

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

4 Décembre 2013

ORENCIA 125 mg, solution injectable
seringue pré-remplie (verre) avec dispositif de protection de
l'aiguille – 125 mg/ml

Boîte de 1 (CIP : 34009 268 842 0 8)

Boîte de 4 (CIP : 34009 268 843 7 6)

Laboratoire BRISTOL-MYERS SQUIBB

DCI	abatacept
Code ATC (2013)	L04AA24 (Biothérapies)
Motif de l'examen	Inscription
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) pour la boîte de 4 uniquement Collectivités (CSP L.5123-2) pour la boîte de 1 et de 4
Indications concernées	« ORENCIA, en association avec le méthotrexate (MTX), est indiqué dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PR) 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	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.
ASMR	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.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (centralisée)	4 octobre 2012
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament à prescription initiale hospitalière annuelle Prescription réservée aux spécialistes (en rhumatologie ou en médecine interne) ORENCIA fait l'objet d'un plan de gestion des risques ¹

Classification ATC	2012	
	L :	Antinéoplasiques et Immunomodulateurs
	L04 :	Immunosuppresseurs
	L04A :	Immunosuppresseurs
	L04AA :	Immunosuppresseurs sélectifs
	L04AA24 :	Abatacept

02 CONTEXTE

Inscription sur les listes sécurité sociale et collectivités d'une nouvelle forme galénique sous-cutanée (SC) dosée à 125 mg d'abatacept en complément de la spécialité ORENCIA 250 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion intraveineuse (IV) actuellement disponible uniquement à l'hôpital. Dans le traitement de la PR, le recours à la forme SC se fait (sauf impossibilité) en relais d'une dose charge administrée par voie IV. Le libellé d'indication dans la PR est le même que celui de la voie IV. La nouvelle forme SC n'a pas l'AMM chez l'enfant (AJI) contrairement à la forme IV.

Avec la mise à disposition de la forme SC, ORENCIA sera la seule biothérapie non anti-TNF (en dehors de l'anakinra) qui pourra être disponible en ville et à être administrable par voie sous-cutanée. Cette nouvelle présentation est à prescription initiale hospitalière annuelle.

03 INDICATION(S) THERAPEUTIQUE(S)

« 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.»

¹ Les risques motivant la surveillance sont les suivants :

- Réactions d'hypersensibilité
- Infections (dont tuberculose), en particulier chez les patients présentant une pneumopathie chronique obstructive
- Risque potentiel de pathologies malignes, incluant des lymphomes, carcinomes cutanés non mélanomateux, cancers pulmonaires et cancers du sein
- Risque potentiel de troubles et de maladie auto-immune
- Risque potentiel d'immunogénicité
- Risque potentiel de leucoencéphalopathie multifocale progressive
- Risque potentiel d'affections du système immunitaire du fœtus en cas de traitement en cours de grossesse

04 POSOLOGIE

« Adultes

Le traitement doit être instauré avec une dose de charge administrée par perfusion intraveineuse. Après cette dose de charge, la première injection sous-cutanée de 125 mg d'ORENCIA doit être administrée dans les 24 heures. Cette injection sera suivie par des injections sous-cutanées de 125 mg une fois par semaine.

Les patients qui ne peuvent pas recevoir de perfusion peuvent instaurer les injections hebdomadaires sous-cutanées d'ORENCIA sans la dose de charge intraveineuse.

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.

Dose manquée

Si un patient manque une injection d'ORENCIA sans dépasser trois jours après la dose programmée, il/elle doit être informé(e) qu'il/elle doit immédiatement prendre la dose manquée et conserver le schéma hebdomadaire initial.

Si la dose est manquée avec plus de trois jours de retard, le patient doit recevoir des instructions sur la date de la prochaine dose, sur avis médical (état du patient, statut de l'activité de la maladie, etc.).

Sujets âgés

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.

Insuffisants rénaux et hépatiques

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

Population pédiatrique

Le profil de sécurité et l'efficacité d'ORENCIA en administration sous-cutanée n'ont pas été établis chez l'enfant de moins de 18 ans. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Pour administration sous-cutanée.

ORENCIA doit être utilisé selon les conseils d'un professionnel de santé. Après une formation appropriée à la technique d'injection sous-cutanée, le patient peut s'auto-injecter ORENCIA si le médecin/professionnel de santé considère que cela est approprié.

Le contenu (1 ml) de la seringue pré-remplie doit être administré en totalité par injection sous-cutanée seulement. Les sites d'injection doivent être alternés, et les injections ne doivent jamais être administrées dans des zones où la peau est sensible, lésée, rougie ou durcie.

Des instructions détaillées sur la préparation et l'administration d'ORENCIA en seringue pré-remplie sont fournies dans la notice. »

05 BESOIN THERAPEUTIQUE

L'objectif du traitement de la polyarthrite rhumatoïde est d'induire et de maintenir une rémission clinique et de limiter la progression de la dégradation articulaire donc le handicap ultérieur. La prise en charge a considérablement évolué au cours des dernières années du fait de l'utilisation de nouveaux traitements de fond notamment les biothérapies en association au méthotrexate. Le traitement de fond conventionnel de référence reste le méthotrexate. Compte tenu des phénomènes d'échappement thérapeutique ou d'intolérance, il est nécessaire de disposer de différents traitements de fond.

Parmi les biothérapies, on distingue :

- les anti-TNF tels que l'éтанercept (ENBREL), l'adalimumab (HUMIRA), l'infliximab (REMICADE), le certolizumab (CIMZIA), le golimumab (SIMPONI) qui sont proposés en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance aux traitements de fond conventionnels comprenant le méthotrexate. Ils peuvent aussi être employés en première intention (patients naïfs de MTX) dans certaines formes actives et sévères de polyarthrite rhumatoïde.
- les biothérapies ayant d'autres cibles que le TNF à savoir, l'abatacept (ORENCIA), le rituximab (MABTHERA) et le tocilizumab (ROACTEMRA). Ces médicaments sont proposés en cas d'échec des anti-TNF. L'abatacept et le tocilizumab ont aussi l'AMM chez les patients en échec des traitements de fond conventionnels dont le MTX.
- l'anakinra, inhibiteur de l'interleukine 6 dont la place est limitée compte tenu d'une efficacité qui semble inférieure à celles des autres biothérapies.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

PR avec réponse inadéquate aux traitements de fond classiques dont le MTX

- En association au MTX :
 - antagoniste du récepteur de l'interleukine-1, KINERET (anakinra)
 - les anti-TNF (CIMZIA - certolizumab pegol, ENBREL - étanercept, REMICADE - infliximab, HUMIRA - adalimumab, SIMPONI - golimumab).
- En monothérapie :
 - trois anti-TNF (CIMZIA - certolizumab pegol, ENBREL - étanercept, HUMIRA – adalimumab).

PR avec réponse inadéquate à au moins un anti-TNF

- En association au MTX : MABTHERA (rituximab), ROACTEMRA (tocilizumab)
- En monothérapie : ROACTEMRA (tocilizumab)

► Conclusion

Les comparateurs cités (cf. tableau 1) sont tous cliniquement pertinents.

Tableau 1. Rappel des indications et des SMR et ASMR des biothérapies dans la PR

DCI	Laboratoire	Indication	Date de l'avis de la CT	SMR	ASMR (libellé)	Pris en charge Oui/Non
<p>Enbrel (étanercept)</p> <p><i>Récepteur soluble du facteur de nécrose tumorale (TNF)</i></p>	PFIZER	<p>En association au MTX, est indiqué pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde modérément à sévèrement active de l'adulte en cas de réponse inadéquate aux traitements de fond, y compris le MTX (sauf contre-indication).</p> <p>Enbrel peut être donné en monothérapie en cas d'intolérance au MTX ou lorsque la poursuite du traitement avec le MTX est inadaptée.</p> <p>Enbrel est également indiqué dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde sévère, active et évolutive de l'adulte non précédemment traité par le MTX.</p> <p>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.</p>	2 mars 2005	Important	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
<p>Remicade (infliximab)</p> <p><i>Anticorps monoclonal dirigé contre le TNF</i></p>	MSD	<p>En association avec le MTX, est indiqué pour la réduction des signes et symptômes mais aussi l'amélioration des capacités fonctionnelles chez :</p> <ul style="list-style-type: none"> - les patients ayant une maladie active lorsque la réponse aux traitements de fond, dont le MTX, a été inappropriée ; - les patients ayant une maladie active, sévère et évolutive, non traitée auparavant par le méthotrexate ni les autres DMARD. <p>Dans ces populations de patients, un ralentissement de la destruction articulaire, mesuré par radiographie, a été démontré.</p>	26/04/2006	Important	Partage de l'ASMR importante (niveau II) des autres anti-TNF en termes d'efficacité clinique et de ralentissement de la progression des dommages structuraux articulaires, par rapport aux traitements conventionnels, incluant le traitement par le MTX seul.	Oui

DCI	Laboratoire	Indication	Date de l'avis de la CT	SMR	ASMR (libellé)	Pris en charge Oui/Non
Humira (adalimumab) <i>Anticorps monoclonal dirigé contre le TNF</i>	ABBVIE	En association au MTX est indiqué pour : - le traitement de la polyarthrite rhumatoïde modérément à sévèrement active de l'adulte lorsque la réponse aux traitements de fond, y compris le MTX est inadéquate ; - le traitement de la polyarthrite rhumatoïde sévère, active et évolutive chez les adultes non précédemment traités par le MTX. 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 en association au méthotrexate 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	Important	Partage de 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 méthotrexate seul chez les patients naïfs de MTX.	Oui
Cimzia (certolizumab) <i>Anticorps monoclonal dirigé contre le TNF</i>	UCB	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	Important	Pas d'ASMR (niveau V) par rapport aux autres anti-TNF (Enbrel [®] , Humira [®] et Remicade [®]) dans la prise en charge de cette affection.	Oui
Simponi (golimumab) <i>Anticorps monoclonal dirigé contre le TNF</i>	MSD	En association avec le MTX, est indiqué dans : - le traitement de la polyarthrite rhumatoïde active, modérée à sévère chez les patients adultes, lorsque la réponse aux traitements de fond antirhumatismaux (DMARD), y compris le MTX, a été inadéquate ; - le traitement de la polyarthrite rhumatoïde active, sévère et évolutive chez les adultes, non traités auparavant par le MTX. Il a été montré que Simponi, en association avec le MTX, ralentit la vitesse de progression de la destruction articulaire, mesurée par radiographie et améliore la fonction physique.	01/02/2012	Important	Pas d'ASMR (niveau V) par rapport aux autres anti-TNF dans la prise en charge des patients en échec à un précédent traitement par un ou plusieurs traitements de fond classiques dont le MTX utilisé à la posologie maximale tolérée.	Oui

DCI	Laboratoire	Indication	Date de l'avis de la CT	SMR	ASMR (libellé)	Pris en charge Oui/Non
KINERET (anakinra) <i>Antagoniste du récepteur de l'interleukine-1</i>	SWEDISH ORPHAN BIOVITRUM	Est indiqué dans le traitement des signes et symptômes de la polyarthrite rhumatoïde en association avec le MTX, chez les patients dont la réponse au méthotrexate seul n'est pas satisfaisante.	02/10/2013	Faible	ASMR V (inexistante) dans la stratégie de prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde	oui

DCI	Laboratoire	Indication	Date de l'avis de la CT	SMR	ASMR (libellé)	Pris en charge Oui/Non
ORENCIA IV (abatacept) <i>Modulateur de la co-stimulation des lymphocytes T</i>	BMS	En association au 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 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.	14/03/2012	Important	- ASMR importante (niveau II) dans la stratégie thérapeutique chez les patients en échec à d'autres traitements de fond incluant au moins un anti-TNF. - Pas d'ASMR (niveau V) chez les patients adultes ayant eu une réponse inadéquate à un traitement antérieur par un ou plusieurs DMARDs incluant le MTX ou un anti-TNF.	Oui
RoActemra (tocilizumab) <i>Anticorps monoclonal ayant pour cible l'interleukine-6</i>	Roche	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 (DMARD) 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	Important	- Pas d'ASMR (niveau V) par rapport aux anti-TNF chez les patients en échec à un précédent traitement par un ou plusieurs traitements de fond classiques dont le MTX ; - Partage d'ASMR important (niveau II) avec ORENCIA® dans la stratégie thérapeutique chez les patients en échec à un précédent traitement par un ou plusieurs anti-TNF.	Oui
Mabthera (rituximab) <i>Anticorps monoclonal ayant pour cible les lymphocytes B</i>	Roche	En association au MTX, est indiqué pour le traitement de la PR active, sévère, chez les patients adultes qui ont présenté une réponse inadéquate ou une intolérance aux traitements de fond, dont au moins un anti-TNF. Il a été montré que Mabthera en association au méthotrexate, réduit le taux de progression des dommages structuraux articulaires mesurés par radiographie et améliore les capacités fonctionnelles.	13/12/2006	Important	ASMR importante (niveau II) par rapport à la stratégie actuelle chez les patients en échec aux traitements de fond, dont au moins un anti-TNF.	Oui

La forme sous-cutanée d'ORENCIA est prise en charge dans plusieurs pays européens.

PAYS	Prise en charge	
	Date de début de prise en charge	Oui/Non/Evaluation en cours
Allemagne	Novembre 2012	Oui
Autriche	Novembre 2012	
Belgique	01/06/2013	
Danemark	01/11/2012	
Finlande	01/04/2013	
Italie	20/08/2013	
Pays-Bas	01/01/2013	
Norvège	15/12/2012	
Roumanie	01/07/2013	
Espagne	01/09/2013	
Royaume-Uni	Décembre 2012	

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

L'efficacité et la tolérance de la nouvelle forme SC d'abatacept reposent sur les résultats de cinq (5) études de phase III :

- 2 qui ont évalué la non-infériorité de l'abatacept en termes d'efficacité de la forme SC par rapport à la forme IV (ACQUIRE), et par rapport à l'adalimumab SC (AMPLE)
- 3 qui ont évalué l'immunogénicité et la tolérance de l'abatacept SC (après passage de la voie IV à la voie SC - ATTUNE, après un arrêt de traitement de 3 mois et réintroduction du traitement - ALLOW et, en monothérapie versus l'association au MTX - ACCOMPANY).

08.1 Efficacité

Deux études ont évalué l'efficacité de cette nouvelle forme SC :

Etude ACQUIRE² (82 centres aux USA, 64 en Europe dont 14 en France)

Objectif et méthode

Il s'agit d'une étude de phase III, contrôlée, randomisée, double-aveugle et double-placebo pendant 6 mois suivie d'une phase ouverte (en cours dont la durée n'a pas été définie), dont l'objectif principal était de démontrer la non-infériorité (seuil delta = 7,5%) en termes de réponse ACR 20 à 6 mois de l'abatacept SC versus l'abatacept IV en association au MTX.

L'étude a inclus des patients atteints de PR active (définie par un nombre d'articulations douloureuses ≥ 12 , un nombre d'articulations gonflées ≥ 10 et CRP $\geq 0,8$ mg/dl) et ayant eu une réponse inadéquate au MTX depuis au moins 3 mois. N'ont pas été inclus, les patients ayant eu un traitement préalable par un anti-TNF et l'ayant arrêté pour manque d'efficacité. Ceux l'ayant arrêté pour une raison autre que l'efficacité pouvaient être inclus mais leur proportion était limitée à 10% de l'effectif.

Traitements

Au cours de la phase double aveugle, les patients ont été randomisés pour recevoir en association au MTX (dose moyenne d'environ 16 mg/semaine) pendant 6 mois :

- l'abatacept 125 mg/semaine en SC après une dose de charge d'abatacept IV à J1 déterminée en fonction du poids du patient (environ 10 mg/kg) + placebo IV;
- l'abatacept IV à J1, J15 et J29, puis tous les mois (dose déterminée en fonction du poids du patient environ 10 mg/kg) + placebo SC.

Au cours de la phase d'extension ouverte, tous les patients ont été traités par abatacept SC +MTX toutes les semaines.

² Genovese MC. Subcutaneous Abatacept Versus Intravenous Abatacept. A Phase IIIb Noninferiority Study in Patients With an Inadequate Response to Methotrexate. Arthritis Rheum 2011 ;63 :2854-2864

Critère de jugement de l'efficacité

Le critère principal d'efficacité était le pourcentage de patients avec une réponse ACR 20 (20% d'amélioration du critère de l'American College of Rheumatology)³ à 6 mois.

Analyse statistique

Les analyses ont été réalisées dans la population per protocole et confirmées par des analyses ITT.

La non-infériorité de l'abatacept SC versus IV était démontrée si la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95% (IC 95%) de la différence du pourcentage de patients avec une réponse ACR 20 à 6 mois était $\geq -7,5\%$.

Résultats

Au total, 2472 patients ont été inclus, 1464 ont été randomisés et 1457 ont été traités dont 736 patients dans le groupe abatacept SC + MTX et 721 patients dans le groupe abatacept IV + MTX.

Les patients avaient en moyenne 50 ans, une PR datant de plus de 7 ans, un nombre moyen d'articulations douloureuses de 29,6 et d'articulations gonflées de 20, un score DAS28-CRP moyen de $6,24 \pm 0,83$.

La proportion de patients ayant eu une réponse ACR 20 à 6 mois a été de 76% dans le groupe abatacept SC +MTX et de 75,8% dans le groupe abatacept IV +MTX, la différence entre les 2 groupes a été de 0,3% [-4,2 ; 4,8]. L'analyse ITT a confirmé ces résultats.

Une analyse intermédiaire des données de la phase d'extension à 15 mois a suggéré un maintien de l'efficacité de l'abatacept.

Etude AMPLE⁴

Objectif et méthode

Il s'agit d'une étude de phase III, contrôlée, randomisée, en simple-aveugle (patient ouvert, évaluateur en aveugle), d'une durée de 2 ans, dont l'objectif principal était de démontrer la non-infériorité en termes de réponse ACR20 à 1 an de l'abatacept SC versus l'adalimumab SC en association tous les deux au MTX.

Selon le laboratoire, le patient n'était pas traité en aveugle en raison de la difficulté à masquer les signes distinctifs des seringues d'adalimumab.

Note : l'étude ADACTA qui a comparé le tocilizumab IV à l'adalimumab SC a toutefois été réalisée en double-aveugle.

Les patients doivent avoir une PR active ($\text{DAS28-CRP} \geq 3,2$) modérée à sévère depuis 5 ans ou plus, devaient être naïfs de biothérapies et avoir eu une réponse inadéquate au MTX.

³ ACR (American College of Rheumatology) : ce score permet d'évaluer la réponse d'un patient au traitement. Il prend en compte le nombre d'articulations douloureuses, le nombre de synovites, la douleur évaluée par le patient, l'évaluation globale par le patient et par le médecin, le statut fonctionnel et l'inflammation biologique. La réponse ACR 20 correspond à une amélioration de 20% du nombre d'articulations gonflées et douloureuses et à une amélioration de 20% d'au moins trois des paramètres suivants :

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

⁴Weinblatt et al. Head-to-Head Comparison of Subcutaneous Abatacept versus Adalimumab for Rheumatoid Arthritis. Arthritis Rheum 2013;65 :28-38.

Traitements

Les patients éligibles ont été randomisés après stratification sur le niveau d'activité de la maladie (élevée = DAS28-CRP > 5,1 et modérée = DAS28-CRP compris entre 3,2 et 5,1) pour recevoir l'abatacept 125 mg/semaine en SC sans dose de charge IV ou l'adalimumab 40 mg toutes les 2 semaines. Or, selon le RCP d'ORENCIA : « le traitement doit être instauré avec une dose de charge administrée par perfusion intraveineuse » et seuls « les patients qui ne peuvent pas recevoir de perfusion peuvent instaurer les injections hebdomadaires sous-cutanées d'ORENCIA sans la dose de charge intraveineuse. »

Les patients recevaient de manière concomitante une dose stable MTX (comprise entre 15 mg/semaine et 25 mg/semaine, la dose minimale était de 7,5 mg/semaine chez les patients ayant une intolérance documentée aux doses élevées). Ils étaient autorisés à recevoir de l'hydroxychloroquine ou de la sulfasalazine, les autres traitements de fond n'étaient pas autorisés. Une dose faible et stable de corticostéroïdes était permise (≤ 10 mg/jour d'équivalent prednisone).

Critère de jugement de l'efficacité

Le critère principal d'efficacité était le pourcentage de patients avec une réponse ACR 20 à 1 an.

Analyse statistique

Les analyses ont été réalisées dans la population ITT modifiée correspondant à la population randomisée ayant pris au moins une dose de traitement. Une analyse per protocole a aussi été réalisée.

La non-infériorité de l'abatacept versus l'adalimumab était démontrée si la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95% ($IC_{95\%}$) de la différence du pourcentage de patients avec une réponse ACR 20 à 1 an était $\geq -12\%$.

Résultats

Au total, 869 patients ont été inclus, 648 ont été randomisés et 646 ont été traités dont 318 patients dans le groupe abatacept et 328 patients dans le groupe adalimumab.

Les patients avaient en moyenne 51 ans, une PR datant de moins de 2 ans, un nombre moyen d'articulations douloureuses de 25,4 dans le groupe abatacept et 26,3 dans le groupe adalimumab; le nombre d'articulations gonflées était de 15,8 dans le groupe abatacept et 15,9 dans le groupe adalimumab et le score DAS28-CRP moyen de $5,5 \pm 1,1$ dans les 2 groupes.

La proportion de patients ayant eu une réponse ACR 20 à 1 an a été de 64,8% dans le groupe abatacept+MTX et de 63,4% dans le groupe adalimumab+MTX, la différence entre les 2 groupes a été de 1,8% [-5,6 ; 9,2]. L'analyse PP a confirmé ces résultats, différence de 1,1% [-6,5 ; 8,7]. Les données radiographiques (critère secondaire) disponibles à 1 an ont mis en évidence une inhibition de la progression radiographique similaire entre les deux groupes. La proportion de patients n'ayant pas eu de progression radiographique définie par une variation du score total par rapport à l'inclusion $\leq 2,8$ a été de 84,8% dans le groupe abatacept+MTX et de 88,6% dans le groupe adalimumab+MTX.

Méta-analyse de comparaison indirecte des biothérapies :

Le laboratoire a également fourni une actualisation (incluant la forme SC) de la méta-analyse (Guyot et al de 2011) de comparaison indirecte des biothérapies dans la PR (précédemment évaluée par la Commission de la transparence, cf. avis CT du 14 mars 2012).

La nouvelle analyse a porté sur 19 études comparatives randomisées :

- Abatacept SC : 2 études
- Abatacept IV: 3 études
- Adalimumab : 2 études
- Anakinra : 2 études
- Certolizumab : 2 études
- Etanercept : 2 études
- Golimumab : 2 études
- Infliximab : 2 études

- Tocilizumab : 2 études

Les résultats de cette méta-analyse suggèrent une efficacité des deux formes d'abatacept comparable à celle des autres biothérapies notamment sur le critère principal HAQ.

08.2 Tolérance/Effets indésirables

- **Issues des études cliniques**

Dans l'étude ACQUIRE, la tolérance globale de l'abatacept SC a été comparable à celle de l'abatacept IV en termes de nature et d'incidence des événements rapportés :

- 67% des patients traités par abatacept SC + MTX versus 65,2% de ceux traités par abatacept IV + MTX ont eu un événement indésirable (EI) au cours des 6 mois en aveugle de l'étude ;
- la proportion des EI évalués par l'investigateur comme étant liés au traitement a été de 27,7% avec l'abatacept SC + MTX versus 29,1% avec l'abatacept IV + MTX ;
- la proportion des EI ayant entraîné un arrêt de traitement a été de 2% dans le groupe abatacept SC versus 3,5% dans le groupe abatacept IV ;
- celle des EI graves (infarctus du myocarde et pneumonies) respectivement de 4,2% versus 4,9% ;
- celle des décès respectivement de 0,3% versus 0,7% ;
- les infections et infestations ont été rapportées chez 31,8% des patients traités par abatacept SC + MTX versus 30,7% de ceux traités par abatacept IV + MTX ;
- les tumeurs malignes respectivement chez 0,4% versus 0,7% ;
- les EI d'origine auto-immune respectivement chez 1% versus 0,8% ;
- la proportion de réactions systémiques liées à l'injection SC survenant dans les 24 heures (céphalées, nausées, hypertension, sensation vertigineuse, toux) a été de 7,6% versus 7,8% et celles des réactions locales au site d'injection (hématome, prurit ou érythème) a été de 2,6% versus 2,5% (une injection SC de placebo était réalisée dans le groupe IV) ;
- l'incidence des réactions liées à la perfusion IV survenant dans l'heure a été de 2,7% (placebo IV) versus 2,2% et celles survenant dans les 24 h a été de 8% (placebo IV) versus 8,2%

Dans l'étude AMPLE, la tolérance globale de l'abatacept SC a été comparable à celle de l'adalimumab SC en association au MTX en dehors des arrêts de traitement pour EI et des réactions locales au site d'injection qui ont été plus fréquents avec l'adalimumab qu'avec l'abatacept et de l'incidence des EI d'origine auto-immune qui a été plus élevée dans le groupe abatacept que dans le groupe adalimumab.

En effet :

- 88,1% des patients traités par abatacept SC + MTX versus 86,3% de ceux traités par adalimumab + MTX ont eu un événement indésirable (EI) au cours des 12 mois de l'étude ;
- la proportion des EI évalués par l'investigateur comme étant liés au traitement a été de 34,9% versus 39,9% ;
- la proportion des EI ayant entraîné un arrêt de traitement a été de 3,5% dans le groupe abatacept SC versus 6,1% dans le groupe adalimumab ;
- celle des EI graves respectivement de 10,1% versus 9,1% ;
- celle des décès respectivement de 0,3% (1 patient) versus 0% (1 patient du bras abatacept SC est décédé à la suite d'un arrêt cardiaque, ce décès n'a pas été considéré par l'investigateur comme étant lié au traitement) ;
- Les infections et infestations ont été rapportées chez 63,2% des patients traités par abatacept SC + MTX versus 61,3% de ceux traités par adalimumab + MTX ;
- les tumeurs malignes respectivement chez 1,57% versus 1,22% ;
- les EI d'origine auto-immune respectivement chez 3,14% versus 0,91% ;
- l'incidence des réactions systémiques liées à l'injection SC survenant dans les 24 heures a été de 9,75% versus 8,84% et celles des réactions locales au site d'injection a été de 3,77% versus 9,15%.

- **Données d'immunogénicité**

Dans trois études (ATTUNE, ALLOW et ACCOMPANY), le risque d'immunogénicité de l'abatacept SC a été évalué. Il en ressort que :

- l'immunogénicité de la forme SC d'abatacept est cohérente avec l'expérience antérieure de la voie IV, le passage de la voie IV à la voie SC n'a pas augmenté le risque d'immunogénicité ;
- l'immunogénicité de l'abatacept SC n'a pas été significativement modifiée par un arrêt de traitement de 3 mois puis sa réintroduction ;
- le risque d'immunogénicité avec l'abatacept SC en monothérapie n'a pas été augmenté comparativement à l'association au MTX.

De plus, dans l'étude ACQUIRE, le taux d'immunogénicité de l'abatacept sous-cutané a été cohérent avec l'expérience antérieure, et il n'y a pas eu d'effet de l'immunogénicité sur la tolérance ou l'efficacité du traitement.

- **Issues des données post-commercialisation**

Les données post-commercialisation disponibles avec la forme SC ont été collectées aux Etats-Unis, l'AMM y ayant été obtenue le 29 juillet 2011 et la commercialisation effective en octobre 2011. Entre octobre et décembre 2011, 4 observations de réaction au site d'injection, 1 observation d'érythème au site d'injection et 1 observation de nodule au point d'injection ont été rapportés. Entre le 23 décembre 2011 et le 22 décembre 2012, 47 réactions locales au site d'injection jugées non sévères ont été rapportées. Parmi elles, 3 réactions étaient associées à des erreurs d'administration. Au cours de cette période, 97 cas de réactions systémiques ont été rapportées n'ayant pas comporté de réactions anaphylactiques ou anaphylactoïdes. Une réaction sévère (nécessitant une hospitalisation) se traduisant par un inconfort respiratoire, une gêne pharyngée, un prurit a toutefois été notifiée après la 2ème injection chez une patiente ayant des antécédents allergiques.

08.3 **Résumé & discussion**

L'efficacité et la tolérance de la forme sous-cutanée d'abatacept (ORENCIA 125 mg solution injectable une fois par semaine) ont principalement été évaluées :

Dans une étude de non-infériorité versus la forme IV (ACQUIRE) chez 1457 patients (âge moyen de 50 ans, nombre moyen d'articulations douloureuses de 29,6, d'articulations gonflées de 20 et un score DAS28-CRP moyen de $6,24 \pm 0,83$). Ils ont été traités par l'abatacept SC (avec une dose charge IV) ou IV en association au MTX pendant 6 mois.

La proportion de patients ayant eu une réponse ACR 20 à 6 mois a été non inférieure avec la voie SC par rapport à la voie IV : 76% dans le groupe abatacept SC +MTX et de 75,8% dans le groupe abatacept IV +MTX, soit une différence de 0,3% [-4,2 ; 4,8]. L'analyse ITT a confirmé ces résultats.

Dans une étude (AMPLE) en simple aveugle versus l'adalimumab chez 646 patients âgés en moyenne de 51 ans dont la PR datait de moins de 2 ans, le nombre moyen d'articulations douloureuses était de 25,8, celui d'articulations gonflées de 15,8, et le score DAS28-CRP moyen de $5,5 \pm 1,1$. La proportion de patients ayant eu une réponse ACR 20 à 1 an a été non inférieure avec l'abatacept SC + MTX par rapport à l'adalimumab+MTX : 64,8% dans le groupe abatacept+MTX et 63,4% dans le groupe adalimumab+MTX, différence de 1,8% [-5,6 ; 9,2]. L'analyse PP a confirmé ces résultats, différence de 1.1% [-6,5 ; 8,7]. Les données radiographiques (critère secondaire) disponibles à 1 an ont mis en évidence un arrêt de la progression radiographique (variation du score total par rapport à l'inclusion $\leq 2,8$) similaire entre les deux groupes : 84,8% vs 88,6%. Toutefois, l'étude a été réalisée en simple aveugle et le schéma d'administration AMM d'ORENCIA SC n'a pas été respecté puisque la dose charge en perfusion IV n'a pas été administrée dans cette étude. A noter que le seuil de non-infériorité retenu a été basé sur l'hypothèse d'une perte d'efficacité consentie par rapport à l'adalimumab de 50% en termes de réponse ACR 20.

La tolérance globale de l'abatacept SC a été comparable à celle de l'abatacept IV en termes de nature et d'incidence des événements rapportés et à celle de l'adalimumab SC en association au

MTX en dehors de la proportion d'arrêts de traitement pour EI, des réactions locales au site d'injection (hématome, prurit ou érythème) qui ont été plus fréquentes avec l'adalimumab qu'avec l'abatacept.

Au cours de l'étude ACQUIRE, la proportion de patients ayant eu un EI a été de 67% avec abatacept SC versus 65,2% avec abatacept IV, la proportion d'arrêts de traitement pour EI a été de 2% versus 3,5%, celle des réactions au site d'injection a été de 2,6% versus 2,5% (une injection SC de placebo était réalisée dans le groupe IV) et celle des réactions systémiques liées à l'injection SC survenant dans les 24 heures (céphalées, nausées, hypertension, sensation vertigineuse, toux) de 7,6% versus 7,8%. L'incidence des réactions liées à la perfusion IV survenant dans l'heure a été de 2,7% (placebo IV) versus 2,2% et celles survenant dans les 24 h a été de 8% (placebo IV) versus 8,2%. La proportion des « infections et infections » a été de 31,8% versus 30,7%.

Au cours de l'étude AMPLE, la proportion de patients ayant eu un EI a été de 88,1% avec abatacept versus 86,3% avec adalimumab, la proportion d'arrêts de traitement pour EI a été respectivement de 3,5% versus 6,1%, celle des réactions au site d'injection a été de 3,77% versus 9,15%. La proportion des « infections et infestations » a été respectivement de 63,2% versus 61,3%. L'incidence des EI d'origine auto-immune a été plus élevée de 3,14% versus 0,91%.

Les données d'immunogénicité issues d'études spécifiques sont cohérentes avec l'expérience antérieure avec la voie IV. L'immunogénicité observée avec l'abatacept SC n'a pas eu de conséquence sur l'efficacité et la tolérance du traitement dans les études cliniques disponibles.

Aucun nouveau signal de tolérance n'a été identifié au cours des études cliniques ni dans l'expérience post-commercialisation aux USA (données limitées).

Au total, la Commission considère que le recul en termes de tolérance de cette nouvelle forme sous-cutanée est limitée (cf. demande de données au chapitre 11).

08.4 Programme d'études

L'étude AMPLE (IM 101-235) est toujours en cours (2^{ème} et dernière année de la période randomisée) dans le traitement de la PR établie, en échec au MTX.

L'étude IM 101-226 est actuellement en cours avec la forme SC de l'abatacept dans le traitement de la PR débutante naïve de MTX (indication non concernée par ce dossier).

Le PGR inclut sept études épidémiologiques ayant pour objectif de surveiller les risques à long terme, en particulier les infections et les cancers liés à l'utilisation ORENCIA. Un registre des grossesses (aux USA et en Europe) et un registre international sur l'AJI.

Une étude observationnelle multicentrique de suivi des patients traités par abatacept en SC en pratique clinique courante dans les pays dans lesquels ORENCIA SC est commercialisé est prévue et est en cours de réalisation (étude ASCORE). Le laboratoire prévoit la mise en place de cette étude en France après la mise sur le marché d'ORENCIA SC.

L'objectif principal est d'estimer le taux de maintien du traitement par abatacept SC à 2 ans en conditions réelles d'utilisation dans deux cohortes de patients atteints de PR modérée à sévère naïfs de biothérapie et chez qui une ou plusieurs biothérapies ont précédemment échoué.

Cette étude va également permettre pour chacune des populations considérées, de décrire :

- les modalités de prescription d'abatacept SC (traitements concomitants, posologie et observance du traitement),
- les caractéristiques des patients à l'instauration du traitement par abatacept SC (données sociodémographiques, antécédents médicaux, histoire de la maladie, co-morbidités et mesures cliniques),
- et d'évaluer l'impact du traitement sur l'état de santé des patients, en termes de morbi-mortalité, incidence des réactions au site d'injection, incidence des événements indésirables [EI] à long terme, retraits de l'étude dus à des EI et événements indésirables graves [EIG]).

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

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 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. 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.

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

010.1 Service Médical Rendu

- ▀ La polyarthrite rhumatoïde est une maladie chronique grave et invalidante.
- ▀ Cette spécialité est un médicament de fond.
- ▀ Son rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▀ Il existe des alternatives thérapeutiques.

▀ Intérêt de santé publique

La polyarthrite rhumatoïde est une maladie chronique grave et invalidante et qui constitue une cause majeure d'invalidité. Elle est responsable d'une diminution marquée de la qualité de vie et son retentissement psychologique est important. Ses conséquences économiques sont considérables tant par les consommations de soins qu'elle engendre que par la perte de journées de travail qu'elle occasionne. En 2009, les maladies ostéo-articulaires (polyarthrite rhumatoïde, spondylarthrite ankylosante, scoliose graves) représentaient la sixième cause la plus fréquente de nouvelle admission en affection longue durée soit près de 30 000 ALD⁵. En termes de santé publique, le fardeau induit par la polyarthrite rhumatoïde est donc important. Celui de la sous-population susceptible de bénéficier du traitement est modéré, du fait du nombre plus restreint de patients concernés.

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

Toutefois, compte tenu des résultats des études démontrant sa non-infériorité par rapport à la présentation intraveineuse et à l'adalimumab sous-cutané, il n'est pas attendu d'ORENCIA sous-cutanée un impact supplémentaire sur la morbidité et la qualité de vie des patients.

La mise à disposition de la forme à administration sous-cutanée pourrait avoir un impact sur l'organisation du système de soins en permettant la prise en charge en ville de certains patients préalablement traités à l'hôpital. Toutefois, cet impact est difficile à évaluer à ce stade.

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

⁵ L'état de santé de la population en France. Suivi des objectifs annexés à la loi de santé publique. Rapport 2011. Direction de la recherche des études de l'évaluation et des statistiques.

► ORENCIA est un traitement de deuxième intention ou plus (échec d'un traitement de fond antérieur dont le méthotrexate ou un anti-TNF) dans la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par la spécialité ORENCIA 125 mg sous-cutanée est important dans l'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans « 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 incluant le MTX ou un anti-TNF » et aux posologies de l'AMM.

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

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

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.

010.3 Population cible

La population cible d'ORENCIA (abatacept) SC est du même ordre que celle de la forme IV et est constituée par les patients adultes atteints d'une PR modérée à sévère, ayant eu une réponse inadéquate à un traitement antérieur par un ou plusieurs traitements de fond (DMARD) incluant le méthotrexate ou par un anti-TNF.

Sous-population de patients en échec aux traitements de fond classiques incluant le méthotrexate

Selon une étude épidémiologique ancienne (Guillemin et Saraux⁶), la prévalence de la polyarthrite rhumatoïde en France avait été estimée en 2001 à 0,31% dans la population âgée de plus de 18 ans. En appliquant ce chiffre aux données INSEE au 1^{er} janvier 2013 (50 980 000), la population atteinte de PR en France peut être estimée à 158 000 patients. Compte tenu de l'ancienneté de la donnée épidémiologique source, cette estimation est vraisemblablement sous-estimée si on considère le nombre actuel de patients pris en charge dans le cadre d'une ALD pour PR grave évolutive.

La population prévalente peut être mieux approchée à partir des données plus récentes de la CNAMTS relatives au nombre de personnes en ALD pour PR grave évolutive qui dénombrent 189 148 personnes prises en charge en 2011⁷. Une augmentation de 6,9% a été observée de 2008 à 2009, entre 2009 et 2010 elle a été de 5,2% et de 2010 à 2011 elle a été de 4,8%. En supposant que le nombre de personnes en ALD pour PR ait continué d'augmenter à un rythme de 6% par an, le nombre de personnes en ALD pour PR grave évolutive serait d'environ 200 497 en 2012 et 212 527 en 2013.

Sur ces bases, en considérant que les données de la CNAMTS couvrent 88% de la population française, on pourrait estimer à 241 000 le nombre de personnes atteints de PR grave évolutive en France en 2013.

Selon les avis d'experts, 45% à 60% de ces patients sont actuellement traités par méthotrexate. Environ 18% des patients traités par méthotrexate échappent au traitement (avis d'expert), soit une population comprise entre 19 500 et 26 000 patients.

En partant du principe que le MTX est le médicament de fond classique de référence, on peut estimer que la population ayant une PR en échec à au moins un traitement de fond classique et susceptible d'être traitée par ORENCIA SC est au maximum comprise entre 19 500 et 26 000 patients.

Sous-population de patients en échec aux anti-TNF

En partant des données précédentes, la population de patients ayant une PR en échec à au moins un traitement de fond classique et susceptible d'être traitée par anti-TNF peut être estimée entre 19 500 et 26 000 patients.

Selon les experts, 30% des patients traités par anti-TNF ont une réponse inadéquate ou une intolérance à ces traitements, soit environ 6000 à 8 000 patients.

Chez ces patients, les options thérapeutiques sont le recours à un deuxième anti-TNF ou à une biothérapie ne ciblant pas le TNF par abatacept, rituximab ou tocilizumab. On ne dispose pas de données permettant d'estimer la proportion de patients susceptibles de tirer bénéfice d'un traitement par abatacept à ce stade de la maladie. A noter que les patients ayant reçu de l'abatacept en 2^{ème} intention ne peuvent plus recevoir le recevoir en 3^{ème} intention.

La population de patients en échec aux anti-TNF et susceptible d'être traitée par abatacept est donc comprise entre 6000 et 8 000 patients.

Conclusion

⁶ Guillemin F, Saraux A. et al. Prevalence of rheumatoid arthritis in France: 2001. Ann Rheum Dis 2005; 64 : 1427-1430.

⁷ Site ameli

Sur la base de ces données, la population cible de ORENCIA SC est du même ordre que celle de la forme IV, elle est estimée entre :

- 19 500 à 26 000 patients ayant eu une réponse inadéquate à un traitement antérieur par un DMARD, y compris le MTX ;
- 6000 à 8000 patients ayant eu une réponse inadéquate ou une intolérance aux traitements de fond dont au moins un anti-TNF.

011 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

► Demandes de données

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.