



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

18 juillet 2007

ORENCIA 250 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion
Boîte de 1 flacon
Code CIP (570 892.7)

Laboratoires BRISTOL-MYERS SQUIBB

abatacept

Liste I

Médicament réservé à l'usage hospitalier.
Prescription réservée aux spécialistes (en rhumatologie ou en médecine interne).

Date de l'AMM : 21 mai 2007

Motif de la demande : inscription Collectivités.

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

abatacept

1.2. Originalité

L'abatacept est un immunosuppresseur sélectif qui a la particularité d'agir par modulation sélective de la co-stimulation des lymphocytes T, en mimant l'action physiologique du CTLA-4 (Cytotoxic T Lymphocyte T associated Antigen-4).

1.3. 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.

1.4. Posologie

Le traitement doit être instauré et surveillé par des médecins spécialistes expérimentés dans le diagnostic et le traitement de la PR.

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

Dose d'ORENCIA^a

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

^a environ 10 mg/kg

^b chaque flacon contient 250 mg d'abatacept

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2007)

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

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

2.2.1. Médicaments de comparaison

Néant : il n'existe à ce jour aucun médicament indiqué dans le traitement de la PR après réponse inadéquate ou intolérance à un anti-TNF et ayant le même mécanisme d'action qu'ORENCIA.

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Une seule spécialité a l'AMM dans le traitement de la PR après réponse inadéquate ou intolérance à un anti-TNF : MABTHERA (rituximab).

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Efficacité

Le laboratoire a fourni trois études cliniques de phase III ayant évalué l'efficacité et la tolérance de l'abatacept (ORENCIA) dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde chez des patients :

- insuffisamment répondeurs au méthotrexate (MTX) à une dose moyenne orale ou parentérale ≥ 16 mg/semaine (2 études – AIM et IM 101-043) ou,
- en échec à au moins un anti-TNF (1 étude - ATTAÏN).

La méthodologie de ces études est décrite dans le tableau ci-après :

	AIM	IM 101-043	ATTAIN
Objectifs	Evaluer l'efficacité et la tolérance de l'abatacept en association au MTX dans le traitement de la PR chez des patients <u>en échec au MTX</u>	Evaluer les effets de l'abatacept en association au MTX sur l'activité de la PR chez les patients <u>en échec au MTX</u> . Parmi les objectifs secondaires : - comparer les effets de l'infliximab + MTX sur l'activité de la PR par rapport au placebo + MTX - comparer les effets de l'abatacept + MTX et de l'infliximab + MTX sur le DAS 28.	Comparer l'efficacité et la tolérance de l'abatacept + DMARD à celles du placebo + DMARD dans le traitement de la PR <u>en échec à au moins un anti-TNF</u>
Population	652 patients randomisés, ayant une PR active, évoluant depuis en moyenne 9 ans. - DAS 28 moyen = 6.8 - Nombre moyen d'articulations douloureuses : 31-32. - Nombre moyen d'articulations gonflées : 21-22 - HAQ moyen : 1.7	431 patients ayant une PR active évoluant depuis en moyenne 7.8 ans. - DAS 28 moyen = 6.8. - Nombre moyen d'articulations douloureuses : 31 - Nombre moyen d'articulations gonflées : 21 - HAQ moyen : 1.8	391 patients ayant une PR active, évoluant depuis en moyenne 12 ans. - DAS 28 moyen = 6.9. - Nombre moyen d'articulations douloureuses ≥31. - Nombre moyen d'articulations gonflées : 22 - HAQ moyen : 1.8
Méthodologie	Etude contrôlée versus placebo + MTX, randomisée, double aveugle	Etude contrôlée versus infliximab ou placebo + MTX, randomisée, double aveugle	Etude contrôlée versus placebo + DMARD, randomisée, double aveugle
Traitements	MTX (≥ 15 mg/sem) associé à : - soit abatacept 10 mg/kg en IV de 30 mn à J1, J15, J29 puis tous les 28 jours (n= 433)* - soit placebo (n= 219)*	MTX (≥ 15 mg/sem) associé à : - soit abatacept 10 mg/kg en IV de 2 h à J1, J15, J29, J57, J85 puis tous les 28 jours (n=156) - Infliximab 3 mg/kg en IV de 2 h à J1, J15, J43, J85 puis toutes les 8 semaines (n=165) - soit placebo (n= 110)	MTX (≥ 15 mg/sem) associé à : - soit abatacept 10 mg/kg en IV de 30 mn à J1, J15, J29 puis tous les 28 jours (soit un total de 7 perfusions), (n= 258) - soit placebo (n= 133)
Durée	1 an	1 an	6 mois
Critères principaux	- ACR 20 à 6 mois - Réponse HAQ à 12 mois (amélioration ≥ 0.3 unité par rapport à l'inclusion) - Score d'érosion de Sharp modifié par Genant à 1 an	- Variation du DAS 28 à 6 mois	- ACR 20 à 6 mois - réponse HAQ à 6 mois (amélioration ≥ 0.3 unité par rapport à l'inclusion)

* Neuf patients du groupe abatacept et 5 du groupe placebo ont été exclus de l'analyse de l'efficacité. L'évaluation de l'efficacité a donc porté sur 424 patients du groupe abatacept + MTX et 214 patients du groupe MTX + placebo.

Pour la définition des critères évalués, se référer à l'annexe 1

Résultats :

➤ **PR ayant eu une réponse inadéquate au MTX**

Etude AIM¹ :

Le taux de réponse ACR 20 à 6 mois a été plus élevé avec abatacept + MTX (68%, 288/424) qu'avec le MTX + placebo (40%, 85/214), $p < 0.001$.

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

- la progression de l'atteinte radiologique à 1 an évaluée par le score d'érosion de Sharp modifié par Genant a été plus faible avec abatacept + MTX qu'avec MTX + placebo (0.63 vs 1,14, $p < 0.029$) et,
- la proportion de patients ayant une réponse HAQ à 1 an a été plus importante avec abatacept + MTX (64%) qu'avec MTX + placebo (39%) , $p < 0.001$.

Etude IM 101-043 :

Analyse des résultats en ITT. Après 6 mois de traitement, la baisse moyenne du DAS 28 a été significativement plus importante avec abatacept + MTX (-2.53) et avec infliximab + MTX (-2.25) que sous placebo + MTX (-1.48), $p < 0.001$.

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

- A 6 mois, aucune différence n'a été mise en évidence entre les deux traitements (-0.28, IC 95% [-0.61 ; 0.06]).
- A 1 an, la différence a été statistiquement significative en faveur de l'abatacept (-0.62, IC 95% [-0.96 ; -0.29]).

➤ **Patients en échec à au moins un anti-TNF**

Etude ATTAIn² :

Analyse des résultats en ITT.

Le taux de réponse ACR 20 à 6 mois a été plus élevé avec abatacept + MTX (50%) qu'avec le MTX + placebo (20%), $p < 0.001$.

Par ailleurs, la proportion de patients ayant une réponse HAQ à 6 mois a été plus importante sous abatacept + MTX (47%) que sous méthotrexate + placebo (23%), $p < 0.001$.

Extension en ouvert à 2 ans

Dans la phase en extension en ouvert des études AIM et ATTAIn, les réponses ACR 20, 50 et 70 se sont maintenues sur une période de 24 mois chez les patients traités par abatacept.

Dans la phase d'extension en ouvert de l'étude AIM, le taux de progression des dommages structuraux au cours de la deuxième année a été significativement plus faible qu'au cours de la première année chez les patients randomisés sous abatacept ($p < 0.0001$).

Remarque

-
1. Kremer JM et al. Effect of abatacept in patients with methotrexate resistant active reumatoid arthritis - A randomized trial. Ann Int Med 2006 ; 144: 865 - 876.
 2. Genovese MC et al. Abatacept for Rheumatoid Arthritis Refractory to Tumor Necrosis Factor α Inhibition. N Engl J Med 2005; 353:1114-23.

On ne dispose pas de données sur la proportion de patients ayant une PR modérée dans les études ayant évalué l'abatacept.

3.2. Tolérance

Le profil de tolérance de l'abatacept (ORENCIA) a été évalué lors d'études cliniques contrôlées versus placebo (1955 patients traités par abatacept et 989 traités par placebo) et en particulier dans l'étude ASSURE (n=1441 dont 959 traités par abatacept) dont l'objectif était d'évaluer la tolérance de l'abatacept (10 mg/kg) par rapport au placebo chez des patients atteints de PR active et recevant 1 ou plusieurs DMARD conventionnels ou biologiques.

Dans les études versus placebo, l'incidence des effets indésirables a été de 52.2% avec abatacept et de 46.1% avec placebo. Les plus fréquents ($\geq 5\%$) ont été des céphalées et des nausées.

La proportion de patients ayant arrêté le traitement pour effets indésirables a été de 3.4% avec abatacept et de 2.2% avec placebo.

Les autres événements indésirables rapportés avec une fréquence ($>2\%$) ont été principalement : infections des voies respiratoires supérieures et des voies urinaires, sensations vertigineuses, diarrhée, rash, toux et hypertension artérielle.

Des réactions au niveau du site de perfusion ont été observées chez 9.8 % des patients traités par abatacept et 6.7% des patients traités par placebo. Il s'agissait principalement d'étourdissements, de céphalées et d'élévation de la pression artérielle/ hypertension.

Par ailleurs, chez les 54 patients inclus et atteints de BPCO, 51.4% des patients traités par abatacept et 47.1% de ceux recevant du placebo ont eu des effets indésirables (notamment : exacerbations de BPCO, toux, râles bronchiques et dyspnée).

L'incidence des infections possiblement liées au traitement a été de 23.2% avec abatacept et de 19.5% avec placebo.

La fréquence des néoplasies malignes a été de 1.4% avec abatacept et de 1.1% avec placebo.

Le plan de gestion de risque européen intègre le suivi des infections et des cancers.

3.3. Conclusion

L'efficacité de l'abatacept 10 mg/kg (ORENCIA) en association au MTX (15 mg/semaine) dans le traitement de la PR active en échec au MTX (2 études) ou à au moins un anti-TNF (1 étude) a été démontrée sur les critères ACR 20 (2 études) et DAS 28 (1 étude).

Dans l'étude AIM, réalisée chez des patients ayant eu une réponse inadéquate au MTX, le taux de réponse ACR 20 à 6 mois a été plus élevé avec abatacept + MTX (68%) qu'avec MTX seul+ placebo (40%), $p < 0.001$.

Dans l'étude ATTAIN réalisée chez des patients en échec à au moins un anti-TNF, le taux de réponse ACR 20 à 6 mois a été plus élevé avec abatacept + MTX (50%) qu'avec le MTX + placebo (20%), $p < 0.001$.

Enfin, dans l'étude IM 101-043, réalisée chez des patients ayant eu une réponse inadéquate au MTX, la baisse moyenne du DAS 28 après 6 mois de traitement, a été significativement plus importante avec abatacept + MTX (-2.53) et avec infliximab + MTX (-2.25) qu'avec MTX + placebo (-1.48), $p < 0.001$.

Des analyses secondaires, à visée exploratoire ne permettant pas de conclure avec un niveau de preuve suffisant, n'ont pas mis en évidence de différence entre abatacept et infliximab à 6 mois, mais une différence significative en faveur de l'abatacept a été mise en évidence à 1 an.

Aucune étude n'a comparé l'abatacept à un anti-TNF chez des patients en échec à au moins un anti-TNF.
Une réduction de la progression des dommages structuraux et une amélioration des capacités fonctionnelles ont été démontrées chez les patients traités par abatacept + MTX.

4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

La polyarthrite rhumatoïde est une maladie chronique grave et invalidante. Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est important.

Intérêt en termes de santé publique :

Le fardeau induit par la polyarthrite rhumatoïde, maladie chronique grave et invalidante, est important. Celui induit par la sous-population susceptible de bénéficier du traitement est modéré.

Améliorer la prise en charge thérapeutique de la polyarthrite rhumatoïde est un besoin de santé publique qui s'inscrit dans le cadre des objectifs du GTNDO*.

Compte tenu, de la taille de l'impact attendu sur la morbidité et la qualité de vie (modérée) mais aussi de la taille restreinte de la population, de l'incertitude de la tolérance à long terme, il est attendu un intérêt de santé publique pour cette spécialité. Mais cet intérêt, au même titre que celui de MABTHERA, est faible.

Il existe une seule alternative thérapeutique ayant l'AMM dans la polyarthrite rhumatoïde avec une réponse inadéquate ou une intolérance aux traitements de fond dont au moins un anti-TNF (rituximab- MABTHERA). Le service médical rendu par ORENCIA est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

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.

4.3. 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.

* GTNDO : Groupe Technique National de définition de Objectifs (DGS) 2003

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.

4.4. Population cible

La prévalence de la polyarthrite rhumatoïde est de l'ordre de 130 000 à 240 000 patients. Selon les avis d'experts, 45% à 60 % de ces patients sont actuellement traités par méthotrexate.

Environ 18% des patients traités par le méthotrexate échappent au traitement.

La population cible des anti-TNF dans cette indication serait comprise entre 10 000 et 26 000 patients.

Selon les experts, 1/3 des patients qui sont traités par anti-TNF ont une réponse inadéquate ou une intolérance soit 3 500 à 8 000 patients.

Selon son libellé d'indication, ORENCIA doit être réservé aux patients ayant eu une réponse inadéquate ou une intolérance aux traitements de fond dont au moins un anti-TNF soit une population cible comprise entre 3 500 et 8 000 patients.

4.5. Recommandations de la commission de la transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans l'indication et à la posologie de l'AMM.

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 similaires.

La Commission de la Transparence rappelle que cette étude a pour objectif :

- 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.

Définition des critères de jugement évalués dans les études cliniques

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

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

L'indice de Handicap HAQ (Health Assessment Questionnaire) permet d'évaluer les restrictions fonctionnelles physiques des patients ayant une polyarthrite rhumatoïde. Il s'agit d'un questionnaire à remplir par le patient.

HAQ >2 : handicap sévère, <1 : handicap peu important.

Le Score de Sharp modifié par Genant

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