



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

14 mars 2012

**ORENCIA 250 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion**

**Boîte de 1 flacon (CIP 570 892.7)**

**Boîte de 1 flacon (CIP 580 989.3)**

**Laboratoires BRISTOL-MYERS SQUIBB**

abatacept

Code ATC : L04AA24 (biothérapie)

Liste I

Conditions de prescription : (cf. rubrique 4.)

Médicament réservé à l'usage hospitalier.

Prescription réservée aux spécialistes (en rhumatologie ou en médecine interne ou en **pédiatrie**)

Date de l'AMM : 21 mai 2007 (centralisée)

Rectificatifs d'AMM :

- 20 janvier 2010 (extension d'indication dans l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire)
- 01 juillet 2010 (extension d'indication dans la polyarthrite rhumatoïde – PR en 2<sup>ème</sup> intention c'est-à-dire chez les patients ayant eu une réponse inadéquate à un ou plusieurs traitements de fond conventionnels incluant le méthotrexate -MTX)
- 08 août 2011 (modification des conditions de prescription et de délivrance)

Motif de la demande :

- Inscription Collectivités dans l'extension d'indication « traitement de la PR chez les patients ayant eu une réponse inadéquate à un ou plusieurs traitements de fond conventionnels incluant le MTX».
- **modification des conditions d'inscription (ajout des pédiatres comme prescripteurs et inscription d'un nouveau code CIP)**

Direction de l'évaluation médicale, économique et de santé publique

## 1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

### 1.1. Principe actif

Abatacept

### 1.2. Indications

#### Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire :

« ORENCIA, en association avec le méthotrexate, est indiqué dans le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire (AJI) active modérée à sévère chez les patients pédiatriques âgés de 6 ans et plus ayant eu une réponse insuffisante à d'autres DMARDs<sup>1</sup> incluant au moins un anti-TNF. ORENCIA n'a pas été étudié chez l'enfant de moins de 6 ans. »

#### Polyarthrite rhumatoïde

#### Ancien libellé :

« ORENCIA, en association au méthotrexate (MTX), est indiqué dans le traitement de la PR active modérée à sévère chez les patients adultes ayant eu une réponse insuffisante ou une intolérance à d'autres traitements de fond incluant au moins un anti-TNF. Une réduction de la progression des dommages structuraux et une amélioration des capacités fonctionnelles ont été démontrées lors du traitement associant l'abatacept au MTX. »

#### Nouveau libellé incluant l'extension d'indication en deuxième ligne :

« ORENCIA, en association avec le méthotrexate, est indiqué dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde active modérée à sévère chez les patients adultes ayant eu une réponse inadéquate à un traitement antérieur par un ou plusieurs traitements de fond (DMARDs<sup>1</sup>) incluant **le méthotrexate (MTX) ou un anti-TNF**.

Une réduction de la progression des dommages structuraux et une amélioration des capacités fonctionnelles ont été démontrées lors du traitement associant l'abatacept au méthotrexate. »

### 1.3. Posologie

« Le traitement doit être initié et surveillé par des médecins spécialistes expérimentés dans le diagnostic et le traitement de la polyarthrite rhumatoïde.

En l'absence de réponse à l'abatacept dans les 6 mois, la poursuite du traitement doit être réévaluée.

<sup>1</sup> On attribue généralement le terme traitement de fond de la PR à un médicament ayant un effet symptomatique retardé et théoriquement un effet sur l'évolution de la maladie notamment la progression radiographique des dommages structuraux. Les anglo-saxons utilisent le terme « DMARD » Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs. Les traitements de fond dits classiques (TFC) par opposition aux biothérapies (anti-TNF, rituximab, abatacept, tocilizumab...) incluent le MTX (traitement de fond classique de référence dans la PR), le léflunomide, la sulfasalazine, l'hydroxychloroquine, les sels d'or, l'azathioprine, la D-pénicillamine et la tiopronine.

### Adultes

Doit être administré en perfusion intraveineuse de 30 minutes à la dose indiquée dans le tableau 1. Après la première perfusion, ORENCIA doit être administré aux semaines 2 et 4, et puis toutes les 4 semaines.

Tableau 1. Dose d'ORENCIA<sup>a</sup>

Poids du patient	Dose	Nombre de flacons <sup>b</sup>
< 60 kg	500 mg	2
≥ 60 kg à ≤ 100 kg	750 mg	3
> 100 kg	1 000 mg	4

<sup>a</sup> Environ 10 mg/kg.

<sup>b</sup> Chaque flacon contient 250 mg d'abatacept.

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire quand ORENCIA est utilisé en association avec d'autres traitements de fond, corticoïdes, salicylés, autres anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ou antalgiques.

### Sujets âgés

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.

### Patients pédiatriques

*Arthrite juvénile idiopathique.* La dose recommandée chez les patients âgés de 6 à 17 ans ayant une arthrite juvénile idiopathique et pesant moins de 75 kg est de 10 mg/kg calculée en fonction du poids corporel lors de chaque administration. Les patients pédiatriques pesant 75 kg ou plus doivent recevoir une dose d'ORENCIA correspondant à celle de l'adulte, sans dépasser la dose maximale de 1000 mg. ORENCIA doit être administré en perfusion intraveineuse de 30 minutes. Après la première perfusion, ORENCIA doit être administré aux semaines 2 et 4, et puis toutes les 4 semaines.

La tolérance et l'efficacité d'ORENCIA chez les enfants de moins de 6 ans n'ont pas été étudiées; par conséquent, l'utilisation d'ORENCIA n'est pas recommandée chez les enfants de moins de 6 ans.

### Insuffisants rénaux et hépatiques

ORENCIA n'a pas été étudié dans ces populations. Aucune recommandation posologique ne peut être faite.

### Mode d'administration

Chaque flacon d'ORENCIA 250 mg doit être reconstitué avec 10 ml d'eau pour préparations injectables en utilisant la seringue sans silicone fournie. La solution reconstituée doit alors être diluée à 100 ml avec une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9%) avant l'administration par perfusion intraveineuse. »

Cf. RCP

## 2 MEDICAMENTS COMPARABLES

### 2.1. Classement ATC (2011)

L : Antinéoplasiques et Immunomodulateurs  
 L04 : Immunosuppresseurs  
 L04A : Immunosuppresseurs  
 L04AA : Immunosuppresseurs sélectifs  
 L04AA24 : Abatacept

### 2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

#### 2.2.1. Médicaments de comparaison

Il n'existe aucun autre médicament indiqué dans le traitement de la PR ayant le même mécanisme d'action qu'ORENCIA.

### 2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

#### **PR avec réponse inadéquate ou intolérance aux traitements de fond classiques dont le MTX**

- Anti-TNF :
  - HUMIRA (adalimumab), CIMZIA (certolizumab) et ENBREL (étanercept) utilisés seuls ou en association au MTX
  - REMICADE- infliximab, en association au MTX.
  - le golimumab (SIMPONI) en association au MTX, en cours d'inscription sur la liste des spécialités remboursables.
- Antagoniste du récepteur de l'interleukine -1 : KINERET (anakinra) en association au MTX
- Antagoniste du récepteur de l'interleukine -6 : ROACTEMRA (tocilizumab) seul ou en association au MTX

#### **PR avec réponse inadéquate ou intolérance à un ou plusieurs anti-TNF**

- MABTHERA – rituximab (uniquement PR sévère) en association au MTX
- ROACTEMRA – tocilizumab, seul ou en association au MTX

En ce qui concerne les différences en termes de libellé d'indication des différentes biothérapies de la PR, se référer au tableau 1.

Tableau 1. Comparaison du libellé d'indication d'ORENCIA à celui des autres biothérapies

Spécialités	Indications AMM
ORENCIA (abatacept) <b>Modulateur de la co-stimulation des lymphocytes T</b>	<b>en association au MTX</b> , est indiqué dans le traitement de la PR active <b>modérée à sévère</b> chez les patients adultes ayant eu une réponse insuffisante ou une intolérance à <b>d'autres traitements de fond incluant le méthotrexate (MTX) ou un anti-TNF</b> . Une réduction de la progression des dommages structuraux et une amélioration des capacités fonctionnelles ont été démontrées lors du traitement associant l'abatacept au MTX.
ROACTEMRA (tocilizumab) <b>Anticorps monoclonal ayant pour cible l'interleukine-6</b>	<b>PR modérée à sévère :</b> - <b>en association au MTX ou en monothérapie en cas d'intolérance ou de réponse inadaptée au MTX</b> • <b>échec des traitements de fond classiques OU échec d'au moins 1 anti-TNF</b>
MABTHERA (rituximab)	<b>en association au MTX</b> est indiqué pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde active, <b>sévère</b> , chez les patients adultes qui ont présenté une

<p><b>Anticorps monoclonal ayant pour cible les lymphocytes B</b></p>	<p>réponse inadéquate ou une intolérance <b>aux traitements de fond, dont au moins un anti-TNF</b></p>
<p>ENBREL (etanercept) <b>Récepteur soluble du facteur de nécrose tumorale (TNF)</b></p>	<p><b>en association au méthotrexate</b> est indiqué pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde <b>modérément à sévèrement active</b> de l'adulte <b>en cas de réponse inadéquate aux traitements de fond</b>, y compris le méthotrexate (sauf contre-indication). <b>Enbrel peut être donné en monothérapie en cas d'intolérance au méthotrexate ou lorsque la poursuite du traitement avec le méthotrexate est inadaptée.</b> Enbrel est également indiqué dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde sévère, active et évolutive de l'adulte <b>non précédemment traité par le méthotrexate.</b> Il a été montré qu'Enbrel, seul ou en association avec le méthotrexate, ralentit la progression des dommages structuraux articulaires tels que mesurés par la radiographie et améliore les capacités fonctionnelles.</p>
<p>REMICADE (infliximab) <b>Anticorps monoclonal dirigé contre le TNF</b></p>	<p><b>en association avec le méthotrexate</b>, est indiqué pour : la réduction des signes et symptômes mais aussi l'amélioration des capacités fonctionnelles chez : les patients ayant une maladie active lorsque <b>la réponse aux traitements de fond anti-rhumatismaux (DMARD), dont le méthotrexate, a été inappropriée.</b> les patients ayant une maladie active, <b>sévère</b> et évolutive, <b>non traitée auparavant par le méthotrexate ni les autres DMARDs.</b> Dans ces populations de patients, un ralentissement de la destruction articulaire, mesuré par radiographie, a été démontré.</p>
<p>HUMIRA (adalimumab) <b>Anticorps monoclonal dirigé contre le TNF</b></p>	<p><b>en association au méthotrexate</b> est indiqué pour : - le traitement de la polyarthrite rhumatoïde <b>modérément à sévèrement active</b> de l'adulte <b>lorsque la réponse aux traitements de fond, y compris le méthotrexate est inadéquate.</b> - le traitement de la polyarthrite rhumatoïde sévère, active et évolutive chez les adultes <b>non précédemment traités par le méthotrexate.</b> <b>HUMIRA peut être donné en monothérapie</b> en cas d'intolérance au méthotrexate ou lorsque la poursuite du traitement avec le méthotrexate est inadaptée. Il a été montré qu'HUMIRA en association au méthotrexate ralentit la progression des dommages structuraux articulaires mesurés par radiographie et améliore les capacités fonctionnelles.</p>
<p>CIMZIA (certolizumab) <b>Anticorps monoclonal dirigé contre le TNF</b></p>	<p><b>en association au méthotrexate (MTX)</b>, est indiqué dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PR) active, modérée à sévère, de l'adulte, lorsque la réponse aux traitements de fond (DMARDs), y compris le méthotrexate, est inadéquate. CIMZIA peut être administré en monothérapie en cas d'intolérance au méthotrexate ou lorsque la poursuite du traitement par le méthotrexate est inadaptée. Il a été montré que CIMZIA ralentit la progression des dommages structuraux articulaires mesurés par radiographie et améliore les capacités fonctionnelles, lorsqu'il est administré en association au méthotrexate. »</p>
<p>SIMPONI (golimumab) <b>Anticorps monoclonal dirigé contre le TNF</b></p>	<p><b>en association avec le méthotrexate (MTX)</b>, est indiqué dans : - le traitement de la polyarthrite rhumatoïde active, modérée à sévère chez les patients adultes, lorsque la réponse aux traitements de fond antirhumatismaux (DMARD) y compris le MTX, a été inadéquate. - le traitement de la polyarthrite rhumatoïde active, sévère et évolutive chez les adultes, non traités auparavant par le MTX. Il a été démontré que SIMPONI, en association au MTX, ralentit la vitesse de progression de la destruction articulaire, mesurée par radiographie et améliore la fonction physique.</p>
<p>KINERET (anakinra) <b>Antagoniste du récepteur de l'interleukine-1</b></p>	<p>est indiqué dans le traitement des signes et symptômes de la polyarthrite rhumatoïde <b>en association avec le méthotrexate</b>, chez les patients <b>dont la réponse au méthotrexate seul n'est pas satisfaisante.</b></p>

Le service médical rendu par ces médicaments a été qualifié d'important par la Commission de la Transparence. Pour le rappel des ASMR attribuées, se référer au tableau en annexe.

## 3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

### 3.1. Efficacité

Dans le cadre de cette demande d'extension de l'indication remboursable d'ORENCIA (abatacept) dans le traitement de la PR en deuxième ligne c'est-à-dire chez les patients adultes en échec aux traitements de fond conventionnels dont le méthotrexate (MTX), ont été versées au dossier les données cliniques suivantes :

1. les résultats des phases d'extension ouvertes des trois études pivot (IM 101-100, IM 101-102 ou étude AIM et IM 101-043 ou étude ATTEST) ayant évalué l'efficacité de l'abatacept chez des patients en échec de traitements de fond conventionnels dont le MTX ;
2. les résultats des phases d'extension des deux études (IM 101-029 ou étude ATTAIN, IM 101-064 non comparative ou étude ARRIVE) ayant évalué l'efficacité de l'abatacept chez des patients en échec à au moins un anti-TNF ;
3. les résultats d'une nouvelle étude réalisée chez les patients naïfs de MTX : Etude AGREE (IM 101-023) et;
4. une méta-analyse de comparaison indirecte des biothérapies indiquées dans la PR.

Seuls les résultats des études réalisées dans l'extension d'indication faisant l'objet de cet avis à savoir : « traitement de la PR chez des patients en échec d'un traitement de fond conventionnel dont le MTX » seront décrits. Toutefois, les données de tolérance issues de l'ensemble de ces études y compris celle réalisée hors indication AMM (naïfs de MTX) seront analysées.

#### **Résultats des phases d'extension ouverte des trois études pivot réalisées dans la PR ayant eu une réponse inadéquate ou une intolérance au MTX**

Les deux études de phase III (AIM et ATTEST) ont été examinées par la Commission de la Transparence lors de l'inscription initiale d'ORENCIA dans la PR de l'adulte (cf. avis du 18 juillet 2007). L'étude IM 101-100 avait été versée au dossier mais n'avait pas été décrite dans l'avis de 2007 car il s'agissait d'une étude de phase II de recherche de dose. Pour le rappel de la méthodologie de ces trois études, se référer au tableau 2.

Dans ces trois études, après la période en double aveugle, les patients avaient la possibilité de poursuivre le traitement par abatacept 10 mg/kg + MTX de façon ouverte. L'objectif de ces phases d'extension non comparatives était d'évaluer la tolérance « à long terme » de l'abatacept (cf. tableau 3).

Tableau 2. Rappel de la méthodologie des études ayant évalué l'efficacité de l'abatacept chez les patients en échec du MTX

	IM 101-100 (Phase II)	IM 101-102 (AIM)	IM 101-043 (ATTEST)
<b>Objectifs</b>	Comparer l'efficacité et la tolérance de l'abatacept + MTX à celles du placebo + MTX dans le traitement de la PR <u>en échec au MTX</u>	Evaluer l'efficacité et la tolérance de l'abatacept en association au MTX dans le traitement de la PR chez des patients <u>en échec au MTX</u>	Evaluer les effets de l'abatacept en association au MTX sur l'activité de la PR chez les patients <u>en échec au MTX</u> .  Parmi les objectifs secondaires : - comparer les effets de l'infliximab + MTX sur l'activité de la PR par rapport au placebo + MTX - comparer les effets de l'abatacept + MTX et de l'infliximab + MTX sur le DAS 28.
<b>Population</b>	339 patients ayant une PR active, évoluant depuis en moyenne 9 ans. - DAS 28 moyen = 5,5 - Nombre moyen d'articulations douloureuses : 29 - Nombre moyen d'articulations gonflées : 21 - HAQ moyen : 1	652 patients randomisés, ayant une PR active, évoluant depuis en moyenne 9 ans. - DAS 28 moyen = 6.9 - Nombre moyen d'articulations douloureuses : 31 - Nombre moyen d'articulations gonflées : 21 - HAQ moyen : 1.7	431 patients ayant une PR active évoluant depuis en moyenne 7.8 ans. - DAS 28 moyen = 6.9 - Nombre moyen d'articulations douloureuses : 31 - Nombre moyen d'articulations gonflées : 21 - HAQ moyen : 1.8
<b>Méthodologie</b>	Etude contrôlée versus placebo + MTX, randomisée, double aveugle	Etude contrôlée versus placebo + MTX, randomisée, double aveugle	Etude contrôlée versus infliximab et placebo + MTX , randomisée, double aveugle
<b>Traitements</b>	MTX ( $\geq 15$ mg/sem) associé à : - soit abatacept 10 mg/kg (n= 115) - soit abatacept 2 mg/kg (n= 105) - soit placebo (n= 119)	MTX ( $\geq 15$ mg/sem) associé à : - soit abatacept 10 mg/kg en IV de 30 mn à J1, J15, J29 puis tous les 28 jours (n= 433)* - soit placebo (n= 219)*	MTX ( $\geq 15$ mg/sem) associé à : - soit abatacept 10 mg/kg en IV de 2 h à J1, J15, J29, J57, J85 puis tous les 28 jours (n=156) - Infliximab 3 mg/kg en IV de 2 h à J1, J15, J43, J85 puis toutes les 8 semaines (n=165) - soit placebo (n= 110)
<b>Critères principaux</b>	- ACR 20 à 6 mois	- ACR 20 à 6 mois - Réponse HAQ à 12 mois (amélioration $\geq 0.3$ unité par rapport à l'inclusion) - Score d'érosion de Sharp modifié par Genant à 1 an	- Variation du DAS 28 à 6 mois
<b>Durée phase double aveugle</b>	1 an	1 an	1 an

Tableau 3. Phases ouvertes d'extension des trois études pivot ayant évalué l'efficacité de l'abatacept chez les patients en échec d'un traitement de fond conventionnel

	<b>IM 101-100</b>	<b>IM 101-102 (AIM)</b>	<b>IM 101-043 (ATTEST)</b>
Traitement :	Abatacept 10 mg/kg+ MTX pour tous	Abatacept + MTX pour tous	Abatacept + MTX pour tous
Durée du suivi	6 ans	4 ans	1 an
N	219	539	384
objectif	tolérance	tolérance	tolérance

- Rappel de l'analyse des résultats des études AIM et ATTEST – période double aveugle (cf. avis du 18 juillet 2007) :

« Etude AIM<sup>2</sup> :

Le pourcentage de réponse ACR 20<sup>3</sup> à 6 mois a été plus élevé avec abatacept + MTX (68%, 288/424) qu'avec le MTX + placebo (40%, 85/214), p<0,001.

Une réduction de la progression des dommages structuraux et une amélioration des capacités fonctionnelles ont été démontrées à 1 an chez les patients traités par abatacept + MTX, en effet :

- la progression de l'atteinte radiologique à 1 an évaluée par le score d'érosion de Sharp modifié par Genant<sup>4</sup> a été plus faible avec abatacept + MTX qu'avec MTX + placebo (0,63 vs 1,14, p<0,029) et,
- la proportion de patients ayant une réponse HAQ<sup>5</sup> à 1 an a été plus importante avec abatacept + MTX (64%) qu'avec MTX + placebo (39%), p<0,001.

Etude IM 101-043 :

Analyse des résultats en ITT. Après 6 mois de traitement, la baisse moyenne du DAS 28<sup>6</sup> a été significativement plus importante avec abatacept + MTX (-2,53) et avec infliximab + MTX (-2,25) que sous placebo + MTX (-1,48), p < 0,001.

Des analyses secondaires ne permettant pas de conclure avec un niveau de preuve satisfaisant ont comparé les effets de l'abatacept et de l'infliximab sur le DAS 28 :

<sup>2</sup>Kremer JM et al. Effect of abatacept in patients with methotrexate resistant active reumatoid arthritis - A randomized trial. Ann Int Med 2006 ; 144: 865 - 876.

<sup>3</sup> La réponse ACR 20 correspond à une amélioration de 20 % du nombre d'articulations gonflées et douloureuses et à une amélioration de 20 % d'au moins trois des paramètres suivants :

VS ou CRP (C-Réactive Protéine)  
 activité de la maladie évaluée par le patient sur une EVA,  
 activité de la maladie évaluée par le médecin sur une EVA,  
 douleur évaluée sur une EVA,  
 indice de handicap

<sup>4</sup> Le Score de Sharp modifié par Genant

14 sites articulaires sont cotés pour les érosions au niveau des mains, 6 au niveau des pieds avec un score de 0 à 98. 13 sites articulaires sont cotés pour le pincement au niveau des mains avec un score de 0 à 104. Le score total varie donc de 0 à 200.

<sup>5</sup> L'indice de Handicap HAQ (Health Assessment Questionnaire) permet d'évaluer les restrictions fonctionnelles physiques des patients ayant une polyarthrite rhumatoïde. Il s'agit d'un questionnaire à remplir par le patient. HAQ >2 : handicap sévère, <1 : handicap peu important.

<sup>6</sup> Le score DAS 28 (Disease activity score) est un score validé de mesure d'activité de la PR. Il se calcule sur 28 articulations et prend en compte le nombre d'articulations douloureuses, le nombre de synovites et l'évaluation de l'intensité de la douleur par le patient et la VS ou la CRP. La maladie est très active si le score est supérieur à 5.1 et inactive si le score est inférieur à 2.6. Par ailleurs, il est utilisé comme critère de rémission clinique. La PR est considérée en rémission lorsque le DAS28< 2.6.



- A 6 mois, aucune différence n'a été mise en évidence entre les deux traitements (-0,28, IC 95% [-0,61 ; 0,06]).
- A 1 an, la différence a été statistiquement significative en faveur de l'abatacept (-0,62, IC 95% [-0,96 ; -0,29]). »

#### Résultats de l'étude de phase II IM 101-100

Le pourcentage de réponse ACR 20<sup>7</sup> à 6 mois (critère principal) a été statistiquement plus élevé avec abatacept 10 mg/kg + MTX (60,9%) qu'avec le MTX + placebo (35,3%), p<0,001 mais aucune différence n'a été mise en évidence entre le groupe abatacept 2 mg/kg +MTX (42%) et le placebo+MTX (35,3%).

#### ▪ Nouvelles données issues des phases ouvertes d'extension :

Pour les données de tolérance, objectif principal de ces phases d'extension cf. 3.2.

#### Arrêts de traitements :

Pendant la période ouverte d'extension de 6 ans de l'étude IM 101-100, les principales raisons d'arrêts de traitement ont été les effets indésirables 42/219 (19%) et le manque d'efficacité 24/219 (11%).

Pendant la période d'extension ouverte de 4 ans de l'étude AIM, les principales raisons d'arrêts de traitement ont été les effets indésirables 47/539 (8,7%) et le manque d'efficacité 27/539 (5%).

Pendant la période d'extension ouverte d'1 an de l'étude ATTEST, les principales raisons d'arrêts de traitement ont été le retrait de consentement 12/372 (3,22), les effets indésirables 10/372 (2,7%) et le manque d'efficacité 9/372 (2,4%).

L'évolution de l'efficacité clinique en termes de réponse ACR 20 au cours de la phase d'extension ouverte des études AIM, ATTEST et 101-100 est présentée dans le tableau 4.

Tableau 4. Réponses ACR 20 chez les patients en échec des traitements de fond conventionnels traités par Abatacept +MTX incluant le MTX (101-100, AIM, ATTEST)

n/N % (IC95%)	Etude 101-100	Etude AIM	Etude ATTEST
1 an	64/84 76,2 (67,1 ; 85,3)	307/373 82,3 (78,4 ; 86,2)	115/130 88,5 (83,0 ; 94,0)
2 ans	58/75 77,3 (67,9 ; 86,9)	296/337 87,8 (84,3 ; 91,3)	103/119 86,6 (80,4 ; 92,7)
3 ans	48/66 72,7 (62,0 ; 83,5)	257/303 84,8 (80,8 ; 88,9)	-
4 ans	43/61 70,5 (59,0 ; 81,9)	253/288 87,8 (84,1 ; 91,6)	-
5 ans	44/56 78,6 (67,8 ; 89,3)	224/268 83,6 (79,1 ; 88,0)	-
6 ans	39/49 79,6 (68,3 ; 90,9)	-	-
7 ans	31/43 72,1 (58,7 ; 85,5)	-	-

7 La réponse ACR 20 correspond à une amélioration de 20 % du nombre d'articulations gonflées et douloureuses et à une amélioration de 20 % d'au moins trois des paramètres suivants :

- VS ou CRP (C-Réactive Protéine)
- activité de la maladie évaluée par le patient sur une EVA,
- activité de la maladie évaluée par le médecin sur une EVA,
- douleur évaluée sur une EVA,
- indice de handicap

Les résultats non comparatifs sur les autres critères : DAS 28, inhibition de la progression de l'atteinte structurale, capacité fonctionnelle mesurée par le HAQ ont également été rapportés.

▪ Données de comparaison indirecte :

En l'absence de comparaison directe de l'efficacité de l'abatacept par rapport aux autres biothérapies de la PR (en dehors de l'étude ATTEST versus infliximab mais qui comporte de nombreuses limites méthodologiques), le laboratoire a proposé une méta-analyse de comparaison indirecte chez les patients en échec d'un traitement de fond classique incluant le MTX. L'approche utilisée pour cette comparaison indirecte est adaptée au plan méthodologique : méthode bayésienne en réseau avec prise en compte de l'hétérogénéité par le recours au modèle à effets aléatoires. L'analyse a porté sur :

- Abatacept : 3 études
- Adalimumab : 2 études
- Certolizumab : 2 études
- Etanercept : 2 études
- Golimumab : 1 étude
- Infliximab : 2 études
- Rituximab : 3 études
- Tocilizumab : 2 études

Le critère principal de jugement était la variation de la capacité fonctionnelle mesurée par le HAQ. Parmi les critères secondaires figuraient les réponses ACR 20/50/70, la rémission définie comme le DAS 28 <2,6 et les arrêts de traitement dus aux effets indésirables.

Les résultats de cette méta-analyse de comparaison indirecte sont en faveur d'une efficacité de l'abatacept comparable à celle des autres biothérapies sur le critère principal HAQ.

Cependant, les données d'efficacité structurale n'ont pas été prises en compte et les réponses ACR 20/50/70 ont uniquement été étudiées comme critères secondaires.

### 3.2. Tolérance

Au total, 4149 patients ont été traités par abatacept au cours de 8 études cliniques. Au cours de la période ouverte de suivi, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont concerné les organes cibles suivants : infection et infestation, troubles gastro-intestinaux, troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif (cf. tableaux 5 et 6). Aucun effet indésirable non identifié dans le RCP n'a été noté.

Tableau 5. Tolérance générale – Nombre (%) de patients et incidence (pour 100 patient-années) – Périodes double aveugle et ouverte des études

	Période double aveugle				Période ouverte	
	Abatacept (n=3173)		Placebo (n=1099)		Abatacept (n=3256)	
	Nombre patients (%)	Incidence 100 patient-années	Nombre patients (%)	Incidence 100 patient-années	Nombre patients (%)	Incidence 100 patient-années
EI	2722 (85,8)	386,70	935 (85,1)	361,42	2920 (89,7)	228,23
EI grave (EIG)	400 (12,6)	18,15	136 (12,4)	16,89	1059 (32,5)	14,52
Interruption de traitement pour EI	160 (5,0)	6,93	40 (3,6)	4,72	268 (8,2)	2,90
Décès	12 (0,4)	0,51	7 (0,6)	0,82	57 (1,8)	0,61

Tableau 6. Tolérance spécifique – Nombre (%) de patients et incidence (pour 100 patient-années) – Périodes double aveugle et ouverte des études

	Double aveugle				ouverte	
	Abatacept (n=3173)		Placebo (n=1099)		Abatacept (n=3256)	
	Nombre patients (%)	Incidence 100 patient-années	Nombre patients (%)	Incidence 100 patient-années	Nombre patients (%)	Incidence 100 patient-années
Infections	1559 (49,1)	98,0	538 (49,0)	92,65	2366 (72,7)	72,5
Tumeurs malignes	36 (1,1)	1,55	12 (1,1)	1,41	132 (4,1)	1,44
Troubles auto-immuns	48 (1,5)	2,07	9 (0,8)	1,06	147 (4,5)	1,63
<b>Evénements au décours de la perfusion</b>						
aigus (dans l'heure)	225 (7,8)	11,61	68 (7,2)	9,84	174 (5,9)	2,26
dans les 24 h	642 (20,2)	33,33	209 (19,0)	29,32	537 (16,5)	6,67

Les données de tolérance rapportées dans le dernier PSUR couvrant la période du 23 décembre 2008 au 23 décembre 2009 (60 000 patients exposés) n'ont pas donné lieu à une modification du RCP. Les organes cibles les plus représentés ont été, par ordre de fréquence décroissante, les infections et les infestations, les troubles généraux et anomalies au site d'administration, les troubles de la peau et des tissus sous-cutanés, les troubles du système nerveux, les troubles gastro-intestinaux, les tumeurs (bénignes, malignes et indéterminées).

#### 4 INFORMATIONS COMPLEMENTAIRES RELATIVES AUX CONDITIONS DE PRESCRIPTION

Depuis l'obtention de l'AMM en mai 2007, ORENCIA fait l'objet d'un plan de gestion des risques avec en particulier un suivi national des risques d'infections et de réactions à la perfusion.

En 2007, les conditions de prescription et de délivrance validées par l'Afssaps pour ce médicament avaient été les suivantes :

- médicament réservé à l'usage hospitalier.
- prescription réservée aux spécialistes (en rhumatologie ou en médecine interne).

En 2008, le laboratoire a sollicité auprès de l'Afssaps, la possibilité d'administration d'ORENCIA en ville après la 3<sup>ème</sup> perfusion, en s'appuyant sur des données de pharmacovigilance (3<sup>ème</sup> PSUR) qui montraient que 76% des cas graves de réaction aigüe d'hypersensibilité étaient survenues lors des 3 premières administrations (et 90% lors des 4 premières administrations).

Le groupe de travail de l'Afssaps sur les conditions de prescription et de délivrance avait été favorable à une levée de la réserve hospitalière sous réserve que le médicament soit administré à l'hôpital lors des 4 premières perfusions et que le laboratoire prévoie un dispositif de formation des infirmières de ville amenées à administrer le médicament.

Les conditions de prescription et de délivrance avaient donc été modifiées (décision AFSSAPS du 23 février 2009) :

- Médicament soumis à prescription initiale hospitalière semestrielle.
- Prescription réservée aux spécialistes en rhumatologie ou en médecine interne.
- Les quatre premières administrations doivent être effectuées en milieu hospitalier.

Le laboratoire avait alors sollicité auprès de la Commission de la transparence l'inscription d'ORENCIA en ville. En juillet 2009, la Commission avait considéré que « les conditions optimales permettant l'administration en ville d'ORENCIA ne sont pas actuellement réunies. »

Ses arguments avaient été :

- « Compte tenu de l'existence d'un risque de réaction anaphylactique même après la 4<sup>ème</sup> perfusion d'ORENCIA, une administration sans encadrement médical n'est pas sans risque. Le laboratoire s'est engagé à mettre en place un programme de formation des infirmières libérales. Cependant, ceci ne pourra pas pallier le besoin éventuel d'un geste médical d'urgence en cas de survenue d'une réaction allergique (en particulier d'un choc anaphylactique).
- Par ailleurs, l'organisation actuelle du système de soins ne donne pas la garantie d'une présence effective du professionnel de santé à domicile pendant toute la durée de la perfusion (30 minutes). Or cette présence est nécessaire afin de détecter tout signe de survenue d'une réaction allergique.
- Pour mémoire, une seule spécialité administrée par voie IV est également remboursable dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde après réponse inadéquate ou intolérance à un anti-TNF : MABTHERA (rituximab). Elle est soumise à prescription hospitalière, sa rétrocession est réservée aux réseaux de cancérologie.

Aussi, compte tenu de l'organisation actuelle de notre système de soins, de la nécessité d'une coopération interprofessionnelle mieux formalisée dans le contexte, et de l'absence de rémunération adéquate de l'infirmier qui réaliserait cet acte, avis défavorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans l'indication et aux posologies de l'A.M.M. Cet avis pourra être réévalué en cas de soumission de nouvelles données. »

Le 25 janvier 2011, dans le cadre du suivi prévu dans le plan de gestion de risque d'ORENCIA, la commission nationale de pharmacovigilance a analysé les données relatives aux cas d'hypersensibilité rapportés avec ORENCIA<sup>8</sup> et, a considéré que les réactions étaient d'ordre anaphylactoïde et survenaient le plus souvent lors de la première administration. Plus de 80% des réactions d'hypersensibilité survenaient entre la 1<sup>ère</sup> et la 4<sup>ème</sup> perfusion. Aucun décès n'a été constaté. De plus, 60% des réactions survenaient pendant la perfusion, 10% dans les minutes qui suivaient la fin de la perfusion, et 30% dans un délai de 1h à 10 jours (dont 65% dans les 24h). La présence d'antécédent d'allergie médicamenteuse ne semblait pas être un facteur déterminant dans le délai ou le moment de survenue d'une réaction d'hypersensibilité lors d'un traitement par ORENCIA.

Sur la base de ces données actualisées de tolérance, la Commission nationale de pharmacovigilance a recommandé le maintien de la réserve hospitalière. Cet avis a été suivi par la commission d'AMM<sup>9</sup> lors de sa séance du 21 juillet 2011 qui a voté pour le maintien d'ORENCIA dans la catégorie des médicaments réservés à l'usage hospitalier.

8 comparaison des données du PSUR 5 couvrant la période du 23 juin 2009 au 22 décembre 2009, avec celles du PSUR 3 couvrant la période du 23 décembre 2007 au 22 juin 2008

9 Point d'information sur les dossiers discutés en commission d'AMM - Séance du jeudi 21 juillet 2011 - Communiqué

#### **4.1. Conclusion**

A l'appui de sa demande d'inscription d'ORENCIA dans la PR en échec du MTX (deuxième ligne de traitement), le laboratoire a fourni les résultats issus de la phase principale double aveugle de trois études qui avaient déjà été versées au dossier initial d'inscription d'ORENCIA dans la PR de l'adulte en échec à un traitement de fond antérieur dont au moins un anti-TNF (troisième ligne). Ces études avaient montré que l'abatacept 10 mg/kg en association au MTX était supérieur au MTX dans le traitement de la PR active en échec au MTX en termes de pourcentage d'amélioration des symptômes de la PR (critères ACR 20 et DAS 28) et de ralentissement de la dégradation articulaire.

Ont également été fournies les phases d'extension non comparatives (d'une durée maximale de 6 ans) de ces études dont l'objectif principal était d'évaluer la tolérance de l'abatacept.

Les données non comparatives recueillies ont suggéré un maintien de l'efficacité de l'abatacept au cours du temps sur les critères ACR20/50/70, DAS28 et HAQ et, n'ont pas mis en évidence de nouveau signal de tolérance.

Les données de tolérance issues de la pharmacovigilance ont été comparables à celles déjà connues pour ce médicament.

Une méta-analyse bayésienne en réseau de comparaison indirecte n'a pas mis en évidence de différence entre l'abatacept et les autres biothérapies sur le critère HAQ. Cependant, les critères d'efficacité structurale n'ont pas été pris en compte et les critères ACR 20/50/70 n'ont été évalués que comme critère secondaire.

En juillet 2011, la commission d'AMM a décidé le maintien d'ORENCIA dans la catégorie des médicaments réservés à l'usage hospitalier compte tenu des réactions anaphylactiques rapportés avec ce médicament, cet avis est conforme à celui de la Commission de la transparence de juillet 2009 qui était en défaveur de l'inscription de cette spécialité en ville.

## 5 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### 5.1. Service médical rendu

La polyarthrite rhumatoïde est une maladie chronique grave et invalidante.

Cette spécialité est un médicament de fond.

Son rapport efficacité/effets indésirables est important

Intérêt en termes de santé publique :

La polyarthrite rhumatoïde est une maladie chronique grave et invalidante et qui constitue une cause majeure d'invalidité. Elle est responsable d'une diminution marquée de la qualité de vie et son retentissement psychologique est important. Ses conséquences économiques sont considérables tant par les consommations de soins qu'elle engendre que par la perte de journées de travail qu'elle occasionne. En 2009, les maladies ostéo-articulaires (polyarthrite rhumatoïde, spondylarthrite ankylosante, scolioses graves) représentaient la sixième cause la plus fréquente de nouvelle admission en affection longue durée soit près de 30 000 ALD<sup>10</sup>. En termes de santé publique, le fardeau induit par la polyarthrite rhumatoïde est donc important. Celui de la sous-population susceptible de bénéficier du traitement est modéré, du fait du nombre plus restreint de patients concernés.

La réduction des limitations fonctionnelles et des incapacités induites par la polyarthrite rhumatoïde ainsi que l'amélioration de la qualité de vie des personnes atteintes de maladies chroniques constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre des priorités établies (objectifs 83 de la Loi du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique, Plan sur l'amélioration de la qualité de vie des patients atteints de maladies chroniques 2007-2011) malgré l'existence de thérapeutiques disponibles. La spécialité ORENCIA devrait contribuer, au même titre que les anti-TNF et autres biothérapies, à répondre partiellement au besoin de santé publique identifié.

Toutefois, en l'absence de données comparatives directes par rapport aux anti-TNF alpha ou autre biothérapie (anti IL 6) déjà indiqués en situation d'échec au MTX (absence de comparaison directe, non infériorité d'après une méta-analyse), il n'est pas attendu d'ORENCIA un impact supplémentaire sur la morbidité et la qualité de vie des patients par rapport aux anti-TNF alpha. Il n'est pas attendu d'impact sur l'organisation du système de soins.

En conséquence, compte tenu des autres thérapeutiques disponibles, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour la spécialité ORENCIA dans cette indication.

**La place de cette spécialité dans la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde chez les patients en échec d'un traitement antérieur par le méthotrexate sera précisée lorsque les résultats de la réévaluation par la commission de la transparence de la place des biothérapies ne ciblant pas le TNF dans la stratégie de prise en charge de la PR seront disponibles.**

<sup>10</sup> L'état de santé de la population en France. Suivi des objectifs annexés à la loi de santé publique. Rapport 2011. Direction de la recherche des études de l'évaluation et des statistiques.

Il existe des alternatives thérapeutiques dans la polyarthrite rhumatoïde chez les patients en échec d'un traitement antérieur par le méthotrexate.

Le service médical rendu par ORENCIA est important.

## **5.2. Amélioration du service médical rendu**

Dans l'indication : « traitement de la PR active modérée à sévère chez les patients adultes ayant eu une réponse inadéquate à un traitement antérieur par un ou plusieurs DMARD incluant le MTX ou un anti-TNF », ORENCIA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V).

## **5.3. Place dans la stratégie thérapeutique**

La prise en charge actuelle de la polyarthrite rhumatoïde comporte la prescription d'un anti-inflammatoire d'action immédiate (AINS, corticoïdes) et d'un médicament de fond afin d'induire une rémission clinique et biologique. Le méthotrexate est l'un des traitements de fond les plus efficaces de la polyarthrite rhumatoïde. Il peut être associé à d'autres traitements de fond à condition que la surveillance clinique et biologique soit rigoureuse. La posologie maximale tolérée est de 25 mg/semaine mais doit être adaptée au contexte clinique et à la tolérance au traitement. Les formes parentérales (IM et SC) peuvent être utilisées en cas d'insuffisance de réponse à la forme orale.

En cas de réponse inadéquate ou de contre-indication au méthotrexate, on a recours à un autre médicament de fond classique en monothérapie ou en association ou à un anti-TNF selon la présentation clinico-biologique de la maladie et le terrain physiopathologique du malade. Cependant, selon les experts, environ 30% des patients ont une réponse inadéquate ou insuffisante aux anti-TNF à 2 ans.

**La place des biothérapies ne ciblant pas le TNF, dont ORENCIA dans la stratégie de prise en charge de la PR sera précisée lorsque les résultats de leur réévaluation par la Commission de la transparence seront disponibles.**

## **5.4. Population cible**

**La population relevant d'un traitement par ORENCIA sera précisée lorsque les résultats de la réévaluation par la Commission de la transparence de la place des biothérapies ne ciblant pas le TNF dans la stratégie de prise en charge de la PR, seront disponibles.**

## **5.5. Recommandations de la Commission de la transparence**

### Extension d'indication

Avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans l'extension d'indication dans la polyarthrite rhumatoïde chez les patients en échec des traitements de fond anti-rhumatismaux dont le méthotrexate et à la posologie de l'AMM.

### Modification des conditions d'inscription

Avis favorable aux modifications des conditions d'inscription (conditions de prescription et de délivrance et inscription d'un nouveau code CIP).

### Demande d'étude post-inscription

La Commission souhaite que des données complémentaires concernant le suivi des patients traités par ORENCIA soient recueillies dans le cadre de cette nouvelle indication.

Ces données complémentaires devront permettre :

- décrire les modalités de prescription (indication, posologie, co-prescriptions,...) et les patients traités (données socio-démographiques, antécédents, histoire de la maladie, comorbidités ...),
- évaluer l'impact du traitement sur la santé de la population concernée en termes de morbi-mortalité (notamment la progression de la maladie, la qualité de vie des patients, le suivi de l'apparition d'une résistance au traitement, la survenue d'événements indésirables à long terme...),
- décrire la stratégie thérapeutique (les antécédents de traitement, switch,...) et l'utilisation de soins et services de santé.