitement meurent dans l'année qui suit la pose du diagnostic. Même s'ils suivent



Résumé

un traitement, les patients présentent toujours un risque élevé d'infections graves et d'insuffisance rénale attribuables à l'aggravation de la maladie ou au traitement comme tel. On estime que la prévalence de la vascularite associée aux ANCA s'établit à entre 75 et 300 cas par million d'habitants, soit entre 1700 et 2500 patients au Canada.

Besoins non comblés en contexte de vascularite associée aux ANCA

Les patients atteints de vascularite associée aux ANCA ont besoin de traitements efficaces qui réduisent ou éliminent la nécessité des glucocorticoïdes et leurs effets secondaires, empêchent la progression de la maladie et améliorent leur QVLS.

Combien coûte Tavneos?

Le traitement par Tavneos devrait coûter annuellement environ 75 000 \$ par patient.

Recommandation

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'ACMTS ne recommande pas le remboursement de l'avacopan dans le traitement d'appoint de la vascularite grave évolutive associée aux anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA) chez l'adulte (granulomatose avec polyangéite [GPA] et polyangéite microscopique), en combinaison avec un traitement de fond usuel comprenant des glucocorticoïdes (l'avacopan n'exclut pas le recours aux glucocorticoïdes).

Justification

L'essai ADVOCATE (N = 331) est un essai clinique randomisé (ECR) de non-infériorité de phase III, mené à double insu chez des patients atteints de vascularite associée aux ANCA, qui conclut que le traitement par l'avacopan, en combinaison avec un traitement de fond comprenant des glucocorticoïdes et des immunodépresseurs (cyclophosphamide par voie orale ou intraveineuse ou rituximab par voie intraveineuse), n'est pas inférieur au traitement par la prednisone par voie orale (dose de 60 mg, réduite progressivement sur 20 semaines) combiné à un traitement de fond comprenant des glucocorticoïdes et des immunodépresseurs (cyclophosphamide par voie orale ou intraveineuse ou rituximab par voie intraveineuse) pour ce qui est d'atteindre une rémission de la maladie à la 26^e semaine et qu'il est supérieur à la prednisone par voie orale pour le maintien de la rémission de la maladie à la 52^e semaine. Le CCEM n'est pas en mesure de savoir si l'avacopan comble un besoin thérapeutique, principalement parce que dans l'essai ADVOCATE, le rituximab n'est pas utilisé comme traitement d'entretien et que les patients recevant un traitement d'induction par le rituximab par voie intraveineuse ne reçoivent aucun traitement d'entretien, ce qui ne respecte pas les lignes directrices canadiennes relatives au diagnostic et à la prise en charge de la vascularite associée aux ANCA. En outre, seuls les critères d'évaluation principaux de la rémission de la maladie à la 26^e semaine et du maintien de la rémission à la 52^e semaine font l'objet d'un ajustement pour tenir compte de la multiplicité; par conséquent, tous les autres critères d'évaluation présentent un risque accru d'erreur de type I. Par ailleurs, les différences entre les groupes concernant les multiples critères d'évaluation secondaires (score BVAS [*Birmingham Vasculitis Activity Score*] à la 4^e semaine, rapport albumine/créatinine [RAC] urinaire, VDI [*Vasculitis Damage Index*], rechute de la maladie, score au questionnaire abrégé sur l'état de santé SF-36, version 2 [SF-36v2] et score au questionnaire EQ-5D [*EuroQoL 5-Dimensions*]) sont relativement petites et comportent de grands intervalles de confiance (IC). Par conséquent, on ignore la signification clinique et statistique des différences entre les groupes de traitement pour ces critères d'évaluation.

Les patients s'attendent à ce que les nouveaux traitements contre la vascularite associée aux ANCA soient efficaces tout en réduisant ou en éliminant la nécessité des glucocorticoïdes et leurs effets secondaires et améliorent leur qualité de vie liée à la santé (QVLS). Étant donné que dans l'essai ADVOCATE, les mesures de la QVLS sont des critères d'évaluation secondaires qui ne sont pas ajustés pour tenir compte de la multiplicité, le CCEM n'est pas en mesure de savoir si l'avacopan a des répercussions sur la QVLS. En outre, les répercussions de toute différence dans l'utilisation des corticostéroïdes n'indiquent aucune différence d'importance dans les résultats relatifs à l'innocuité entre les groupes de traitement. Le CCEM conclut que les données probantes disponibles sur l'avacopan ne permettent pas de conclure que le médicament à l'étude répond aux besoins non comblés importants soulevés par les patients.

Points de discussion

- Le promoteur présente une demande de reconsidération visant la recommandation provisoire de ne pas rembourser l'avacopan dans le traitement d'appoint de la vascularite grave évolutive associée aux ANCA chez l'adulte (GPA et polyangéite microscopique), en combinaison avec un traitement de fond usuel comprenant des glucocorticoïdes. Le CCEM se penche sur chacun des points soulevés par le promoteur dans sa demande.
- Au cours de l'examen de la demande initiale et de la demande de reconsidération, le CCEM reconnaît que le rituximab utilisé comme traitement d'entretien chez les patients atteints de vascularite associée aux ANCA n'est pas remboursé par toutes les provinces et tous les territoires et que par conséquent, l'accès au rituximab n'est peut-être pas équitable pour tous les patients qui sont couverts par un régime d'assurance médicaments public au Canada. Il reconnaît qu'idéalement, tous les patients au Canada devraient avoir un accès équitable au rituximab contre la vascularite associée aux ANCA. Toutefois, le rituximab n'était pas utilisé comme traitement d'entretien dans l'essai ADVOCATE, et les patients ayant reçu un traitement d'induction par le rituximab ne recevaient aucun traitement d'entretien, ce qui ne reflète pas les lignes directrices canadiennes relatives au diagnostic et à la prise en charge de la vascularite associée aux ANCA, lesquelles recommandent que le rituximab soit l'un des traitements d'induction et le traitement d'entretien de première intention après le traitement d'induction par le cyclophosphamide ou le rituximab. Cet écart est attribuable au fait que lors de l'élaboration du protocole de l'essai ADVOCATE, le rituximab n'avait pas encore reçu l'approbation comme traitement d'entretien. Par ailleurs, on ne sait pas vraiment si l'ajout de l'avacopan au traitement d'entretien par le rituximab ferait une grande différence si ces traitements devaient être utilisés dans la pratique clinique, car à l'heure actuelle, il manque de données cliniques pour répondre à cette question. En outre, en raison de l'absence du traitement d'entretien par le rituximab, les patients peuvent avoir reçu un traitement insuffisant, augmentant ainsi le risque de rechute et rendant moins probable le maintien de la rémission. Par conséquent, il est possible que le taux de rechute dans l'essai ADVOCATE ne reflète pas exactement les résultats attendus dans la pratique clinique actuelle.
- Chez les patients atteints d'insuffisance rénale au départ, la différence entre les moyennes des moindres carrés entre les groupes de traitement pour ce qui est de l'évolution du débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) par rapport au début de l'essai est de 2,9 ml/min/1,73 m² (intervalle de confiance [IC] à 95 % de 0,1 ml/min/1,73 m² à 5,8 ml/min/1,73 m²) à la 26^e semaine, de 3,2 ml/min/1,73 m² (IC à 95 % de 0,3 ml/min/1,73 m² à 6,1 ml/min/1,73 m²) à la 52^e semaine et de [redacted] à la 60^e semaine, ce qui semble avantager numériquement le traitement par l'avacopan. Ces variations sont faibles tout au long de l'essai, et il n'est pas certain que la différence entre les groupes de traitement pour ce qui est du DFGe est d'importance clinique. Au cours de la réunion de reconsidération, le CCEM indique que les patients dont l'insuffisance rénale est la plus grave peuvent retirer le meilleur avantage du traitement à l'étude sur le plan de l'amélioration du DFGe (pour les patients dont le DFGe de départ est inférieur à 30 ml/min/1,73 m², la différence entre les moyennes des moindres carrés entre les groupes est de 5,6 ml/min/1,73 m² [IC à 95 % de

1,7 ml/min/1,73 m² à 9,5 ml/min/1,73 m²] à la 52^e semaine), et les commentaires du clinicien expert et des groupes de cliniciens indiquent que cette variation serait d'importance. Toutefois, les analyses statistiques de la fonction rénale ne sont pas ajustées pour tenir compte de la multiplicité, et l'essai n'est pas assez puissant pour évaluer des sous-groupes en fonction de la gravité; par conséquent, aucune conclusion ne peut être tirée. En outre, une durée d'essai de 52 semaines est insuffisante pour évaluer les effets à long terme de l'avacopan sur la fonction rénale, et on ignore si une amélioration constatée au cours du traitement par l'avacopan sera maintenue lorsque ce traitement sera arrêté après 52 semaines.

- Au cours de l'examen de la demande initiale et de la demande de reconsidération, le CCEM se penche sur le fait que les scores de l'indice de toxicité des glucocorticoïdes (ITG) indiquent qu'il y a moins d'effets toxiques liés aux glucocorticoïdes dans le groupe de l'avacopan, ce qui est normal, car ce groupe reçoit un placebo au lieu de la prednisone active avec réduction progressive de la dose au cours des 20 premières semaines. Toutefois, Santé Canada a statué que l'ITG n'était pas validé pour la vascularite associée aux ANCA et que ce critère d'évaluation n'était pas assez précis pour permettre de faire une distinction entre les groupes de traitement.
- Au cours de l'examen de la demande initiale et de la demande de reconsidération, il est question de l'impossibilité de déterminer les effets qui sont attribuables à l'avacopan étant donné que la majorité des participants reçoivent des glucocorticoïdes ne faisant pas partie du protocole. L'utilisation de ces glucocorticoïdes chez 89 % de la population de l'essai et l'absence de données pour les 11 % qui restent compliquent l'évaluation de l'avacopan par rapport à la prednisone sans glucocorticoïdes supplémentaires. Au cours de la réunion de reconsidération, le CCEM indique que la plupart des patients prennent des glucocorticoïdes qui ne font pas partie du protocole et que les données sur ceux qui ne prennent aucun glucocorticoïde ne sont pas disponibles. La prise de glucocorticoïdes non prévus dans l'essai est problématique pour quantifier l'effet du traitement par l'avacopan seul sur les critères d'évaluation de l'efficacité et de l'innocuité; par conséquent, il n'est pas certain que l'avacopan pourrait induire et maintenir une rémission sans prise chronique de glucocorticoïdes aux doses utilisées actuellement dans les schémas thérapeutiques de référence.
- Au cours de l'examen de la demande initiale et de la demande de reconsidération, le CCEM note que la posologie des corticostéroïdes diffère beaucoup et qu'elle est plutôt déterminée par le clinicien que par le protocole, car il y a de nombreuses façons de choisir la dose et de la diminuer progressivement, lesquelles reposent généralement sur la réponse clinique, ou un retour des symptômes, plutôt que sur un protocole établi. Toutefois, le Comité reconnaît bien la nécessité d'un protocole de diminution progressive de la dose et la conformité relative avec la pratique.
- Les doses cumulatives moyennes pour toute prednisone (ou l'équivalent) utilisée dans l'essai sont de 1 348,9 mg (écart-type [ÉT] = 2 040,3 mg) pour le groupe de l'avacopan et de 3 654,5 mg (ÉT = 1 709,8 mg) pour celui de la prednisone pour la période de traitement de 52 semaines. Le retrait de la prednisone faisant partie du protocole dont la dose est diminuée progressivement ramène les doses moyennes de la prednisone (ou l'équivalent) qui ne fait pas partie du protocole à 1 348,9 mg (ÉT = 2 040,3 mg) pour le groupe de l'avacopan et à 1 265,3 mg (ÉT = 1 650,6 mg) pour celui de la prednisone durant la période de traitement. On ignore également si ces doses sont suffisamment

élevées pour traiter efficacement la vascularite associée aux ANCA ou causer d'autres effets indésirables.

- Les événements indésirables sont généralement équilibrés entre les groupes de traitement, et bien que la proportion de patients connaissant une infection apparue au cours du traitement soit plus élevée dans le groupe de la prednisone que dans celui de l'avacopan (75,6 % par rapport à 68,1 %), cette différence n'est pas aussi grande que ce à quoi on s'attendait dans l'essai ADVOCATE, dont l'objectif était d'éliminer les glucocorticoïdes et le risque accru d'infection qui y est associé. Cela peut être attribuable à la courte durée de la prise orale de prednisone (dose de 60 mg, réduite progressivement sur 20 semaines) et à la prise de glucocorticoïdes ne faisant pas partie du protocole dans les deux groupes de traitement.

Pour connaître le contenu des sections **Contexte**, **Sources d'information utilisées par le Comité**, **Points de vue des parties prenantes**, **Données probantes cliniques** et **Données probantes économiques**, veuillez consulter la recommandation anglaise.

Demande de reconsidération

Le promoteur présente une demande de reconsidération visant la recommandation provisoire sur l'avacopan dans le traitement d'appoint de la vascularite grave évolutive associée aux ANCA chez l'adulte (GPA et polyangéite microscopique), en combinaison avec un traitement de fond usuel comprenant des glucocorticoïdes. Dans sa demande, le promoteur exprime les points suivants :

- Les régimes publics de la plupart des provinces ne remboursent pas le rituximab comme traitement d'entretien. Il ne constitue donc pas un traitement de référence comme traitement d'entretien de la vascularite associée aux ANCA parmi la majorité des régimes d'assurance médicaments publics participants au Canada.
- Malgré l'absence du rituximab comme traitement d'entretien dans l'ECR, la rémission obtenue par le traitement d'induction par le rituximab est maintenue par l'avacopan en monothérapie et celui-ci se montre supérieur à la prednisone à la 52^e semaine.
- L'essai ADVOCATE atteint les deux critères d'évaluation principaux de non-infériorité pour la rémission à la 26^e semaine et de supériorité pour le maintien de la rémission à la 52^e semaine (score BVAS = 0) sans administration de glucocorticoïdes dans les quatre semaines précédant l'évaluation de la 26^e et de la 52^e semaine, montrant ainsi l'effet du traitement par l'avacopan sans prise concomitante de glucocorticoïdes. En outre, la prise de glucocorticoïdes est relativement bien équilibrée entre les deux groupes de l'essai.
- La diminution progressive de la dose de prednisone établie dans le protocole est largement suivie dans la pratique clinique, conformément aux recommandations du CanVasc.
- Les outils d'évaluation utilisés dans l'essai (p. ex., BVAS, VDI et SF-36v2) sont validés, tout comme le RAC urinaire et la rechute, et fournissent aux cliniciens de l'information sur les critères d'évaluation importants aux yeux des patients atteints de vascularite associée aux ANCA. Par ailleurs, ces outils ont un précédent d'acceptabilité par des organismes de réglementation et sont utilisés depuis des années dans les essais cliniques portant sur la vascularite associée aux ANCA.

- L'avacopan montre une amélioration statistiquement significative du score au questionnaire SF-36 pour tous les domaines physiques et la composante vitalité du domaine de la santé mentale par rapport au groupe de la prednisone. On constate également une amélioration beaucoup plus importante du score à l'échelle visuelle analogique de l'EQ-5D par rapport au début de l'essai dans le groupe de l'avacopan, de même qu'en ce qui a trait au score de l'indice de santé du questionnaire EQ-5D-5L (*EuroQoL 5-Dimensions 5-Levels*).
- L'avacopan entraîne une amélioration d'importance clinique du DFGe par rapport à la prednisone au cours de la période de traitement de 52 semaines. Cette amélioration est plus de quatre fois supérieure à une amélioration d'importance clinique minimale chez les patients ayant une atteinte rénale grave et près de dix fois supérieure à celle chez les patients ayant une atteinte très grave.

Lors de l'analyse de la demande de reconsidération du promoteur, le Comité se penche sur les renseignements suivants :

- la rétroaction du promoteur;
- les renseignements présentés dans la demande initiale concernant les points ciblés par le promoteur;
- les commentaires d'un clinicien spécialiste expérimenté dans le diagnostic et la prise en charge de la vascularite associée aux ANCA;
- la rétroaction des régimes d'assurance médicaments publics;
- la rétroaction de six groupes de cliniciens : médecins traitant la vascularite à Calgary, Clinique de vascularite des D^{rs} Bryce Barr et David Robinson, Réseau de pharmaciens en néphrologie, CanVasc, Waterloo Rheumatology et néphrologues du Scarborough Health Network;
- les commentaires d'un groupe de défense des intérêts des patients : Fondation vasculites Canada.

Toute la rétroaction reçue en réponse à la recommandation provisoire de la part des groupes de cliniciens et des régimes publics d'assurance médicaments est disponible sur le site Web de l'ACMTS.

Comité canadien d'expertise sur les médicaments

Membres du Comité

Les D^{rs} James Silvius (président), Sally Bean, Alun Edwards, Ran Goldman, Allan Grill, Christine Leong, Kerry Mansell, Alicia McCallum, Srinivas Murthy, Danyaal Raza, Emily Reynen et Peter Zed, MM. Dan Dunsky, Bob Gagné et Morris Joseph, et M^{me} Heather Neville.

Date de la réunion (premier examen) : Le 24 mars 2023

Absences : Un membre est absent.

Conflits d'intérêts : Aucun.

Date de la réunion (reconsidération) : Le 27 juillet 2023

Absences : Deux membres sont absents.

Conflits d'intérêts : Aucun.

ISSN : 2563-6596

Avis de non-responsabilité : L'information contenue dans le présent document se veut utile aux décideurs, aux professionnels de la santé et aux dirigeants de systèmes de santé ainsi qu'aux responsables des orientations politiques du secteur de la santé au Canada; elle est destinée à éclairer leur prise de décisions et, par là, à améliorer la qualité des services de santé. Le document, auquel des patients et d'autres personnes peuvent avoir accès, est diffusé à titre d'information exclusivement, et rien n'est dit ou garanti quant à son adéquation à une finalité déterminée. L'information que renferme le document ne saurait tenir lieu de l'avis ou de l'opinion en bonne et due forme d'un médecin, du discernement ou du jugement du clinicien dans la prise en charge chez un patient en particulier ni d'un autre jugement professionnel qui intervient dans la prise de décisions. L'ACMTS – l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé – n'appuie, ne promeut ou n'encourage aucune information ou thérapie, ni aucun médicament, traitement, produit, processus ou service.

Bien que l'ACMTS ait tout mis en œuvre pour veiller à l'exactitude, à l'exhaustivité et à l'actualité de l'information présentée dans le document à la date de sa publication, elle n'offre aucune garantie à cet égard. Elle n'offre aucune garantie non plus quant à la qualité, à l'actualité, au bienfondé, à l'exactitude ou à la vraisemblance des énoncés, des renseignements ou des conclusions paraissant dans le matériel d'un tiers utilisé dans la rédaction du présent document. Les points de vue et les opinions de tiers figurant dans le présent document ne représentent pas forcément ceux de l'ACMTS.

L'ACMTS ne saurait être tenue responsable des erreurs ou des omissions, des blessures, des pertes, des dommages ou des préjudices découlant de l'usage ou du mésusage de l'information, des déclarations, des énoncés ou des conclusions contenus ou sous-entendus dans le présent document ni dans les sources d'information de référence.

Il peut y avoir des liens à des sites Web de tiers dans le présent document. L'ACMTS n'exerce aucun contrôle sur le contenu de ces sites. Ce sont les modalités et les conditions énoncées sur ces sites qui en régissent l'utilisation. L'ACMTS n'offre aucune garantie quant à l'information contenue dans ces sites et elle n'est pas responsable des blessures, des pertes ou des dommages découlant de l'utilisation de sites de tiers. Elle ne saurait être tenue responsable non plus des pratiques de collecte, d'utilisation et de divulgation de renseignements personnels des sites de tiers.

Dans les limites et sous les conditions précisées ci-dessus, les points de vue exprimés ici sont ceux de l'ACMTS et ils ne représentent pas forcément ceux du gouvernement du Canada, des provinces ou des territoires ni de tout fournisseur d'information tiers.

Le présent document, dans son contenu et son utilisation prévue, s'inscrit dans le contexte du système de santé canadien. C'est à ses risques que l'utilisateur de ce document l'appliquera ailleurs qu'au Canada.

Le présent avertissement et tout litige ou question de quelque nature que ce soit ayant trait au contenu ou à l'usage ou au mésusage qui est fait du présent document sont régis et interprétés conformément aux lois de la province de l'Ontario et aux lois du Canada applicables, et toute procédure sera du ressort exclusif d'une cour de la province de l'Ontario au Canada.

L'ACMTS et ses concédants de licence sont les détenteurs du droit d'auteur et des autres droits de propriété intellectuelle relatifs au présent document. Ces droits sont protégés en vertu de la Loi sur le droit d'auteur du Canada et d'autres lois en vigueur au pays et d'accords internationaux. La reproduction du présent document à des fins non commerciales est autorisée pourvu qu'il ne soit pas modifié et que l'ACMTS et ses concédants de licence soient dûment mentionnés.

Caviardage : À la demande du fabricant, l'ACMTS procède au caviardage de l'information confidentielle contenue dans le présent document conformément aux Lignes directrices sur la confidentialité relatives aux examens en vue du remboursement d'un médicament à l'ACMTS.

L'ACMTS : L'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) est un organisme indépendant sans but lucratif qui a pour mandat d'offrir des preuves objectives aux décideurs du secteur de la santé au Canada afin d'éclairer la prise de décisions sur l'utilisation optimale des médicaments, des dispositifs médicaux, des tests diagnostiques et des interventions chirurgicales ou médicales dans le système de santé canadien.

Financement : L'ACMTS bénéficie d'un soutien financier des gouvernements fédéral, provinciaux et territoriaux, à l'exception de celui du Québec.