



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

6 OCTOBRE 2021

abatacept

ORENCIA 125 mg, stylo et seringue pré-remplis
ORENCIA 250 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion

Réévaluation

► L'essentiel

Avis favorable au maintien du remboursement, en association au méthotrexate, dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde active modérée à sévère chez les patients adultes ayant présenté une réponse inadéquate à un traitement antérieur par un ou plusieurs traitements de fonds incluant le méthotrexate ou un inhibiteur du facteur de nécrose tumorale.

► Recommandations particulières

La Commission rappelle que le traitement par voie sous-cutanée doit être instauré par des spécialistes. Le traitement par ORENCIA SC peut être instauré avec ou sans la dose de charge intraveineuse. Compte tenu du risque identifié rare mais grave de réactions systémiques à l'injection incluant des réactions anaphylactiques observées avec l'abatacept sous-cutané mais aussi avec les autres biothérapies, la Commission de la transparence considère que la 1^{ère} injection sous-cutanée de ce médicament devrait être réalisée dans une structure de soins adaptée.

Motif de l'examen	Réévaluation à la demande de la CT suite aux résultats d'étude post inscription (EPI)
Indications concernées	<p><u>Polyarthrite rhumatoïde (PR)</u></p> <p>ORENCIA, en association avec le méthotrexate, est indiqué dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PR) active modérée à sévère chez les patients adultes ayant présenté une réponse inadéquate à un traitement antérieur par un ou plusieurs traitements de fonds (DMARDs) incluant le méthotrexate (MTX) ou un inhibiteur du facteur de nécrose tumorale (TNF).</p> <p>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.</p>
SMR	La Commission considère que le service médical rendu par ORENCIA (abatacept) reste important , en association au méthotrexate, dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PR) active modérée à sévère chez les patients adultes ayant présenté une réponse inadéquate à un traitement antérieur par un ou plusieurs traitements de fonds (DMARDs) incluant le méthotrexate (MTX) ou un inhibiteur du facteur de nécrose tumorale (TNF).
ASMR	La Commission estime que les nouvelles données disponibles ne sont pas de nature à modifier l'appréciation de l'amélioration du service médical rendu formulée dans ses avis précédents du 18/07/2007, 14/03/2012, 04/12/2013 et 22/06/2016.
ISP	Il n'est pas attendu d'ISP pour ORENCIA (abatacept) dans la polyarthrite rhumatoïde.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>ORENCIA (abatacept), selon son libellé d'AMM, peut être utilisé dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde au même stade de la stratégie que les anti-TNF c'est-à-dire chez les patients en échec à un traitement de fond classique dont le méthotrexate ou après échec d'au moins un anti-TNF.</p> <p>La présentation en administration sous-cutanée d'ORENCIA est une option thérapeutique dans la prise en charge des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde nécessitant un traitement par biothérapie. Sa non-infériorité par rapport à la forme intraveineuse d'abatacept et à l'adalimumab (sous-cutané) a été démontrée. En l'absence de comparaison directe, sa place par rapport aux autres biothérapies disponibles (à l'exception de l'adalimumab) ne peut être précisée.</p>
Population cible	Sans objet

01 CONTEXTE

Il s'agit de l'examen des résultats finaux des études post-inscription (EPI) ReACTION et ORA, demandées par la Commission, concernant la spécialité **ORENCIA (abatacept) 250 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion** (voie IV) menées chez les patients adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde active modérée à sévère ayant présenté une réponse inadéquate à un traitement antérieur par un ou plusieurs traitements de fond (DMARDs) incluant le méthotrexate (MTX) ou un inhibiteur du facteur de nécrose tumorale (TNF), soit à partir de la 2^{ème} ligne de traitement.

Le présent avis couvre également les résultats de l'étude ASCORE menée à l'initiative du laboratoire concernant la spécialité **ORENCIA (abatacept) 125 mg, stylo et en seringue pré-remplis** (voie SC) dans la même indication.

Pour rappel, dans son avis du 18 juillet 2007¹, la Commission de la Transparence a octroyé un service médical rendu (SMR important) à ORENCIA (abatacept) par voie IV 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 (soit en 3^{ème} ligne et plus). Dans cette indication, elle a considéré que cette spécialité apportait une amélioration du service médical rendu importante (ASMR II) avec une efficacité comparable à celle de MABTHERA (rituximab) pour les formes sévères.

La Commission de la transparence a par ailleurs souhaité qu'une étude de suivi à long terme, chez des patients pris en charge pour une polyarthrite rhumatoïde, soit réalisée pour ORENCIA (abatacept) selon une méthodologie et un protocole similaires aux études demandées pour les autres biothérapies dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde. Cette étude devait avoir pour objectifs :

- de décrire les modalités de prescription (indication, posologie, co-prescriptions...) et les patients traités (données socio-démographiques, antécédents, histoire de la maladie, comorbidités ...),
- d'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...),
- de décrire la stratégie thérapeutique et l'utilisation de soins et services de santé.

Dans son avis du 14 mars 2012² relatif à son extension d'indication dans le 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 (soit à partir la 2^{ème} ligne), la Commission a considéré que le SMR d'ORENCIA (abatacept) était important mais qu'il n'apportait pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V).

La Commission a également souhaité que des données complémentaires concernant le suivi des patients traités par ORENCIA (abatacept) dans le cadre de cette nouvelle indication soient recueillies selon les mêmes modalités et les mêmes objectifs que l'étude précédemment demandée.

Enfin les présentations d'ORENCIA (abatacept) 125 mg en stylo et en seringue pré-remplis (voie SC) ont été évaluées par la CT en décembre 2013³ et juin 2016⁴. En tant que complément de gamme, la Commission leur a octroyée une ASMR V par rapport à la présentation par voie IV déjà disponible.

¹ HAS. Avis de la Commission de la Transparence pour ORENCIA du 18 juillet 2007. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/ct-5592_orencia_.pdf

² HAS. Avis de la Commission de la Transparence pour ORENCIA du 14 mars 2012. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-04/orencia_14032012_avis_ct10284.pdf

³ HAS. Avis de la Commission de la Transparence pour ORENCIA du 4 décembre 2013. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-12/orencia_pic_ins_avis2modifie16122013_ct12730.pdf

⁴ HAS. Avis de la Commission de la Transparence pour ORENCIA du 22 juin 2016. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-14588_ORENCIA_QD_INS_Avis2_CT14588.pdf

02 INDICATIONS

« Polyarthrite rhumatoïde

ORENCIA, en association avec le méthotrexate, est indiqué :

- Dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PR) active modérée à sévère chez les patients adultes ayant présenté une réponse inadéquate à un traitement antérieur par un ou plusieurs traitements de fonds (DMARDs) incluant le méthotrexate (MTX) ou un inhibiteur du facteur de nécrose tumorale (TNF).
- Dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde très active et évolutive chez les patients adultes non traités précédemment par le méthotrexate.

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.

Rhumatisme psoriasique

ORENCIA, seul ou en association avec le méthotrexate (MTX), est indiqué pour le traitement du rhumatisme psoriasique actif (RPs) chez l'adulte lorsque la réponse à un traitement antérieur par DMARD incluant le MTX a été inadéquate, et pour lequel une thérapie systématique additionnelle pour les lésions cutanées psoriasiques n'est pas requise.

Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire

ORENCIA, en association avec le méthotrexate, est indiqué dans le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire (AJIp) active modérée à sévère chez les patients pédiatriques âgés de 6 ans et plus ayant présenté une réponse inadéquate à un traitement antérieur par DMARD.

ORENCIA peut être administré en monothérapie en cas d'intolérance au méthotrexate ou si le traitement par méthotrexate est inadapté **[indication concernant uniquement ORENCIA (abatacept) 250 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion (voie IV)].**

ORENCIA, en association avec le méthotrexate, est indiqué dans le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire (AJIp) active modérée à sévère chez les patients pédiatriques âgés de 2 ans et plus ayant présenté une réponse inadéquate à un traitement antérieur par DMARD.

ORENCIA peut être administré en monothérapie en cas d'intolérance au méthotrexate ou si le traitement par méthotrexate est inadapté **[indication concernant uniquement ORENCIA (abatacept) 50, 87,5 et 125 mg, solutions injectables en seringue pré remplie (voie SC)].** »

03 POSOLOGIE

► ORENCIA 250 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion (voie IV)

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

En l'absence de réponse à l'abatacept dans les 6 mois, la poursuite du traitement doit être réévaluée (voir rubrique 5.1 [du RCP]).

Posologie

Polyarthrite Rhumatoïde

Adultes

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

Poids du patient	Dose	Nombre de flacons^(b)
< 60 kg	500 mg	2
≥ 60 kg à ≤ 100 kg	750 mg	3
> 100 kg	1000 mg	4

^a Environ 10 mg/kg

^b 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. »

Pour plus de précisions concernant les populations particulières ainsi que le mode d'administration, se référer à la rubrique 4.2 du RCP.

► **ORENCIA 125 mg, solution injectable en seringue et stylo pré-remplis (voie SC)**

« 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 (voir rubrique 5.1 [du RCP]).

Posologie

Polyarthrite Rhumatoïde

Adultes

ORENCIA par voie sous-cutanée (SC) peut être initié avec ou sans dose de charge administrée par perfusion intraveineuse (IV). ORENCIA SC doit être administré toutes les semaines par injection sous-cutanée, à la dose de 125 mg, quel que soit le poids (voir rubrique 5.1 [du RCP]). Si une perfusion IV unique est administrée pour initier le traitement (dose de charge IV avant l'administration SC), la première injection de 125 mg d'abatacept SC doit être administrée dans les 24 heures suivant la perfusion IV, suivie par des injections hebdomadaires d'abatacept SC (pour la posologie de la dose de charge par voie intraveineuse, consulter la rubrique 4.2 [du RCP] d'ORENCIA 250 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion).

Les patients passant d'un traitement par ORENCIA par voie intraveineuse à une administration sous-cutanée doivent administrer la première dose sous-cutanée à la place de la prochaine dose intraveineuse programmée.

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. »

Pour plus de précisions concernant les populations particulières ainsi que le mode d'administration, se référer à la rubrique 4.2 du RCP.

04 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

Les comparateurs cliniquement pertinents d'ORENCIA (abatacept) sont les autres médicaments ou toute autre thérapeutique non médicamenteuse pouvant être proposés au même stade de la stratégie thérapeutique dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde active, modérée à sévère chez les patients adultes ayant présenté une réponse inadéquate à un traitement antérieur par un ou plusieurs traitements de fonds (DMARDs) incluant le méthotrexate (MTX) ou un inhibiteur du facteur de nécrose tumorale (TNF) (soit à partir de la 2^{ème} ligne de traitement).

04.1 Médicaments

Les comparateurs médicamenteux cliniquement pertinents d'ORENCIA (abatacept) dans cette indication sont listés ci-dessous en fonction de leur utilisation en 2^{ème} ligne ou en 3^{ème} ligne et plus et sont résumés dans le tableau 1 ci-dessous

4.1.1 Traitement de la PR chez les patients avec une réponse inadéquate ou une intolérance aux DMARDs dont le MTX (2^{ème} ligne et plus)

- **En association au MTX :**
 - deux anti-IL6 par voie IV et/ou SC : tocilizumab (ROACTEMRA) par voie IV et SC et sarilumab (KEVZARA) par voie SC
 - quatre anti-TNF par voie SC : adalimumab (HUMIRA) et ses biosimilaires, étanercept (ENBREL) et ses biosimilaires, certolizumab pégol (CIMZIA), SIMPONI (golimumab)
 - un anti-TNF par voie IV : infliximab (REMICADE) et ses biosimilaires
 - un anti-IL1 par voie SC : anakinra (KINERET),
 - quatre anti-JAK par voie orale : baricitinib (OLUMIANT), tofacitinib (XELJANZ) et upadacitinib (RINVOQ), filgotinib (JYSELECA)
- **En monothérapie :**
 - deux anti-IL6 par voie IV et/ou SC : tocilizumab (ROACTEMRA) par voie IV et SC et sarilumab (KEVZARA) par voie SC
 - quatre anti-JAK par voie orale : baricitinib (OLUMIANT), tofacitinib (XELJANZ) et upadacitinib (RINVOQ), filgotinib (JYSELECA)
 - trois anti-TNF par voie SC : adalimumab (HUMIRA) et ses biosimilaires, étanercept (ENBREL et ses biosimilaires) et certolizumab pégol (CIMZIA)

A noter que l'association triple de traitements de fond classiques comprenant le méthotrexate, la sulfasalazine et l'hydroxychloroquine peut être considérée comme un comparateur cliniquement pertinent à ce stade la stratégie (2^{ème} ligne).

4.1.2 Traitement de la PR chez les patients avec une réponse inadéquate ou une intolérance à au moins un anti-TNF (3^{ème} ligne et plus)

- **En association au MTX :**
 - un anti-lymphocyte B par voie IV : rituximab (MABTHERA) et ses biosimilaires
 - deux anti-IL6 par voie IV et/ou SC : tocilizumab (ROACTEMRA) par voie IV et SC et sarilumab (KEVZARA) par voie SC
 - quatre anti-JAK par voie orale : baricitinib (OLUMIANT), tofacitinib (XELJANZ) et upadacitinib (RINVOQ), filgotinib (JYSELECA)
- **En monothérapie :**
 - deux anti-IL6 par voie IV et/ou SC : tocilizumab (ROACTEMRA) par voie IV et SC et sarilumab (KEVZARA) par voie SC
 - quatre anti-JAK par voie orale : baricitinib (OLUMIANT), tofacitinib (XELJANZ) et upadacitinib (RINVOQ), filgotinib (JYSELECA)

1 **Tableau 1 : Rappel des indications AMM, SMR et ASMR des comparateurs cliniquement pertinents d'ORENCIA (abatacept) dans la PR**

NOM (DCI) Laboratoire	CPT* identique Oui / Non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui / Non / en cours
Anti-TNFs						
HUMIRA (adalimumab) <i>Abbvie</i> Et ses biosimilaires	Non	En association au MTX est indiqué pour le traitement de la PR modérément à sévèrement active de l'adulte lorsque la réponse aux traitements de fond, y compris le MTX est inadéquate HUMIRA peut être donné en monothérapie en cas d'intolérance au MTX ou lorsque la poursuite du traitement avec le MTX est inadaptée. Il a été montré qu'HUMIRA ralentit la progression des dommages structuraux articulaires mesurés par radiographie et améliore les capacités fonctionnelles lorsqu'il est administré en association au MTX.	02/11/2005 (Inscription)	Important (ISP faible)	En association au MTX, HUMIRA partage l'ASMR importante (niveau II) d'ENBREL, en termes d'efficacité clinique et de ralentissement de la progression des dommages structuraux articulaires. En monothérapie, il n'a pas été démontré de supériorité d'HUMIRA par rapport au MTX seul chez les patients naïfs de MTX.	Oui
			22/06/2016 (Réévaluation)		Sans objet	
ENBREL (étanercept) <i>Pfizer</i> Et ses biosimilaires	Non	En association au MTX est indiqué pour le traitement de la PR modérément à sévèrement active de l'adulte en cas de réponse inadéquate aux traitements de fond, y compris le MTX (sauf contre-indication) ENBREL peut être donné en monothérapie en cas d'intolérance au MTX ou lorsque la poursuite du traitement avec le MTX est inadaptée Il a été montré qu'ENBREL, seul ou en association avec le MTX, ralentit la progression des dommages structuraux articulaires tels que mesurés par la radiographie et améliore les capacités fonctionnelles.	02/03/2005 (Inscription)	Important (ISP faible)	ASMR importante (niveau II) en termes d'efficacité clinique mais aussi en termes de ralentissement de la progression des dommages structuraux articulaires, par rapport aux traitements conventionnels, incluant le traitement par MTX seul.	Oui
			26/06/2019 (Réévaluation)		Sans objet	
CIMZIA (certolizumab pégol) <i>UCB</i>	Non	En association au MTX, est indiqué dans le traitement de la PR active, modérée à sévère, de l'adulte, lorsque la réponse aux traitements de fond (DMARD), y compris le MTX, est inadéquate. CIMZIA peut être administré en monothérapie en cas d'intolérance au MTX ou lorsque la poursuite du traitement par le MTX 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 MTX.	10/03/2010 (Inscription)	Important (pas d'ISP)	Chez les patients adultes atteints de PR active modérée à sévère qui ont eu soit une réponse inadéquate, soit une intolérance à un précédent traitement par un ou plusieurs traitements de fond classiques dont le MTX utilisé à la posologie maximale tolérée, CIMZIA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (niveau V) par rapport aux autres antiTNF alpha (ENBREL, HUMIRA et REMICADE) dans la prise en charge de cette affection	Oui
			22/06/2016 (Réévaluation)		Sans objet	
REMICADE (infliximab)	Non	En association avec le MTX, est indiqué pour la réduction des signes et symptômes mais aussi l'amélioration des capacités fonctionnelles :	26/04/2006 (Inscription)	Important (ISP faible)	En association au MTX, REMICADE partage l'ASMR importante (niveau II) des autres anti-TNF en termes d'efficacité clinique et de ralentissement	Oui

<i>MSD</i> Et ses biosimilaires		- chez les patients adultes ayant une maladie active lorsque la réponse aux DMARDs, dont le MTX, a été inappropriée Dans ces populations de patients, un ralentissement de la destruction articulaire, mesuré par radiographie, a été démontré.			de la progression des dommages structuraux articulaires, par rapport aux traitements conventionnels, incluant le traitement par le MTX seul.	
SIMPONI (golimumab) <i>MSD</i>	Non	En association avec le MTX, est indiqué dans le traitement de la PR active, modérée à sévère chez les adultes, lorsque la réponse aux DMARD, y compris le MTX, a été inadéquate 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	01/02/2012 (Inscription)	Important (Pas d'ISP)	Pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres anti-TNF dans la prise en charge des patients atteints de PR qui ont eu soit une réponse inadéquate, soit une intolérance à un précédent traitement par un ou plusieurs traitements de fond classiques dont le MTX utilisé à la posologie maximale tolérée.	Oui
Anti-JAK						
OLUMIANT (baricitinib) <i>Lilly</i>	Non	OLUMIANT est indiqué dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PR) active modérée à sévère chez les patients adultes qui ont présenté une réponse inadéquate, ou une intolérance, à un ou plusieurs traitements de fond (DMARD). OLUMIANT peut être utilisé en monothérapie ou en association avec le méthotrexate	21/06/2017 (Inscription)	Important (avec un ISP)	OLUMIANT n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie de prise en charge.	Oui
XELJANZ (tofacitinib) <i>Pfizer</i>	Non	XELJANZ en association au méthotrexate (MTX) est indiqué dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PR) active modérée à sévère chez les patients adultes qui ont présenté une réponse inadéquate, ou une intolérance, à un ou plusieurs traitements de fond (DMARD). XELJANZ peut être administré en monothérapie en cas d'intolérance au MTX ou lorsque le traitement avec le MTX est inadapté	27/09/2017 (Inscription)	Important (avec un ISP)	La commission de la Transparence considère que XELJANZ n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie de prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde active modérée à sévère chez les patients adultes qui ont eu une réponse inadéquate, ou une intolérance, à un ou plusieurs traitements de fond.	Oui
RINVOQ (upadacitinib) <i>Abbvie</i>	Non	RINVOQ est indiqué dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PR) active modérée à sévère chez les patients adultes qui ont présenté une réponse inadéquate, ou une intolérance, à un ou plusieurs traitements de fond (DMARDs). RINVOQ peut être utilisé en monothérapie ou en association avec le méthotrexate.	22/04/2020 (Inscription)	Important (avec un ISP)	la commission de la Transparence considère que RINVOQ n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie de prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde active modérée à sévère chez les patients adultes qui ont eu une réponse inadéquate, ou une intolérance, à un ou plusieurs traitements de fond.	Oui
JYSELECA (filgotinib) <i>Gilead</i>	Non	JYSELECA est indiqué dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde active modérée à sévère chez des patients adultes qui ont présenté une réponse inadéquate, ou une intolérance, à un ou plusieurs traitements de fond antirhumatismaux (DMARDs). JYSELECA peut être utilisé en	10/03/2021 (Inscription)	<u>Important</u> chez les femmes <u>Insuffisant</u> chez les hommes	La Commission de la Transparence considère que JYSELECA (filgotinib) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie de prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde active modérée à sévère chez les femmes qui ont eu	Oui

		monothérapie ou en association avec le méthotrexate (MTX).		(pas d'ISP)	une réponse inadéquate, ou une intolérance, à un ou plusieurs traitements de fond.	
Anti-IL6						
KEVZARA (sarilumab) <i>Sanofi-Aventis France</i>	Non	En association au méthotrexate (MTX) chez les patients adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde (PR) active modérée à sévère ayant eu une réponse inadéquate ou intolérants à un ou plusieurs traitements de fond (DMARDs). Kevzara peut être utilisé en monothérapie en cas d'intolérance au MTX ou lorsque le traitement avec le MTX est inadapté.	10/01/2018 (Inscription)	Important (avec un ISP)	La Commission considère que Kevzara n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (<u>ASMR V</u>) dans la stratégie de prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde active modérée à sévère chez les patients adultes qui ont eu une réponse inadéquate, ou une intolérance, à un ou plusieurs traitements de fond.	Oui
ROACTEMRA IV (tocilizumab) <i>Roche</i>	Non	En association au méthotrexate (MTX), est indiqué pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PR) active, modérée à sévère, chez les patients adultes qui ont présenté soit une réponse inadéquate, soit une intolérance à un précédent traitement par un ou plusieurs traitements de fond (DMARDs) ou par un ou plusieurs antagonistes du facteur de nécrose tumorale (anti-TNF). Chez ces patients, ROACTEMRA peut être utilisé en monothérapie en cas d'intolérance au MTX, ou lorsque la poursuite du traitement par MTX est inadaptée. Il a été montré que ROACTEMRA, en association avec le méthotrexate, réduit le taux de progression des dommages structuraux articulaires mesurés par radiographie et améliore les capacités fonctionnelles.	09/09/2009 (Inscription)	Important (pas d'ISP)	- chez les patients adultes atteints de PR active modérée à sévère qui ont eu soit une réponse inadéquate, soit une intolérance à un précédent traitement par un ou plusieurs traitements de fond classiques dont le méthotrexate utilisé à la posologie maximale tolérée, ROACTEMRA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (<u>ASMR V</u>) par rapport aux anti-TNF alpha. - chez les patients adultes atteints de PR active modérée à sévère qui ont eu soit une réponse inadéquate, soit une intolérance à un précédent traitement par un ou plusieurs anti-TNF alpha, ROACTEMRA partage l'amélioration du service médical rendu de niveau II d'ORENCIA (abatacept) dans la stratégie thérapeutique.	Oui
			11/05/2016 (Réévaluation)		- Chez les patients en échec à un précédent traitement par un ou plusieurs traitements de fond classiques dont le méthotrexate, ROACTEMRA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (<u>ASMR V</u>) par rapport aux anti-TNF; - Chez les patients en échec à un précédent traitement par un ou plusieurs anti-TNF, ROACTEMRA partage l'amélioration du service médical rendu importante (ASMR II) d'ORENCIA (abatacept) dans la stratégie thérapeutique, En monothérapie, ROACTEMRA apporte une amélioration du service médical rendu mineure (IV) par rapport à l'adalimumab, compte tenu de sa supériorité en termes d'efficacité par rapport à l'adalimumab.	
ROACTEMRA SC (tocilizumab)	Non	En association au méthotrexate (MTX) pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PR) active, modérée à sévère, chez les patients adultes qui ont présenté soit une réponse inadéquate, soit une intolérance à un précédent traitement par un ou plusieurs traitements de fond (DMARD) ou par un ou	23/07/2014 (Inscription)	Important (pas d'ISP)	La nouvelle formulation SC de ROACTEMRA est un complément de gamme de la formulation intraveineuse actuellement disponible. En conséquence, ROACTEMRA par voie sous-cutanée n'apporte pas d'amélioration du service médical	Oui

Roche		plusieurs antagonistes du facteur de nécrose tumorale (anti-TNF). Chez ces patients, ROACTEMRA peut être utilisé en monothérapie en cas d'intolérance au MTX, ou lorsque la poursuite du traitement par MTX est inadaptée. Il a été montré que ROACTEMRA, en association avec le méthotrexate, réduit le taux de progression des dommages structuraux articulaires mesurés par radiographie et améliore les capacités fonctionnelles.			rendu par rapport à ROACTEMRA par voie intraveineuse (ASMR V, inexistante).	
Anti-IL1						
KINERET (anakinra) <i>SwedishOrphan</i> <i>Biovitrium</i>	Non	Traitement des signes et symptômes de la polyarthrite rhumatoïde en association avec le MTX, chez les adultes dont la réponse au MTX seul n'est pas satisfaisante.	10/07/2002 (Inscription)	Important**	Dans le cadre de la prise en charge des patients dont la réponse au méthotrexate seul n'est pas satisfaisante, <u>l'amélioration du service médical rendu est de niveau III</u> en termes d'efficacité versus la prise en charge habituelle chez les patients ne justifiant pas d'un traitement par un anti-TNF alpha.	Oui
			11/06/2014 (Réévaluation)	Faible**	Compte tenu d'une efficacité faible et de la place de l'anakinra en dernier recours dans le traitement de la PR, KINERET n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) dans la stratégie de prise en charge de la PR.	

*classe pharmaco-thérapeutique

04.2 Comparateurs non médicamenteux

Il n'existe pas de comparateurs non médicamenteux pertinents d'ORENCIA (abatacept) dans l'indication faisant l'objet du présent avis.

Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents d'ORENCIA (abatacept) dans l'indication faisant l'objet de la réévaluation sont les médicaments cités dans les tableaux ci-dessus ainsi que l'association triple de traitements de fond classiques (méthotrexate/sulfasalazine/hydroxychloroquine) en 2^{ème} ligne de traitement.

05 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Date de l'avis (motif de la demande)	18/07/2007 (Inscription ORENCIA 250 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion)
Indication	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.
SMR (libellé)	Le Service Médical Rendu par ORENCIA est important .
Place dans la stratégie thérapeutique	La prise en charge habituelle 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. En cas de réponse inadéquate ou de contre-indication au méthotrexate, on a recours à un autre médicament de fond classique 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. En association au méthotrexate, ORENCIA a démontré son efficacité dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde active chez les patients qui ont eu une réponse inadéquate ou une intolérance aux traitements de fond dont au moins un anti-TNF. Cependant, les données de tolérance sur l'abatacept restent encore limitées (durée de traitement et nombre de patients exposés faibles). Il faudra rester prudent en raison de l'action sur la réponse lymphocytaire T induite par ORENCIA, du fait de l'insuffisance de données à long terme, notamment en ce qui concerne le risque d'infections opportunistes et de lymphomes.
ASMR (libellé)	Avec une efficacité comparable à celle de MABTHERA pour les formes sévères, ORENCIA (abatacept) en association au méthotrexate apporte une amélioration du service médical rendu importante (niveau II) dans le cadre de ses indications (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), dans la stratégie thérapeutique de la polyarthrite rhumatoïde.
Etudes demandées	La Commission de la transparence souhaite qu'une étude de suivi à long terme, chez des patients pris en charge pour une polyarthrite rhumatoïde, soit réalisée pour ORENCIA conjointement à l'étude de suivi des spécialités ENBREL, HUMIRA, REMICADE et MABTHERA selon une méthodologie et un protocole similaire. La Commission de la Transparence rappelle que cette étude a pour objectif : <ul style="list-style-type: none"> - de décrire les modalités de prescription (indication, posologie, co-prescriptions...) et les patients traités (données socio-démographiques, antécédents, histoire de la maladie, comorbidités ...), - d'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...), - de décrire la stratégie thérapeutique et l'utilisation de soins et services de santé.

Date de l'avis (motif de la demande)	14/03/2012 (extension d'indication)
Indication	ORENCIA, en association avec le méthotrexate (MTX), 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 <u>un ou plusieurs traitements de fond (DMARD) incluant le MTX</u> 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 MTX.
SMR (libellé)	Le service médical rendu par ORENCIA est important .
Place dans la stratégie thérapeutique	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.
ASMR (libellé)	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).

Etudes demandées	<p>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 :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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.
-------------------------	---

Date de l'avis (motif de la demande)	04/12/2013 (Inscription de la présentation ORENCIA 125 mg, solution injectable en <u>seringue préremplie</u>).
Indication	<p>ORENCIA, en association avec le méthotrexate (MTX), 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 (DMARD) incluant le MTX ou un anti-TNF.</p> <p>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.</p>
SMR (libellé)	Le service médical rendu par la spécialité ORENCIA en administration sous cutanée est important dans 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 (DMARD) incluant le MTX ou un anti-TNF.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>ORENCIA (abatacept), selon son libellé d'AMM, peut être utilisé dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde au même stade de la stratégie que les anti-TNF c'est-à-dire chez les patients en échec à un traitement de fond classique dont le méthotrexate ou après échec d'au moins un anti-TNF.</p> <p>La présentation en administration sous-cutanée d'ORENCIA constitue une nouvelle option thérapeutique dans la prise en charge des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde nécessitant un traitement par biothérapie. Sa non-infériorité par rapport à la forme intraveineuse d'abatacept et à l'adalimumab (sous-cutané) a été démontrée. En l'absence de comparaison directe, sa place par rapport aux autres biothérapies disponibles (à l'exception de l'adalimumab) ne peut être précisée.</p> <p>Le traitement par voie sous-cutanée doit être instauré par des spécialistes avec une dose de charge administrée par perfusion intraveineuse. Selon le RCP, chez les patients qui ne peuvent pas recevoir de perfusion, le traitement par ORENCIA SC peut être instauré sans la dose de charge intraveineuse.</p>
ASMR (libellé)	Compte-tenu de la démonstration de sa non-infériorité par rapport à la présentation en perfusion intraveineuse, la Commission de la Transparence considère qu'ORENCIA en administration sous-cutanée n'apporte pas d'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR V , inexistante) par rapport à ORENCIA en perfusion intraveineuse.
Etudes demandées	Sans objet
Autres recommandations	La Commission souhaite disposer de données relatives à la tolérance de cette nouvelle forme en administration sous-cutanée, issues notamment de la pharmacovigilance et du plan de gestion des risques, dans un délai d'un an.

Date de l'avis (motif de la demande)	17/06/2015 (Nouvel examen suite au dépôt de nouvelles données de tolérance)
Indication	<p>ORENCIA, en association avec le méthotrexate (MTX), 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 (DMARD) incluant le MTX ou un anti-TNF.</p> <p>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.</p>
SMR (libellé)	Non précisé.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>ORENCIA (abatacept), selon son libellé d'AMM, peut être utilisé dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde au même stade de la stratégie que les anti-TNF c'est-à-dire chez les patients en échec à un traitement de fond classique dont le méthotrexate ou après échec d'au moins un anti-TNF.</p> <p>La présentation en administration sous-cutanée d'ORENCIA est une option thérapeutique dans la prise en charge des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde nécessitant un traitement par biothérapie. Sa non-infériorité par rapport à la forme intraveineuse d'abatacept et à l'adalimumab (sous-cutané) a été démontrée. En l'absence de comparaison directe, sa place par rapport aux autres biothérapies disponibles (à l'exception de l'adalimumab) ne peut être précisée.</p>

	Le traitement par voie sous-cutanée doit être instauré par des spécialistes. Le traitement par ORENCIA SC peut être instauré avec ou sans la dose de charge intraveineuse.
ASMR (libellé)	Non précisé.
Etudes demandées	Sans objet

Date de l'avis (motif de la demande)	22/06/2016 (Inscription de la présentation ORENCIA 125 mg, solution injectable en <u>stylo prérempli</u>)
Indication	ORENCIA, en association avec le méthotrexate (MTX), 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 (DMARD) incluant le 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 MTX.
SMR (libellé)	La Commission considère que le service médical rendu par ORENCIA est important dans l'indication de l'AMM.
Place dans la stratégie thérapeutique	Non précisé
ASMR (libellé)	Ces spécialités sont un complément de gamme qui n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres présentations déjà inscrites.
Etudes demandées	Sans objet

06 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Les études post-inscription ORA et ReACTION concernant l'abatacept par voie I.V., réalisées à la demande de la Commission (avis du 18 juillet 2007¹ et du 14 mars 2012²) et menées chez les patients adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde active modérée à sévère, respectivement à partir de la 3^{ème} et 2^{ème} ligne de traitement, sont décrites dans la rubrique 6.3 du présent avis.

Dans le cadre de la présente réévaluation, le laboratoire a également fourni :

- Les résultats de l'étude ASCORE, menée à son initiative, évaluant l'utilisation de l'abatacept SC en France en pratique clinique courante (rubrique 6.4 du présent avis) ;
- Les résultats d'une étude multicentrique internationale de non-infériorité comparant l'upadacitinib à l'abatacept⁵. S'agissant d'une étude de non-infériorité, menée en ouvert, et évaluant l'upadacitinib, les résultats ne sont pas présentés ;
- Les résultats de 3 études observationnelles (Mariette *et al.* 2019⁶ ; Choquette *et al.* 2019⁷ ; Gottenberg *et al.* 2019⁸) évaluant le taux de maintien de l'abatacept. Considérant la méthodologie de l'étude de Gottenberg *et al.* (étude prospective comparant les données de 3 registres), que les résultats de l'étude de Mariette *et al.* ont été capturés au travers de l'EPI ReACTION et que l'étude de Choquette *et al.* est issue d'un registre Québécois, ces données n'ont pas été prises en compte ;
- Les résultats de 8 études observationnelles évaluant la tolérance de l'abatacept. Considérant leur méthodologie et le fait que ces données de tolérance en vie réelle ont déjà été capturées au travers des données de pharmacovigilance, les résultats ne seront pas présentés.

06.1 Efficacité

Sans objet

⁵ Rubbert-Roth *et al.* Trial of Upadacitinib or Abatacept in Rheumatoid Arthritis. NEJM. 2020 ; 383;16.

⁶ Mariette X *et al.* Two-year abatacept retention rate in clinical practice in the French ACTION cohort. Joint Bone Spine. 2019;86(6):753-759.

⁷ Choquette D *et al.* Persistence rates of abatacept and TNF inhibitors used as first or second biologic DMARDs in the treatment of rheumatoid arthritis: 9 years of experience from the Rhumadata@ clinical database and registry. Arthritis Res Ther. 2019;21(1):138.

⁸ Gottenberg J-E *et al.* Comparative effectiveness of rituximab, abatacept, and tocilizumab in adults with rheumatoid arthritis and inadequate response to TNF inhibitors: prospective cohort study. BMJ. 2019;364:l67.

06.2 Tolérance

6.2.1 Données issues des études cliniques

Sans objet

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

ORENCIA (abatacept) fait l'objet d'un PGR (version 27.1 approuvé le 12 décembre 2019) dont les risques et informations manquantes sont décrits ci-dessous.

Risques importants identifiés	- Infections - Réactions liées à la perfusion (abatacept IV uniquement) - Réactions liées à l'injection (abatacept SC uniquement)
Risques importants potentiels	- Tumeurs malignes - Symptômes et affections auto-immuns - Infections associées à une immunisation par des vaccins vivants
Informations manquantes	- Tolérance à long terme chez les patients âgés de 2 à 5 ans atteints d'arthrite idiopathique juvénile - Immunogénicité dans la population pédiatrique

A noter que 4 études de pharmacovigilance sont en cours dans le cadre du PGR d'ORENCIA (abatacept) :

- L'étude IM101240 : étude observationnelle réalisée à partir d'un registre dont l'objectif est de caractériser et d'évaluer en pratique clinique la tolérance de l'abatacept en termes d'infections, de cancers et d'affections auto-immunes chez les patients âgés de 2 à 5 ans atteints d'une **arthrite juvénile idiopathique** (AJI). Le prochain rapport intermédiaire de cette étude est prévu le 30 juin 2024 et le rapport final le 30 juin 2029 ;
- L'étude IM101301 : étude de phase 3 menée chez les patients âgés de 2 à 5 ans atteints d'**arthrite juvénile idiopathique** dont l'objectif est d'évaluer la pharmacocinétique, l'efficacité et la tolérance de l'abatacept administrée par voie sous-cutanée. Le rapport final de cette étude est attendu en Août 2024. Les résultats à deux ans de cette étude ont été inclus dans cette version du PGR ;
- L'étude IM101816 : étude observationnelle nationale suédoise réalisée à partir du registre ARTIS et dont l'objectif est d'identifier et d'estimer l'incidence de cancers toutes causes, de mélanomes, et de cancers de la peau (hors mélanome) [carcinomes basocellulaires et épidermoïdes] chez les patients traités par abatacept pour une **polyarthrite rhumatoïde ou un psoriasis**. Le premier rapport intermédiaire de cette étude est prévu en Juillet 2022 et le rapport final en Juillet 2025 ;
- L'étude IM101803 : étude observationnelle nationale danoise réalisée à partir du registre DANBIO et dont l'objectif est d'identifier et d'estimer l'incidence de cancers toutes causes, de mélanomes, et de cancers de la peau (hors mélanome) [carcinomes basocellulaires et épidermoïdes] chez les patients traités par abatacept pour une **polyarthrite rhumatoïde ou un psoriasis**. Le premier rapport intermédiaire de cette étude est prévu en Juillet 2022 et le rapport final en Juillet 2025.

6.2.3 Données issues des rapports de pharmacovigilance (PBRER)

Depuis le précédent dossier soumis à la Commission de la Transparence en octobre 2018 (renouvellement d'inscription), un nouveau rapport périodique actualisé de tolérance (PBRER n°19) couvrant la période du 23 décembre 2016 au 22 décembre 2019 est disponible. Durant cette période :

- l'exposition était de 149 543 patients-année pour la présentation intraveineuse et de 170 581 patients-années pour la présentation sous-cutanée (pour une exposition cumulée post-

- commercialisation, estimée à 763 109 patients-année, 493 347 pour la présentation intraveineuse et 269 762 pour la présentation sous-cutanée) ;
- 34 621 EI graves ont été rapportés ainsi que 27 297 EI non graves (pour un total de 118 148 EI rapportés pendant la période de commercialisation, dont 62 580 étaient graves et 55 568 non graves) ;
 - Les EI issus de la notification spontanée rapportés le plus souvent étaient des troubles généraux, des anomalies au site d'administration (27,4 %) et des lésions, intoxications et complications d'interventions (12,4 %). ;
 - 5 nouveaux signaux de tolérance ont été ouverts, analysés et clos :
 - o Réactivation de l'hépatite B : relation causale avec l'abatacept ne pouvant être exclue, pas de modification des documents de référence ; aucune action supplémentaire de sécurité mise en place ;
 - o Cancer de la peau (hors mélanome) : relation causale avec l'abatacept non exclue ; intégration d'une recommandation pour un examen cutané périodique dans la section « mise en garde et précautions d'emploi » du RCP
 - o Pneumonie à *Pneumocystis jirovecii* : lien de causalité non établi ; pas de modification des documents de référence ; aucune action supplémentaire de sécurité mise en place ;
 - o Psoriasis : lien de causalité non établi ; pas de modification des documents de référence ; aucune action supplémentaire de sécurité mise en place ;
 - o Cancer de type épidermoïde : lien de causalité non établi ; pas de modification des documents de référence ; aucune action supplémentaire de sécurité mise en place ;
 - Une augmentation de la fréquence des déclarations de pancréatites a également été signalée (rapport d'évaluation du PRAC⁹ sur le PBRER n°19). Le laboratoire a fourni une revue cumulative de toutes les données disponibles concernant les cas de pancréatite chez les patients traités par abatacept (données déposées en octobre 2020).

06.3 Données relatives aux études post-inscription sollicitées par la CT

6.3.1 Etude ReACTION : patients naïfs d'anti-TNF (2^{ème} ligne de traitement)

Afin de répondre à la demande de la Commission formulée dans son avis du 14/03/2012, le laboratoire a réalisé l'étude ReACTION, une étude d'impact et d'usage d'ORENCIA chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde et traités par ORENCIA (abatacept) en 1^{ère} ligne de traitement biologique en France.

6.3.1.1 Méthode

Références	Etude ReACTION (IM101-409) Impact and use of abatacept IV for rheumatoid arthritis in real life setting in patients with inadequate response to one or several conventional DMARDs including methotrexate in France: a database analysis based on the ACTION study
Type de l'étude	Etude post-inscription observationnelle, sur base de données, menée à partir de l'étude ACTION, une étude de cohorte prospective non interventionnelle, internationale et multicentrique.
Objectif de l'étude	Evaluer le pourcentage de maintien thérapeutique de l'abatacept IV à 2 ans et les raisons d'arrêt de traitement, en pratique clinique en France, chez des patients adultes atteints de PR en réponse inadéquate à un ou plusieurs DMARD conventionnels dont le MTX (soit en 1 ^{ère} ligne de traitement biologique).
Dates et durée de l'étude ACTION	Date du premier patient inclus : juin 2011 Date de l'analyse finale à 2 ans de suivi : 13 juillet 2016
Critères de sélection	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Hommes ou femmes de plus de 18 ans ; ▪ Patients ayant un diagnostic de PR active établie modérée à sévère ; ▪ Patients qui initient ou ont initié depuis moins de 3 mois, un traitement par abatacept IV en pratique clinique ; ▪ Patients pour lesquels des caractéristiques à l'inclusion sont disponibles ;

⁹ Pharmacovigilance Risk Assessment Committee

	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Patients ayant consenti à l'utilisation de leurs données de l'étude ACTION ; ▪ Patients n'ayant pas été inclus dans un essai clinique interventionnel dans la PR.
Schéma de l'étude	En France, l'étude ACTION a été proposée à tous les rhumatologues hospitaliers à plein temps ou temps partiel listés dans la base TVF ¹⁰ (environ 1050 rhumatologues listés en 2010). Une stratégie de recrutement en deux étapes a été mise en place, d'abord en sélectionnant de manière aléatoire les sites puis en extrayant systématiquement les patients des sites ayant accepté de participer. Les patients éligibles étaient inclus à l'initiation ou dans les 3 mois après initiation d'abatacept IV par un échantillon représentatif de rhumatologues dans chaque pays participant. Les patients étaient suivis soit jusqu'à 2 ans soit jusqu'à 6 mois après arrêt d'abatacept selon ce qui survint en premier. Sur la période de suivi, aucune visite à un temps pré-spécifié n'était obligatoire. Les évaluations des critères de jugement étaient effectuées selon la pratique clinique courante. Il a été estimé que les patients étaient évalués par le rhumatologue tous les \pm 3 mois. Des données de visites additionnelles disponibles étaient également collectées.
Critère de jugement principal	Proportion de patients ayant maintenu le traitement par abatacept à 24 mois après la prescription initiale et les raisons de l'arrêt du traitement
Critères de jugement secondaires	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Description de la population (démographie, antécédents médicaux dont risques cardiovasculaires et comorbidités, caractéristiques de la maladie, antécédents de traitements) ; ▪ Activité de la maladie (perception de la progression de la maladie selon le rhumatologue, évolution des scores DAS28¹¹, CDAI¹², HAQ-DI¹³, évaluation globale par le patient, de la douleur et de la satisfaction) ; ▪ Traitements concomitants à l'initiation incluant csDMARD et corticoïdes ; ▪ Modification de la dose et/ou du schéma d'administration de l'abatacept et/ou des traitements concomitants ; ▪ Utilisation des ressources de santé (hospitalisations, visites médicales, injections intra-articulaires) ; ▪ Tolérance.
Taille de l'échantillon	Dans ACTION, pour l'analyse descriptive du maintien thérapeutique (critère principal), la taille de l'échantillon a été déterminée selon la précision désirée des proportions observées. L'étude ACTION a démarré en juin 2011 et le recrutement d'au moins 80 rhumatologues était prévu. Sur la base de données épidémiologiques et de la dynamique des parts de marché de l'abatacept IV en 1 ^{ère} ligne de traitement biologique, le laboratoire a estimé que 480 à 600 patients avec une réponse inadéquate à un ou plusieurs csDMARD incluant le méthotrexate pourraient être traités par abatacept dans l'étude ACTION. Sur une période de 2 ans de recrutement, il a semblé réalisable que l'échantillon en France serait de 220 patients en réponse inadéquate à un ou plusieurs DMARD conventionnels dont le MTX. La précision d'un échantillon global de 220 patients en réponse inadéquate à un ou plusieurs DMARD conventionnels dont le MTX et traités par abatacept IV en France serait de \pm 4,0 à 7,0% pour un pourcentage observé de maintien entre 10 et 50%. L'étude ACTION a démarré en juin 2011 en France et le recrutement des rhumatologues et des patients était terminé au moment de la mise en place de l'étude ReACTION.
Méthode d'analyse	L'analyse principale a été réalisée quand tous les patients avaient été suivi au moins 2 ans ou jusqu'à 6 mois après l'arrêt de l'abatacept. <u>Population d'analyse</u> La population d'analyse correspondait à l'ensemble des patients inclus à l'exception des patients : <ul style="list-style-type: none"> - ne recevant pas l'abatacept en 1^{ère} ligne de traitement biologique, - avec des données manquantes concernant l'âge et le sexe, - n'ayant pas reçu l'abatacept ou avec une donnée manquante sur la date d'administration, - ayant participé à un essai clinique (ou donnée manquante), - ayant initié le traitement par abatacept plus de 127 jours avant l'inclusion, - pour lesquels l'exposition ne peut être calculée.

¹⁰ Traitement de visite médicale et fichiers médicaux

¹¹ *Disease Activity Score-28* : Le score DAS28 permet de mesurer l'activité de la maladie. Il comprend 4 variables (nombre d'articulations douloureuses sur 28 articulations, nombre d'articulations gonflées sur 28 articulations, évaluation globale de la maladie par le patient sur une échelle EVA, marqueurs de l'inflammation : VS ou CRP). Un score DAS28-CRP ou VS > 5,1 signifie une activité élevée de la maladie, DAS28-CRP ou VS \leq 3,2 indique une faible activité, un DAS28-CRP ou VS < 2,6 indique la rémission de la maladie.

¹² *Clinical Disease Activity*

¹³ HAQ-DI (*Health Assessment Questionnaire Disability Index*) : L'indice d'évaluation de la capacité fonctionnelle du questionnaire d'évaluation de santé évalue le niveau de capacité fonctionnelle motrice d'un patient à travers 20 questions représentatives de l'ensemble de l'activité fonctionnelle du patient au quotidien. Une augmentation de l'index HAQ-DI est associée à une détérioration de la capacité fonctionnelle alors qu'une diminution est associée à une amélioration de la capacité fonctionnelle.

	<p><u>Méthode d'analyse</u> Les analyses réalisées dans l'étude ReACTION étaient purement descriptives. Concernant les variables quantitatives, les analyses ont été réalisées à l'aide d'un modèle mixte à mesures répétées. Les pourcentages ont été calculés ainsi que leur intervalle de confiance à 95%. Pour les variables continues, l'effectif, l'écart type, la moyenne, la médiane et l'intervalle de confiance à 95 % ont été calculés. Le critère de délai jusqu'à événement a été analysé selon la méthode de Kaplan Meier. Les intervalles à 95% de l'estimation ont également été calculés. Des analyses en sous-groupes ont été réalisées notamment chez les patients perdus de vue n'ayant pas arrêté l'abatacept et chez les patients avec une information disponible sur le maintien du traitement (y compris les patients censurés à 2 ans car toujours sous traitement ou les patients ayant arrêté le traitement durant l'étude).</p> <p><u>Méthode de gestion du risque alpha</u> Sans objet</p> <p><u>Amendements au protocole</u> Aucun amendement au protocole n'a été réalisé.</p>
--	---

6.3.1.2 Résultats

► Caractéristiques des prescripteurs

En France, un total de 1 052 rhumatologues a été sollicité afin de participer à l'étude ACTION. Parmi ceux-ci 78 ont accepté de participer et 54 ont inclus au moins un patient dans l'étude ReACTION. Parmi ces 54 rhumatologues, 64 % étaient des hommes et 87,5 % d'entre eux exerçaient à l'hôpital uniquement (8,3 % exerçaient à l'hôpital et en ville et 4,2 % uniquement en ville). La répartition géographique semblait respectée avec néanmoins une majorité de participant en Aquitaine-Limousin-Poitou Charente (15,2 %), en Bourgogne-Franche-Comté (13,0 %) en Ile de France (10,9 %), Languedoc Roussillon-Midi-Pyrénées (10,9 %) et Auvergne-Rhône-Alpes (10,9 %). Les régions Bretagne (2,2 %), Alsace-Champagne Ardenne-Lorraine (4,3 %), centre Val de Loire (4,3 %) et Pays de la Loire (4,3 %) étaient les moins représentées.

En comparaison avec les prescripteurs ayant refusé de participer, il y avait une majorité de femmes (56,5 %), la répartition géographique était sensiblement identique avec néanmoins plus de prescripteurs d'Ile de France (31,6 %). Il semblait y avoir une différence sur le mode d'exercice avec 52,5 % exerçant uniquement à l'hôpital, 38,2 % ayant un mode d'exercice mixte et 9,4 % exerçant uniquement en ville.

► Effectif et caractéristiques des patients

Au total, 551 patients étaient éligibles à l'étude ACTION dont 153 patients français. Parmi les patients français, 145 (95 %) ont été inclus dans la population d'analyse de l'efficacité (ainsi que 382/398 patients [96 %] dans les autres pays participants à l'étude ACTION) et 144 (94 %) ont terminé les 674 jours de suivi. Parmi les 9 patients n'ayant pas terminé le suivi, on note 1 décès, 1 cancer du sein, 4 perdus de vue et 3 raisons inconnues.

Parmi les 153 patients français de l'étude ReACTION, 91 (59,5 %) ont été traités en conformité avec le RCP et 62 (40,5 %) ont eu une prescription non conforme en raison de l'absence de traitement préalable par MTX (n = 9 ; 6,0 %), de l'absence d'association au MTX à l'initiation de l'abatacept (n = 45 ; 29,4 %), et d'une dose d'abatacept indépendante du poids (n = 17 ; 11,2 %). A noter que le taux de conformité de la prescription au RCP était de 53,3 % dans les autres pays de l'étude ACTION.

Tableau 2. Caractéristiques des patients (étude ReACTION)

Caractéristiques	Prescription conforme au RCP (n = 91)	Prescription non conforme au RCP (n = 62)	Total (N = 153)
Age - années			
Moyen	61,2	62,4	61,7
Médian	63,0	62,0	62,0
Sexe – n (%)			

Féminin	63 (69,2)	46 (74,2)	109 (71,2)
Masculin	28 (30,8)	16 (25,8)	44 (28,8)
IMC (%)			
< 25 kg/m ²	48,4	45,9	47,4
25 - < 30 kg/m ²	35,2	24,6	30,9
30 - < 35 kg/m ²	12,1	11,5	11,8
≥ 35 kg/m ²	4,4	18,0	9,9
Délai depuis le diagnostic - années			
Moyenne	9,5	9,2	9,4
Médiane	6,0	4,0	5,0
Classification de la PR (%)			
Arthrite ≥ 3 articulations et modif. radio. ou FR +	85,7	80,6	83,7
Arthrite ≥ 3 articulations sans modif. radio. ni FR +	7,7	12,9	9,8
Arthrite symétrique et FR +	4,4	1,6	3,3
Arthrite des articulations de la main et FR +	2,2	3,2	2,6
Autre	0	1,6	0,7
Statut fonctionnel ACR (%)			
Classe I	18,8	14,3	17,0
Classe II	38,8	39,3	39,0
Classe III	32,9	33,9	33,3
Classe IV	9,4	12,5	10,6
Nombre de traitement antérieurs (%)			
0	0	6,5	2,6
1	34,1	22,6	29,4
2	27,5	24,2	26,1
3	28,6	25,8	27,5
4	8,8	17,7	12,4
5	1,1	3,2	2,0
Type de traitement antérieurs (%)			
Corticoïdes	83,5	80,6	
Méthotrexate	100,0	82,3	
Autres csDMARD	51,6	74,2	
Principales comorbidités (%)			
Désordres endocriniens	17 %	8 %	
Désordres métaboliques	31 %	39 %	
Désordres respiratoires	12 %	19 %	
Tabagisme	18 %	21 %	
Désordres vasculaires	40 %	45 %	
Activité de la maladie			
TJC - médiane	6,0	6,0	6,0
SJC - médiane	4,0	4,0	4,0
Erosions radiographiques - %	67,8	57,9	63,9
Score DAS28 - %			
< 2,6	5,7	1,8	4,2
> 2,6 - ≤ 3,2	6,9	5,4	6,3
> 3,2 - ≤ 5,1	47,1	50,0	48,3
> 5,1	40,2	42,9	41,3
CDAI			
2,8 - ≤ 10	7,4	8,0	7,6
> 10 - ≤ 22	43,2	38,0	41,2
> 22	49,4	54,0	51,1
Facteur rhumatoïde positif	79,5	81,1	80,1
Anticorps anti-CCP positif	81,2	78,6	80,1

► Critère de jugement principal : proportion de maintien sous abatacept à 24 mois

Au total, à la date de l'analyse, 77 patients avaient arrêté le traitement, 46 patients traités conformément au RCP et 31 dont la prescription était non conforme. Dans le groupe de patients traités conformément au RCP, les principales raisons d'arrêt du traitement étaient le manque d'efficacité (43,5 %), une interruption de traitement prolongée sans raison (28,3 %) et la tolérance (10,9 %).

A 24 mois, le pourcentage de maintien sous abatacept a été de 48,1 % (IC_{95%} [39,8 ; 56,0]). A noter que ce taux de maintien a été similaire entre les sous-groupes de patients traités conformément au RCP ou non.

Des analyses de sensibilité ont été réalisées et suggèrent des pourcentages de maintien similaires en considérant les censures avant 674 jours comme des arrêts de traitement. Une autre analyse de sensibilité, qui n'a pas considéré les interruptions de traitement de moins de 84 jours pour la voie IV et de moins de 30 jours pour la voie SC comme des arrêts de traitement, suggère un pourcentage de maintien à 24 mois de 67,2 % (IC_{95%} [59,0 ; 74,2]).

► Critères de jugement secondaires

➤ Activité de la maladie

Concernant l'évolution du score DAS28, 40,2 % des patients traités conformément au RCP et 42,9 % des patients avec une prescription non conforme au RCP présentaient un DAS28 élevé (> 5,1) à l'inclusion. A 3 mois, ce pourcentage a diminué à 4 % et 18 %, respectivement. Inversement, à 21 mois, le pourcentage de patients en rémission (DAS 28 < 2,6) a augmenté à 66 % et à 50 % (respectivement de 5,7 et 1,8 % à l'inclusion).

L'amélioration moyenne du score CDAI sur une échelle de 100 points (n = 177 patients) a été de 9,6 points à 3 mois, 13,1 points à 12 mois et 14,3 points à 24 mois. Il ne semblait pas y avoir de différence entre les sous-groupes de patients traités conformément au RCP ou non. Pour rappel, une réponse d'au moins 6,7 points est considérée comme modérée et une réponse d'au moins 13,9 points est considérée comme majeure.

L'évolution de la moyenne du score fonctionnel HAQ-DI sur une échelle de 3 points (n = 120 patients) a montré une diminution du score de 0,28 point à 3 mois, de 0,34 point à 12 mois et de 0,38 point à 24 mois signifiant une amélioration des capacités fonctionnelles. Cette évolution semblait être retrouvée dans les deux sous-groupes. Pour rappel un changement d'au moins 0,3 point est considéré comme une réponse fonctionnelle.

L'évolution de la moyenne de l'évaluation globale par le patient de l'activité de la maladie (PGA) sur une échelle de 100 points (n = 132 patients) a montré une diminution de 17,1 points à 3 mois, 22,2 points à 12 mois et 26,2 points à 24 mois. L'évolution de la moyenne de l'évaluation visuelle de la douleur par le patient (EGP) sur une échelle de 100 points (n = 126) a montré une diminution du score de 20,2 points à 3 mois, 23,2 points à 12 mois et de 23,5 points à 24 mois. Il ne semblait pas y avoir de différence entre les sous-groupes de patients traités conformément au RCP ou non.

➤ Utilisation de l'abatacept et des traitements concomitants

Au total, 74,3 % des patients de l'étude ReACTION ont reçu une dose IV d'abatacept de 750 mg et 21,7 % une dose de 500 mg par lors du premier jour de traitement.

La proportion de patient étant passé de la voie IV à la voie SC a été de 0,7 % (IC_{95%} [0,1 – 4,9]) à 6 mois et de 14,1 % (IC_{95%} [8,3 – 23,2]) à 24 mois.

Aucune information n'est disponible sur les modifications de doses, de schéma d'administration et les interruptions du traitement avec l'abatacept.

Concernant les traitements concomitants, 85 % des patients avaient un traitement de fond concomitant (csDMARD) associé à l'abatacept à l'initiation du traitement dont 65,4% avait du MTX seul, 5,2% avait du MTX + un autre csDMARD et 14,4% avait un autre csDMARD que le MTX en traitement concomitant.

Dans le groupe de patients traités conformément à l'AMM, le méthotrexate est resté associé à l'abatacept chez plus de 85 % des patients et la dose était stable au cours du temps (médiane de 15 mg/semaine). Au total, environ 67,3 % des patients avaient des corticoïdes prescrits concomitamment à l'initiation. Dans les deux sous-groupes, le pourcentage de patients arrêtant les corticoïdes a augmenté au cours du temps (12 % à 6 mois et 46 % à 2 ans pour le groupe de patients traités conformément à l'AMM)

➤ Utilisation des ressources de santé

Ces analyses ont été réalisées sur un faible nombre de patients. Les résultats doivent être interprétés avec précaution.

Les pourcentages de patients avec au moins une visite médicale intermédiaire ou une hospitalisation de l'inclusion au 12^{ème} mois étaient respectivement de 57,8 % et de 13,5 %.

Dans le groupe de patients traités conformément à l'AMM, le nombre moyen cumulé de visites chez le rhumatologue et le médecin généraliste pendant l'étude étaient à 12 mois de 3,5 et 2,9 et à 24 mois de 4,4 et 2,5 respectivement.

Le nombre de patients ayant reçu des injections intra-articulaires n'est pas connu.

➤ **Tolérance**

Aucune donnée n'était disponible concernant la tolérance de l'abatacept chez les patients français de l'étude ReACTION.

6.3.2 Registre ORA : patients en échec d'au moins un anti-TNF (à partir de la 3^{ème} ligne de traitement)

Afin de répondre à la demande de la Commission formulée dans son avis du 18/07/2007, le laboratoire a mis en place l'étude ORA, menée par la Société Française de Rhumatologie (SFR), afin d'évaluer l'utilisation d'ORENCIA (abatacept) chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde et ayant précédemment reçu un traitement de fond biologique (3^{ème} ligne et plus)

6.3.2.1 Méthode

Référence	Registre ORA (Polyarthrite Rhumatoïde et abatacept). <i>Etude menée par la Société Française de Rhumatologie (SFR)</i>
Type de l'étude	Etude observationnelle, prospective, nationale (France), multicentrique, menée chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde (PR) traités par ORENCIA (abatacept) par voie IV.
Objectifs principaux de l'étude	Evaluer le taux de maintien, la tolérance et l'efficacité de l'abatacept en conditions réelles d'utilisation en France chez les patients atteints de PR.
Date et durée de l'étude	Début du recrutement : 08 juin 2007 Fin du recrutement : 14 octobre 2010 Date de dernière visite de suivi du patient : 31 mai 2018 Durée totale de suivi par patient : 5 ans
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Patients adultes atteints de PR (répondant aux critères de l'<i>American College of Rheumatology</i> (ACR)) - Patients initiant un traitement par abatacept en dehors d'un essai clinique
Principaux critères de non-inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Patients participant à un essai thérapeutique
Schéma de l'étude	Tous les médecins et centres susceptibles de prendre en charge des patients atteints de PR en France ont été sollicités. Les méthodes de recherche des médecins et de leur sollicitation ne sont pas connues. Les patients ont été inclus à partir de l'initiation du traitement par abatacept puis suivis pendant 5 ans, quelles que soient les modifications de traitement ultérieures. Après l'initiation du traitement, les médecins décidaient de la fréquence de suivi de ces patients. Il était conseillé que les patients soient revus environ 1 mois après la première perfusion, à 3 mois, à 6 mois, puis tous les 6 mois pendant 5 ans, ou plus tôt, en cas de rechute. Au cours des visites, le médecin investigateur consignait certains renseignements médicaux cliniques et biologiques nécessaires au traitement et au suivi des patients traités par abatacept. Le recueil des données a été effectué par le médecin grâce à un cahier d'observation électronique (e-CRF).
Traitements étudiés	L'abatacept (ORENCIA) était administré par voie IV au sein des structures hospitalières. La dose, les modalités et la fréquence d'administration ainsi que les traitements concomitants étaient déterminés selon la pratique des centres.
Critères de jugement	<ul style="list-style-type: none"> - Caractéristiques des patients et de la maladie - Maintenance thérapeutique à 5 ans, définie comme le pourcentage de patients toujours sous traitement à la fin du suivi - Modalités d'utilisation de l'abatacept (nombre de perfusions, traitements concomitants et proportion de patients traités par csDMARD et/ou corticoïdes etc.) - Activité de la maladie (DAS28-CRP, VS et CRP) à 5 ans - Tolérance

Taille de l'échantillon	S'agissant d'un recueil prospectif visant à se rapprocher de l'exhaustivité, aucun calcul du nombre de sujets nécessaires n'a été réalisé.
Méthode d'analyse des résultats	<p><u>Dates d'analyses</u> L'analyse a été menée après que tous les patients aient été suivis au moins 5 ans. Aucune analyse intermédiaire n'a été prévue.</p> <p><u>Population d'analyse :</u> La population d'analyse était définie comme l'ensemble des patients respectant les critères d'inclusion et de non-inclusion et ayant au moins une visite de suivi. Les patients toujours sous traitement à la fin du suivi étaient censurés à la date de dernière visite ou à 5 ans. Les patients ayant arrêté le traitement avant 5 ans ont été censurés à la date de la dernière perfusion + 1 mois.</p> <p><u>Méthode d'analyse</u> Les variables qualitatives ont été décrites par leur effectif, pourcentage et données manquantes par modalité de réponse, et les variables quantitatives par leur effectif, moyenne, écart-type. Les variables quantitatives à comportement asymétrique, ont été présentées avec leur médiane et l'intervalle de confiance à 95 %. Les taux de maintien thérapeutique ont été calculés à l'aide d'une méthode de Kaplan-Meier et ont été présentés avec leur intervalle de confiance à 95%.</p> <p>Aucune hypothèse statistique n'a été réalisée a priori, les données rapportées sont purement descriptives.</p> <p><u>Méthode de gestion du risque alpha</u> Sans objet</p> <p><u>Amendements au protocole</u> Le nombre et la nature des amendements au protocole ne sont pas connus.</p>

6.3.2.2 Résultats

► Effectif et suivi

Le nombre de médecins sollicités et ayant accepté de participer à l'étude ORA n'est pas connu, de même que leurs caractéristiques.

Au total, 1 027 patients ont été inclus dans l'étude ORA parmi lesquels 976 (95,0 %) ont été analysés car répondant aux critères de sélection et disposant d'au moins une visite de suivi (population d'analyse). Parmi les 976 patients analysés, 772 (75,2 %) étaient encore dans l'étude à la fin du suivi (5 ans + 3 mois) et 204 (20,9 %) sont sortis de l'étude, principalement pour cause de décès (46,0 %). La médiane de suivi des patients dans cette étude était de 85,3 mois (IC_{95%} [74,3 ; 88,5]).

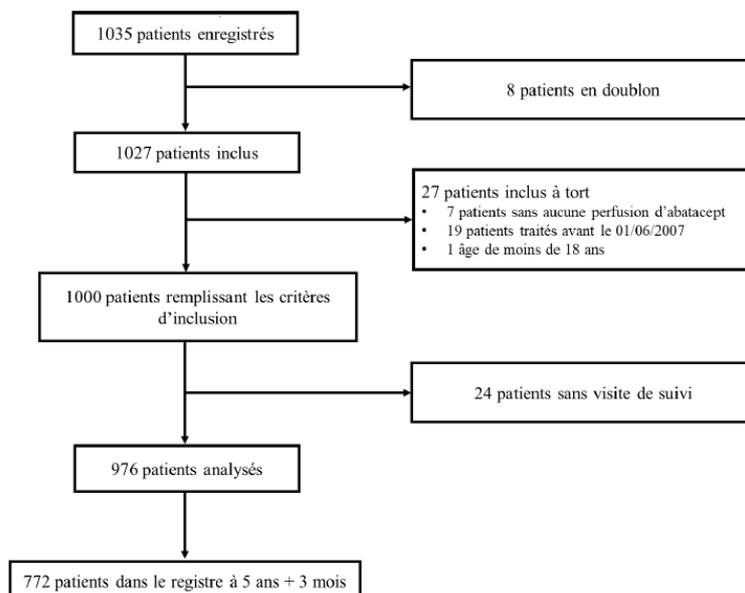


Figure 1. Diagramme de flux des patients (registre ORA)

► Caractéristiques des patients

Les caractéristiques démographiques et cliniques des patients sont décrites dans le tableau 3 ci-dessous. A noter que l'on ne dispose pas d'information concernant le pourcentage de patients naïfs de MTX et de bDMARD, de même que la nature des csDMARD et bDMARD reçus.

Tableau 3. Caractéristiques des patients (registre ORA ; population d'analyse)

Caractéristiques	Population d'analyse (n = 976)
Age - années	
Moyen (ET)	58,0 (14,0)
Médian (min-max)	59,0 [18,0 ; 87,0]
Sexe – n (%)	
Féminin	771 (79,0)
Masculin	205 (21,0)
Délai depuis le diagnostic - années	
Moyenne (ET)	14,0 (10,0)
Médiane (min-max)	12,0 [0 ; 48]
Caractéristiques de la PR (%)	
FR +	659 (74,6)
Anticorps anti-CCP +	603 (72,2)
Antécédents et comorbidités (%)	
Antécédents de cancer	58 (6,0%)
Pathologie respiratoire	215 (22,3%)
Pathologie cardiovasculaire	206 (21,4%)
Pathologie rénale	59 (6,1%)
Diabète	110 (11,8%)
Prothèse	353 (37,4%)
Infection sévère ou récurrente	344 (35,5%)
Pathologie hépatique	62 (6,4%)
Tabac	98 (10,2%)
Activité de la maladie	
NAD moyen (ET) - n	10,0 (8,0)
NAG moyen (ET) - n	6,0 (5,0)
Score DAS28-VS moyen (ET)	5,3 (1,3)
CRP moyenne (mg/l)	25,4 (33,5)
VS moyenne (mm)	35,5 (27,9)
Traitements de fond antérieurs (DMARD)	
Nombre moyen total (ET) – n	5,0 (2,0)
Nombre csDMARD moyen (ET) – n	3,0 (1,0)
Nombre bDMARD moyen (ET) – n	2,0 (1,0)
Nombre anti-TNF moyen (ET) – n	2,0 (1,0)
Nombre de patients précédemment traités par corticoïdes - n (%)	812 (83,9)

csDMARD : traitements de fond conventionnels ; bDMARD : traitement de fond biologiques ; NAG : nombre d'articulations gonflées ; NAD : nombre d'articulations douloureuses ; VS : vitesse de sédimentation ; ET : écart type ; FR : facteur rhumatoïde ; CCP : peptide cyclique citrulliné ; PR : polyarthrite rhumatoïde ; CRP : C-réactive protéine

► Modalités d'utilisation

Parmi les 976 patients de la population d'analyse ayant eu au moins une perfusion d'abatacept, l'information concernant le nombre de perfusion était disponible pour 936 d'entre eux. Parmi ceux-ci le nombre moyen de perfusion d'abatacept était de 26,2 avec une médiane de 16,0 perfusions (min – max : 1 – 77).

L'information sur les traitements concomitants était disponible uniquement à la fin du suivi et pour seulement 527 patients parmi les 976. Chez ces patients :

- Le pourcentage de patient traités concomitamment par csDMARD était de 56,4 % dont 41,6 % par méthotrexate et 8,3 % par léflunomide.
- Le pourcentage de patients traités concomitamment par corticoïdes était de 48,6 % (dose moyenne de 7,3 mg/jour)

► Maintien thérapeutique

Dans la population d'analyse (n = 976), le pourcentage de maintien thérapeutique sous abatacept a été de 59,8 % (IC_{95%} [56,8 ; 63,0]) à 1 an, 40,6 % (IC_{95%} [37,6 ; 43,9]) à 2 ans, et de 23,1 % (IC_{95%} [20,5 ; 25,9]) à 5 ans de suivi.

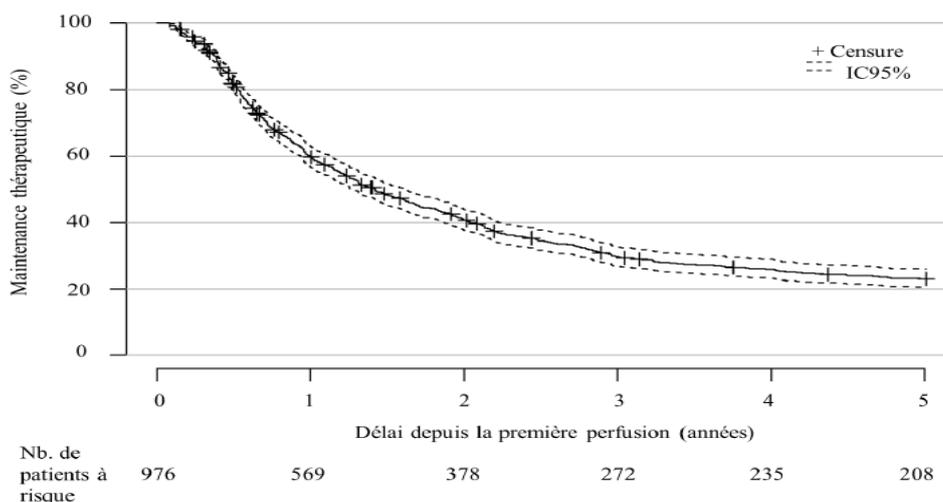


Figure 2. Courbe de Kaplan Meier du pourcentage de maintien sous abatacept (registre ORA ; population d'analyse)

► Activité de la maladie

A la fin du suivi (5 ans + 3 mois), le score DAS28-VS était disponible pour uniquement 342 patients sur les 772 patients encore suivis (44,3 %). Le score DAS28-VS moyen était de 3,4 points \pm 1,5 (min – max : 2,4 – 4,3) reflétant une maladie modérée. Pour rappel, à l'inclusion, le score DAS28-VS moyen était de 5,4 points.

La VS et la CRP étaient disponibles chez 46,8 % (n = 361) et 48,4 % (n = 374) des patients avec une médiane de 13,0 mm et de 4,4 mg/L respectivement. Pour rappel, à l'inclusion, la VS et la CRP moyennes étaient de 35,5 mm et de 25,4 mg/L.

► Tolérance

Au total, parmi les 976 patients analysés, 912 (93,4 %) ont présenté au moins un événement indésirable (EI), 589 (60,3 %) au moins un événement indésirable grave (EIG) et 282 (28,9 %) au moins un événement indésirable d'intérêt particulier.

Les événements indésirables liés à la perfusion (n = 273) ont été rapporté chez 120 patients (12,3 %) dont 8 ont été considérés comme graves concernant 8 patients (0,8 %).

Les EIG les plus fréquents étaient les infections sévères (18,7 % des EIG). Les événements d'intérêt particulier graves les plus rapportés étaient les infections sévères (74,5 % des EI d'intérêt particulier), les cancers (15,9 %) et les accidents thromboemboliques (7,8 %). Parmi ceux-ci, 23 (6,8 %) ont conduit au décès. A noter qu'aucun cas de décès liés à un EI lié à la perfusion n'a été rapporté.

06.4 Autres données d'utilisation

Pour rappel, l'étude ASCORE a été mise en place à l'initiative du laboratoire suite à la mise à disposition de la formulation sous-cutanée (SC) d'ORENCIA (abatacept).

► Méthode

L'étude ASCORE est une étude de cohorte observationnelle multicentrique, européenne, évaluant l'utilisation de l'abatacept SC en pratique clinique chez des patients atteints de PR. Les objectifs

principaux de l'étude étaient de décrire le pourcentage de maintien sous abatacept SC à 2 ans, décrire les modalités d'utilisation (posologie, traitements concomitants etc.), décrire les caractéristiques des patients traités et d'évaluer l'impact de ce traitement sur la qualité de vie ainsi qu'en termes de tolérance.

Les inclusions ont débuté en mars 2013 et se sont poursuivies jusqu'en décembre 2016. Les patients ont été suivis au moins 24 mois avec des visites de suivi tous les 3 mois. L'extraction des données a été réalisée en novembre 2019. L'étude a été réalisée dans 568 centres dans 10 pays (dont 156 centres en France).

Tous les patients adultes atteints de PR active modérée à sévère initiant un traitement par abatacept SC et naïfs de traitement par abatacept IV pouvaient être inclus dans l'étude. Les patients ont été classés en 2 cohortes, les patients naïfs de bDMARD (cohorte 1) et les patients en échec à au moins un bDMARD (cohorte 2). Les patients étaient traités par abatacept SC, en stylo ou en seringue préremplis, selon la pratique clinique du centre. Ils pouvaient recevoir ou non un bolus d'abatacept IV à l'initiation.

Les analyses ont été menées sur la population de patients ayant reçu au moins une fois le traitement et pour lesquels aucune donnée concernant l'âge et le sexe n'était manquante. Les analyses étaient descriptives, aucune hypothèse n'a été formulée a priori.

► Résultats

- Effectif

Au total, 2 956 patients ont été inclus dans l'étude ASCORE dont 2 892 (97,8 %) ont été analysés (population d'analyse). Parmi ceux-ci :

- 1198 patients (40,5 %) étaient naïfs de bDMARD (cohorte 1) ;
- 1 694 patients (57,3 %) étaient en échec à au moins un bDMARD (cohorte 2).

A la date d'analyse, 1 515 patients (51,2 %) avaient arrêté le traitement, principalement en raison d'une efficacité insuffisante (n = 643 ; 44,1 %) ou d'une intolérance (n = 304 ; 20,8 %). Ces proportions étaient similaires entre les deux cohortes.

- Caractéristiques à l'inclusion

Concernant les caractéristiques des patients, il s'agissait majoritairement des femmes (78,6 %), avec un âge médian de 58,0 ans. Le statut fonctionnel ACR était de 3 chez 36,0 % d'entre eux et de 2 chez 35,3 %. Les principales comorbidités étaient les affections vasculaires (35,1 %) ainsi que les affections du métabolisme et de la nutrition (26,2 %).

Concernant les caractéristiques de la maladie, comme attendu la maladie était plus ancienne chez les patients de la cohorte 2 (11,0 ans en médiane) que chez ceux de la cohorte 1 (5,0 ans en médiane). Le score DAS28 médian était de 4,7 points (min – max : 1,2 – 8,2) et le score CDAI médian de 24,5 points (min – max : 0,5 – 68,5).

Concernant les traitements précédemment reçus, 86,1 % des patients avaient précédemment été traités par méthotrexate (90,7 % dans la cohorte 1 et 82,9 % dans la cohorte 2) et 78,0 % par corticoïdes. Au total, seuls 5,4 % des patients n'avaient pas été traités par csDMARD et le nombre médian de csDMARD précédemment reçus était de 2 (min- max : 2 – 5). Enfin dans la cohorte 2, 1 580 (93,3 %) des patients avaient précédemment reçu un anti-TNF, dont 1 050 (62,0 %) un anti-TNF seul et 530 (31,3 %) par un anti-TNF et un autre bDMARD. Le nombre médian de bDMARD précédemment reçu était de 2,0 (min – max : 1 ; 8).

- Modalités d'utilisation

Concernant les modalités de prescription, seuls 7,5 % avaient utilisé de l'abatacept IV en dose de charge à l'initiation du traitement. Lors de l'inclusion, seuls 67,6 % des patients recevaient l'abatacept SC conformément à l'AMM c'est-à-dire en association au méthotrexate (dose journalière médiane de 2,14 mg), et 65,5 % recevaient l'abatacept SC en association à un corticoïde (dose journalière médiane de 5,00 mg).

- **Maintien thérapeutique**

Le pourcentage de maintien thérapeutique par abatacept SC était de 47,3 % (IC_{95%} [45,4 ; 49,2] à 24 mois. Ce pourcentage était de 51,7 % (IC_{95%} [48,8 ; 54,7]) chez les patients de la cohorte 1 et de 44,2 % (IC_{95%} [41,7 ; 46,7]) chez les patients de la cohorte 2. La durée médiane de traitement était de 766 jours dans la cohorte 1 et de 580 jours dans la cohorte 2.

- **Efficacité**

A 12 mois, le score DAS28-CRP médian était de 2,8 et de 2,5 à 24 mois (5,4 à l'inclusion). La proportion de patients avec un score DAS28 reflétant une faible activité de la maladie ($\leq 3,2$) était de 61,8 % à 12 mois et de 71,9 % à 24 mois (10,3 % à l'inclusion).

Le score médian CDAI était de 8,0 à 12 mois et de 6,0 à 24 mois (24,5 à l'inclusion).

- **Tolérance**

Au moins un événement indésirable (EI) a été rapporté chez 53,4 % des patients de la cohorte 1, 53,7% des patients avec 1 bDMARD précédent et 56,5% des patients avec 2 traitements précédents ou plus. Respectivement, 16,6 %, 16,4 % et 16,3 % des patients de chaque groupe ont rapporté des événements indésirables graves (EIG), dont les plus fréquents appartenaient aux SOC des troubles généraux et anomalies au site d'administration (4,3 %), des infections et infestations (3,7 %) ainsi que des affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif (3,3 %).

06.5 Résumé & discussion

La réévaluation de la spécialité ORENCIA (abatacept) fait suite au dépôt des résultats finaux des études post-inscription (EPI) ReACTION et ORA demandées par la Commission de la Transparence dans ses avis du 18/07/2007 et du 14/03/2012 chez les patients français atteints de polyarthrite rhumatoïde (PR) active et initiant un traitement par abatacept IV.

De plus, le laboratoire a déposé les résultats de l'étude ASCORE, menée à son initiative, chez les patients atteints de PR et initiant un traitement par abatacept SC.

► Etude ReACTION : patients naïfs d'anti-TNF (2^{ème} ligne de traitement)

L'étude Re-ACTON a été mise en place par le laboratoire suite à la demande d'étude post-inscription de la CT formulée dans son avis du 14 mars 2012 concernant les patients atteints de PR active précédemment traités par csDMARD et naïfs de traitement par bDMARD (soit en 2^{ème} ligne de traitement).

L'étude ReACTION est une étude post-inscription observationnelle, sur base de données, menée à partir de l'étude ACTION, une étude de cohorte prospective non interventionnelle, internationale et multicentrique. L'objectif principal de l'étude ReACTION était d'évaluer le pourcentage de maintien thérapeutique de l'abatacept IV à 2 ans et les raisons d'arrêt de traitement, en pratique clinique en France, chez des patients adultes atteints de PR en réponse inadéquate à un ou plusieurs DMARD conventionnels dont le MTX (soit en 1^{ère} ligne de traitement biologique).

Au total, 551 patients étaient éligibles à l'étude ACTION dont 153 patients français. Parmi les patients français, 145 (95 %) ont été inclus dans la population d'analyse de l'efficacité de l'étude ReACTION, inclus par 54 rhumatologues.

Les patients étaient en majorité des femmes (71,2 %), d'âge moyen 61,7 ans. En moyenne le diagnostic était posé depuis 9,4 ans. Selon la classification ACR, 39,0 et 33,3 % des patients étaient atteints de PR classe II et III respectivement. Pour 89,6 % des patients le score DAS28 était $> 3,2$ et pour 41,3 % il était $> 5,1$.

Au total, 91 patients (59,5 %) ont été traités en conformité avec le RCP et 62 (40,5 %) ont eu une prescription non conforme en raison de l'absence de traitement préalable par MTX (n = 9 ; 6,0 %), de l'absence d'association au MTX à l'initiation de l'abatacept (n = 45 ; 29,4 %), et d'une dose d'abatacept indépendante du poids (n = 17 ; 11,2 %). Le nombre moyen de traitement antérieur n'est pas connu. Dans le groupe traité conformément à l'AMM 100,0 % avaient reçu du MTX et 51,6 % un autre csDMARD. Dans le groupe traité non conformément à l'AMM, ces pourcentages étaient de 82,3 et 74,2 %.

A 24 mois, le pourcentage de maintien sous abatacept était de 48,1 % (IC_{95%} [39,8 – 56,0]). Il était similaire entre les sous-groupes de patients traités conformément au RCP ou non. L'amélioration du score CDAI sur une échelle de 100 points était de 14,3 points en moyenne à 24 mois. L'évolution du score fonctionnel HAQ-DI sur une échelle de 3 points a montré une diminution du score de 0,38 points à 24 mois. Concernant les modalités d'utilisation, 85 % des patients avaient un traitement de fond concomitant (DMARD) associé à l'abatacept. Dans le groupe des patients traités non conformément à l'AMM, 27,4 % avaient du MTX comme traitement concomitant et 35,5 % avaient un autre csDMARD associé à l'abatacept.

Aucune donnée n'était disponible concernant la tolérance de l'abatacept chez les patients français de l'étude ReACTION.

► Etude ORA : patients en échec d'au moins un anti-TNF (à partir de la 3^{ème} ligne de traitement)

L'étude ORA a été mise en place et réalisée par la SFR avec le soutien du laboratoire suite à la demande d'étude post-inscription de la CT formulée dans son avis du 18 juillet 2007 concernant les patients atteints de PR active précédemment traités par bDMARD (soit en 3^{ème} ligne de traitement et plus).

Il s'agit d'une étude observationnelle, prospective, multicentrique, menée dont les objectifs principaux étaient d'évaluer le pourcentage de maintien, la tolérance et l'efficacité de l'abatacept en conditions réelles d'utilisation en France chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde (PR) et traités par ORENCIA (abatacept) par voie IV.

Les données fournies concernant l'étude ORA sont très parcellaires et de nombreuses données sont manquantes.

Au total, 1027 patients ont été inclus dans l'étude ORA parmi lesquels 976 (95,0 %) ont été analysés et 772 (75,2 %) étaient encore dans l'étude à la fin du suivi (5 ans + 3 mois). La médiane de suivi des patients dans cette étude était de 85,3 mois (IC_{95%} [74,3 ; 88,5]).

Les caractéristiques des patients inclus montrent qu'il s'agissait principalement de femmes (79 %), d'âge médian 59,0 ans (min ; max [18,0 ; 87,0]) et avec un diagnostic de PR depuis en médiane 12 ans (min ; max [0 ; 48]). Le score DAS28-VS moyen à l'inclusion était de 5,3. Au total, le nombre de csDMARD, bDMARD et anti-TNF antérieurs étaient de 3, 2 et 2 respectivement. On ne dispose pas d'information concernant le pourcentage de patients naïfs de bDMARD de même que la nature des csDMARD et bDMARD reçus.

Lors de l'analyse à 5 ans, le pourcentage de patient traités concomitamment par csDMARD dans l'étude était de 56,4 % dont 41,6 % par méthotrexate conformément à l'AMM. Ce pourcentage à l'inclusion n'est pas connu. Dans la population d'analyse (n = 976), le pourcentage de maintien thérapeutique par abatacept était de 59,8 % (IC_{95%} [56,8 ; 63,0]) à 1 an, 40,6 % (IC_{95%} [37,6 ; 43,9]) à 2 ans, et de 23,1 % (IC_{95%} [20,5 ; 25,9]) à 5 ans. A la fin du suivi (5 ans + 3 mois), le score DAS28-VS était disponible pour uniquement 342 patients des 772 patients encore suivis (44,3 %). Le score DAS28-VS moyen était de 3,4 points ± 1,5 (min – max : 2,4 – 4,3).

Les données de tolérance montrent que les événements indésirables liés à la perfusion ont concerné 120 patients (12,3 %). Les EIG les plus fréquents étaient les infections sévères (18,7 % des EIG).

► Etude ASCORE

L'étude ASCORE est une étude de cohorte observationnelle multicentrique, européenne, évaluant l'utilisation de l'abatacept SC en pratique clinique chez des patients atteints de PR. Les objectifs principaux de l'étude étaient de décrire le taux de maintien de l'abatacept SC à 2 ans, de décrire les modalités d'utilisation (posologie, traitements concomitants etc.), décrire les caractéristiques des patients traités et d'évaluer l'impact de ce traitement sur la qualité de vie et en termes de tolérance

Au total, 2 956 patients ont été inclus dans l'étude ASCORE dont 2 892 (97,8 %) ont été analysés, dont 1 198 patients (40,5 %) étaient naïfs de bDMARD (cohorte 1) et 1 694 patients (57,3 %) étaient en échec à au moins un bDMARD (cohorte 2)

Il s'agissait majoritairement des femmes (78,6 %), avec un âge médian de 58,0 ans. Le score DAS28 médian à l'inclusion était de 4,7 points (min – max : 1,2 – 8,2) et le score CDAI médian de 24,5 points (min – max : 0,5 – 68,5). Au total, 86,1 % des patients avaient été précédemment traités par méthotrexate (90,7 % dans la cohorte 1 et 82,9 % dans la cohorte 2) et seuls 5,4 % des patients n'avaient pas été traités par csDMARD. Dans la cohorte 2, 1 580 (93,3 %) des patients avaient précédemment reçu un anti-TNF

Le nombre médian de bDMARD précédemment reçu était de 2,0 (min – max : 1 ; 8). Lors de l'inclusion, seuls 67,6 % des patients recevaient l'abatacept SC en association avec le méthotrexate. A noter également de façon surprenante que 197 patients (6,8 %), 4,3 % dans la cohorte 1 et 8,6 % dans la cohorte 2, étaient traités de façon concomitante par un autre bDMARD.

Le taux de maintien thérapeutique par abatacept SC était de 47,3 % (IC_{95%} [45,4 ; 49,2] à 24 mois. Ce taux était de 51,7 % (IC_{95%} [48,8 ; 54,7]) chez les patients de la cohorte 1 et de 44,2 % (IC_{95%} [41,7 ; 46,7]) chez les patients de la cohorte 2. Le score DAS28-CRP médian était de 2,5 à 24 mois. Le score médian CDAI était de 6,0 à 24 mois.

Les événements indésirables graves (EIG) les plus fréquents ont été des troubles généraux et des anomalies au site d'administration (4,3 %), des infections et infestations (3,7 %).

Discussion

Les résultats finaux des EPI soumis par le laboratoire ne répondent que partiellement aux demandes de la Commission de la transparence formulées dans ses avis du 18/07/2007 et du 14/03/2012.

Le pourcentage de maintien à 2 ans est faible, mais comparable aux autres biothérapies. Il est de plus influencé par de nombreux facteurs, l'efficacité et la tolérance mais également l'évolution des thérapeutiques disponibles et le choix du patient. Les résultats suggèrent un maintien de l'efficacité à long terme. Les données de tolérance sont parcellaires mais suggèrent un profil de tolérance en ligne avec ce qui était déjà connu avec l'abatacept, avec notamment des réactions à la perfusion et des épisodes infectieux. Toutefois, ces résultats sont à interpréter avec précaution compte tenu des nombreuses données manquantes ou non rapportées.

Les biais potentiels inhérents à la méthodologie de l'étude sont les biais de sélection concernant la représentativité de l'ensemble des médecins et des patients traités par ORENCIA (abatacept) ainsi que les biais de modalité de suivi des patients par les médecins si le suivi médical des patients n'est pas représentatif des pratiques cliniques habituelles.

Il est à noter que l'abatacept était associé au méthotrexate, conformément à son AMM, chez 41 % des patients de l'étude ORA et 68 % des patients de l'étude ASCORE (ce pourcentage était de 70,6 % dans l'étude ReACTION). De plus, l'absence de traitement préalable par MTX dans l'étude ReACTION a concerné 6,0 % des patients et, 11,2 % se sont vu prescrire une dose d'abatacept indépendante du poids. Ces résultats sont à interpréter avec précaution compte tenu des nombreuses données manquantes de l'étude ORA, concernant notamment les traitements concomitants à l'inclusion ainsi que du faible effectif de patients inclus dans l'étude ReACTION et de l'utilisation de l'abatacept en 2^{ème} ligne alors que les recommandations en vigueur préconisaient son utilisation préférentiellement en 3^{ème} ligne et plus après échec d'un anti-TNF.

Enfin, contrairement à la demande de la Commission, on ne dispose pas de données sur le suivi de l'apparition de résistance à long terme et ses déterminants, les traitements reçus à l'arrêt de l'abatacept. Les données de qualité de vie et de consommation de soins et services de santé sont limitées.

En conclusion, la Commission considère que les nouvelles données disponibles, notamment celles issues des études post-inscription ORA, et ReACTION bien que parcellaires et présentant de nombreux biais, ne sont pas de nature à modifier ses précédentes conclusions.

07 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Les données acquises de la science sur la polyarthrite rhumatoïde et ses modalités de prise en charge ont également été prises en compte.

Depuis la dernière évaluation par la commission de la transparence dans la PR, du 17 juin 2015, la place d'ORENCIA (abatacept) dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

Place d'ORENCIA (abatacept) dans la stratégie thérapeutique :

ORENCIA (abatacept), selon son libellé d'AMM, peut être utilisé dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde au même stade de la stratégie que les anti-TNF c'est-à-dire chez les patients en échec à un traitement de fond classique dont le méthotrexate ou après échec d'au moins un anti-TNF.

La présentation en administration sous-cutanée d'ORENCIA est une option thérapeutique dans la prise en charge des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde nécessitant un traitement par biothérapie. Sa non-infériorité par rapport à la forme intraveineuse d'abatacept et à l'adalimumab (sous-cutané) a été démontrée. En l'absence de comparaison directe, sa place par rapport aux autres biothérapies disponibles (à l'exception de l'adalimumab) ne peut être précisée.

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/>).

08 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

08.1 Service Médical Rendu

- ▶ La polyarthrite rhumatoïde est une maladie chronique grave et invalidante.
- ▶ La spécialité ORENCIA (abatacept) est un médicament à visée symptomatique.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables reste important.
- ▶ Il existe des alternatives thérapeutiques (cf. rubrique 04 du présent avis).
- ▶ ORENCIA (abatacept) peut être utilisé dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde au même stade de la stratégie que les anti-TNF c'est-à-dire chez les patients en échec à un traitement de fond classique dont le méthotrexate ou après échec d'au moins un anti-TNF (cf. rubrique 07 du présent avis).

Intérêt de santé publique :

ORENCIA (abatacept) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

La Commission considère que le service médical rendu par ORENCIA (abatacept) reste important, en association au méthotrexate, dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PR) active modérée à sévère chez les patients adultes ayant présenté une réponse inadéquate à un traitement antérieur par un ou plusieurs traitements de fonds (DMARDs) incluant le méthotrexate (MTX) ou un inhibiteur du facteur de nécrose tumorale (TNF).

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

► **Taux de remboursement proposé : 65 %**

08.2 Amélioration du Service Médical Rendu

La Commission estime que les nouvelles données disponibles ne sont pas de nature à modifier l'appréciation de l'amélioration du service médical rendu formulée dans ses avis précédents du 18/07/2007, 14/03/2012, 04/12/2013 et 22/06/2016.

09 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► **Conditionnements**

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

► **Demandes particulières inhérentes à la prise en charge**

Médicament d'exception

► **Autres recommandations**

La commission rappelle que le traitement par voie sous-cutanée doit être instauré par des spécialistes. Le traitement par ORENCIA SC peut être instauré avec ou sans la dose de charge intraveineuse.

Compte tenu du risque identifié rare mais grave de réactions systémiques à l'injection incluant des réactions anaphylactiques observées avec l'abatacept sous-cutané mais aussi avec les autres biothérapies, la Commission de la transparence considère que la 1^{ère} injection sous-cutanée de ce médicament devrait être réalisée dans une structure de soins adaptée.

Calendrier d'évaluation	Date d'examen et d'adoption : 06/10/2021
Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Non
Expertise externe	Non
Présentations concernées	<u>ORENCIA 125 mg, stylo et seringue préremplis</u> Boîte de 4 seringues pré-remplies avec dispositif de protection de l'aiguille (CIP : 3400926884376) Boîte de 4 stylos pré-remplis (CIP : 3400930019207) <u>ORENCIA 250 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion</u> Boîte de 1 flacon (CIP : 3400958098932)
Demandeur	BRISTOL MYERS SQUIBB
Listes concernées	Collectivités (CSP L.5123-2) Sécurité sociale (CSS L.162-17)
AMM	<u>AMM initiale (procédure centralisée)</u> : 21/05/2007 (polyarthrite rhumatoïde, 3 ^{ème} ligne) <u>Extension d'indication</u> : 20/01/2010 (Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire) <u>Extension d'indication</u> : 01/07/2010 (polyarthrite rhumatoïde, 2 ^{ème} ligne) <u>Nouvelle présentation</u> : 04/10/2012 (ORENCIA 125 mg en seringue pré remplie) <u>Nouvelle présentation</u> : 23/04/2015 (ORENCIA 125 mg en stylo pré rempli) <u>Extension d'indication</u> : 25/08/2016 (polyarthrite rhumatoïde, 1 ^{ère} ligne) <u>Extension d'indication</u> : 25/07/2017 (rhumatisme psoriasique) <u>Extension d'indication</u> : 08/04/2019 (ORENCIA 50 mg, 87,5 mg, 125 mg en seringue pré remplie (l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire, pédiatrie)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament en réserve hospitalière (RH) (forme IV) Médicament de prescription initiale hospitalière (forme SC) Médicament de prescription réservée à certains médecins spécialistes (PRS) en rhumatologie, en médecine interne, en pédiatrie et en dermatologie Médicament d'exception (forme SC) Plan de gestion de risques (PGR) européen
Code ATC	L04AA24