



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

05 janvier 2011

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

Laboratoires BRISTOL-MYERS SQUIBB

Abatacept

Code ATC : L04AA24

Liste I

Médicament réservé à l'usage hospitalier.

Prescription réservée aux spécialistes (en rhumatologie ou en médecine interne).

Note : demande en cours pour rajouter les pédiatres

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

Date du dernier rectificatif d'AMM : 20 janvier 2010 (extension d'indication)

Motif de la demande : Inscription Collectivités dans l'extension d'indication « traitement de l'arthrite juvénile idiopathique poly articulaire (AJI) active modérée à sévère chez les patients pédiatriques âgés de 6 ans et plus ayant eu une réponse insuffisante à d'autres DMARD incluant au moins un anti-TNF».

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Abatacept

1.2. Indications

Ancien libellé d'indication :

« Polyarthrite rhumatoïde :

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

Nouveau libellé des indications :

Polyarthrite rhumatoïde (indication non examinée dans le cadre de cet avis) :

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

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

Note : l'indication d'ORENCIA dans la PR adulte a été modifiée le 01/07/2010 (ajout en plus de la 3^{ème} intention (échec d'un anti-TNF) de la 2^{ème} intention (échec des traitements de fond classiques dont le MTX). **Cette modification sera examinée par la Commission de la Transparence dans le cadre d'un avis de modification des conditions d'inscription.**

Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire (nouvelle indication faisant l'objet du présent avis) :

« ORENCIA, en association avec le méthotrexate, est indiqué dans le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique poly articulaire (AJI) active modérée à sévère chez les patients pédiatriques âgés de 6 ans et plus ayant eu une réponse insuffisante à d'autres DMARDs¹ incluant au moins un anti-TNF. ORENCIA n'a pas été étudié chez l'enfant de moins de 6 ans. »

1.3. Posologie

« Le traitement doit être initié et surveillé par des médecins spécialistes expérimentés dans le diagnostic et le traitement de la polyarthrite rhumatoïde. En l'absence de réponse à l'abatacept dans les 6 mois, la poursuite du traitement doit être réévaluée.

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

Adultes

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

Tableau 1. Dose d'ORENCIA^a

Poids du patient	Dose	Nombre de Flacons ^b
< 60 kg	500 mg	2
≥ 60 kg à ≤ 100 kg	750 mg	3
> 100 kg	1 000 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.

Sujets âgés

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.

Patients pédiatriques

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

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

Insuffisants rénaux et hépatiques

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

Mode d'administration

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

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2010)

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

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Il n'existe aucun autre médicament indiqué dans le traitement de l'AJI 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

Il s'agit des médicaments ayant l'AMM dans le traitement de fond de l'AJI :

- les anti-TNF : ENBREL (étanercept) et HUMIRA (adalimumab)
- le méthotrexate : METHOTREXATE BELLON, METOJECT, LEDERTREXATE

Leurs libellés d'indication ne sont pas superposables et sont précisés dans le tableau ci-après.

Tableau 1. Médicaments comparables

Spécialités	Indication dans l'AJI	Dose Intervalle de dose voie
ORENCIA (abatacept)	AJI polyarticulaire active – ≥ 6 ans – En cas de réponse insuffisante à d'autres traitements de fond, incluant au moins un anti-TNF. – en association au MTX	10 mg/kg J1, J15 puis toutes les 4 semaines intraveineuse
HUMIRA (adalimumab)	AJI polyarticulaire active – 13 à 17 ans – En cas de réponse insuffisante à un ou plusieurs traitements de fond <ul style="list-style-type: none"> ○ en association au MTX ○ en monothérapie (sans MTX) en cas d'intolérance au MTX ou lorsque la poursuite du MTX est inadaptée 	40 mg 1 fois toutes les 2 semaines sous-cutanée
ENBREL (étanercept)	AJI polyarticulaire active – 4 à 17 ans – En cas de réponse inadéquate ou d'intolérance au MTX <ul style="list-style-type: none"> ○ en association au MTX ○ en monothérapie (sans MTX) 	0,4mg/kg (25 mg max) 2 fois par semaine sous-cutanée
METHOTREXATE Bellon METOJECT LEDERTHREXATE (méthotrexate)	– AJI polyarticulaire active – En cas de réponse inadéquate aux AINS	10 mg/m ² (max 20 mg/m ²) 1 fois par semaine orale ou IM ou SC

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Efficacité

L'efficacité de l'abatacept (ORENCIA) dans le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique (AJI) a été évaluée dans une étude clinique (IM 101 033²) réalisée de février 2004 à mai 2008. L'objectif principal de cette étude était de comparer l'efficacité de l'abatacept à celle du placebo chez des patients âgés d'au moins 6 ans, sélectionnés comme répondeurs à l'abatacept au cours d'une période de pré-inclusion ouverte de 4 mois.

Méthodologie : Etude contrôlée, randomisée, ayant comporté 3 périodes A, B et C, ouverte durant les périodes A (sélection des patients répondeurs) et C (extension), et double aveugle pendant la période B.

Période A :

Période ouverte de pré-inclusion d'une durée de 4 mois dont l'objectif était de sélectionner les patients répondeurs à l'abatacept.

Ont été inclus des patients ayant :

- un âge compris entre 6 et 17 ans,
- une AJI avec au moins 2 articulations avec arthrite active³ et 2 articulations avec limitation de la mobilité,
- eu une réponse thérapeutique insuffisante ou une intolérance à au moins un traitement de fond (classique ou biothérapie). Les patients ne devaient donc pas nécessairement avoir eu une réponse insuffisante ou une intolérance à anti-TNF pour participer à l'étude.

Au total 190 patients ont été inclus pour recevoir 10 mg/kg d'abatacept en perfusions de 30 minutes à J1, J15, J29, J57 et J85. Leurs caractéristiques démographiques et médicales sont décrites dans le tableau 2. Les patients avaient en moyenne 12,4 ans, avaient une AJI majoritairement polyarticulaire (64%) et active (16 articulations avec arthrite active et mobilité limitée). La durée moyenne de la maladie était de 4,4 ans. A leur inclusion dans l'étude, 96% d'entre-eux recevaient un traitement de fond, principalement le méthotrexate (74%). En dehors du méthotrexate (MTX), autorisé comme traitement de fond concomitant, tous les autres traitements de fond devaient être interrompus lors de l'inclusion dans l'étude. Seuls 56 patients sur les 190 inclus avaient préalablement été traités par un anti-TNF et pouvaient être considérés comme répondants aux critères d'instauration d'un traitement par abatacept retenus par l'AMM.

Note : Les critères d'échec (réponse insuffisante ou intolérance) n'ont pas été définis dans le rapport clinique. L'échec était évalué par le médecin investigateur.

2. Ruperto et al. abatacept in children with juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled withdrawal trial long-term safety and efficacy of abatacept in children with juvenile idiopathic arthritis. The Lancet 2008; 372(9636) : 383 – 391.

3 Arthrite active : présence de gonflement ou d'une limitation de la mobilité accompagnée de douleurs, de raideurs ou des deux.

Tableau 2. Caractéristiques des patients à l'inclusion (période A)

Nombre de patients inclus en période A	190
Age (ans) - moyenne (ET)	12,4 (3,0)
Min-max	5-17
Poids moyen (kg)	42 (15)
Ancienneté de la maladie (années) - moyenne (ET)	4,4 (3,8)
Répartition selon la forme d'AJI	
Polyarticulaire FR- - n(%)	84 (44,2)
Polyarticulaire FR+ - n(%)	38 (20,0)
Systémique - n(%)	37 (19,5)
Oligoarticulaire extensive - n(%)	27 (14,2)
Oligoarticulaire persistante - n(%)	3 (1,6)
Nombre articulations avec arthrite active - moyenne (ET)	16,2 (12,7)
Nombre articulations avec limitation mobilité - moyenne (ET)	16,3 (14,5)
Evaluation globale de l'activité de la maladie par le médecin (EVA de 100 mm) - moyenne (ET)	54,2 (20,3)
Evaluation du bien être de l'enfant par les parents (EVA de 100 mm) - moyenne (ET)	44,5 (24,6)
Score CHAQ (score de 0 à 3) - moyenne (ET)	1,3 (0,8)
CRP (mg/dL) - moyenne (ET)	3,2 (4,4)
VS (mm/hr) - moyenne (ET)	32,0 (26,8)
Traitements de fond antérieurs	
Méthotrexate – n(%)	140 (74)
Autres DMARDs que MTX – n(%)	2 (1,1)
Anti-TNF	56 (29) *
Traitement de fond associé	
MTX, n (%)	138 (72,6)
Posologie (mg/m ² /semaine) - moyenne (ET)	13,2 (4,7)

* seul ou en association au MTX

Ont été considérés comme répondeurs à l'abatacept, les patients ayant une réponse ACR pédiatrique 30. La réponse ACR pédiatrique 30 correspond à l'amélioration d'au moins 30% par rapport aux valeurs initiales de 3 des 6 composants et à l'aggravation d'au maximum un composant du score ACR pédiatrique.

Les 6 composants étaient les suivants :

- évaluation globale de la sévérité de la maladie par le médecin (sur échelle visuelle analogique EVA 0 – 10 cm)
- évaluation globale du bien-être général du patient par le parent (sur EVA 0 - 10 cm)
- capacités fonctionnelles du patient (Disability index of Childhood Health Assessment Questionnaire – CHAQ)
- nombre d'articulations actives
- nombre d'articulations à mobilité réduite
- CRP (Protéine C Réactive)

Sur les 190 patients inclus, 170 patients ont terminé la période A. La principale raison d'arrêt du traitement a été le manque d'efficacité (8,9%), cf. tableau 3.

Tableau 3. Arrêts de traitement au cours de la période A

	Abatacept
Nombre de patients inclus en période A	190
Arrêts de traitements – n (%)	20 (10,5)
Motif – n (%) :	
Événement indésirable	1 (0,5)
Efficacité insuffisante	17 (8,9)
Retrait de consentement	1 (0,5)
Autre	1 (0,5)

Au total, 123 sur les 190 patients (64,7%) ont eu une réponse ACR 30 pédiatrique à 4 mois (amélioration d'au moins 30% par rapport aux valeurs initiales de 3 des 6 composants et aggravation d'au maximum un composant du score ACR pédiatrique). Environ 74% de ces patients ont été traités par l'abatacept en association au MTX à la posologie moyenne de 13 mg/m²/semaine (posologie habituelle dans l'AJI).

Des analyses en sous-groupe ont été réalisées afin d'évaluer le pourcentage de répondeurs à l'abatacept dans la population d'intérêt (patients pré-traités par un anti-TNF). Dans ce sous groupe de 56 patients, 22 patients ont eu une réponse ACR pédiatrique 30 à 4 mois, soit un pourcentage de répondeurs de 39%. A titre indicatif, dans le sous groupe de patients n'ayant pas reçu un traitement anti-TNF préalable (hors AMM), la proportion de patients répondeurs ACR pédiatrique 30 a été de 101/133 (76%).

Période B :

Période randomisée en double aveugle de 6 mois dont l'objectif était de comparer l'efficacité de l'abatacept au placebo chez des patients sélectionnés comme répondeurs à l'abatacept au cours de la période A.

Le critère principal d'efficacité de cette phase double aveugle était le délai de survenue de la 1^{ère} poussée inflammatoire. La poussée inflammatoire était définie par :

- une aggravation d'au moins 30% d'au moins 3 des 6 composants du score « ACR pédiatrique » et,
- une amélioration \geq 30% d'au maximum 1 composant du score « ACR pédiatrique » sur les 6.
- une aggravation d'au moins 2 cm sur l'EVA (sur 10 cm) si l'évaluation globale du médecin ou des parents était utilisée pour définir la poussée,
- une aggravation d'au moins 2 articulations si le nombre d'articulations actives ou le nombre d'articulations avec limitation de la mobilité était utilisé pour définir la poussée.

La proportion de patients ayant présenté une poussée inflammatoire a été évaluée comme critère secondaire.

Un patient sur les 123 répondeurs ACR30 pédiatrique au cours de la période A ayant retiré son consentement, 122 patients ont été randomisés pour recevoir 10 mg/kg d'abatacept ou le placebo une fois par mois pendant les 6 mois de l'étude ou jusqu'à l'apparition d'une poussée inflammatoire. Parmi ces patients, seuls 20 (16%) avaient préalablement été traités par un anti-TNF : 8/60 patients du groupe abatacept et 12/62 patients du groupe placebo et seulement un de chaque groupe avait préalablement été traité par 2 anti-TNF. Au cours de cette phase 81,7% (n=49/60) des patients traités par abatacept l'ont été en association au MTX à une dose moyenne de 13,5 mg/m²/semaine (posologie habituelle). Tous les patients n'étaient donc pas traités par l'abatacept en association au MTX (comme recommandé par le RCP). Les caractéristiques des patients figurent dans le tableau 4.

Tableau 4. Caractéristiques initiales des patients inclus dans la période B

	Abatacept	Placebo
Nombre de patients inclus en période B*	60	62
Age (ans) - moyenne (ET) min-max	12,6 (3,0) 6-17	12,0 (3,0) 5-17
Ancienneté de la maladie (années) - moyenne (ET)	3,8 (3,7)	3,9 (3,5)
Nombre articulations avec arthrite active - moyenne (ET)	18,2 (11,5)	14,7 (12,8)
Nombre articulations avec limitation de la mobilité - moyenne (ET)	17,3 (13,2)	14,3 (13,7)
Evaluation globale de l'activité de la maladie par le médecin (EVA de 100 mm) - moyenne (ET)	53,5 (17,8)	52,7 (21,1)
Evaluation du bien être de l'enfant par les parents (EVA de 100 mm) - moyenne (ET)	41,8 (22,5)	39,9 (24,7)
Score CHAQ (score de 0 à 3) - moyenne (ET)	1,3 (0,7)	1,2 (0,8)
CRP (mg/dL) - moyenne (ET)	2,9 (4,6)	2,7 (3,4)
VS (mm/hr) - moyenne (ET)	30,8 (26,9)	31,4 (27,7)
Traitements reçus par les patients lors de la randomisation en période B :		
Methotrexate – n(%)	49 (81,7)	47 (75,8)
Autres DMARD – n(%)	0 (0)	1 (1,6)
Corticoides – n(%)	28 (46,7)	27 (43,5)
AINS – n(%)	53 (88,3)	58 (93,5)
Traitement biologique antérieur reçu avant l'inclusion :		
Anti-TNFs – n (%)	8 (13,3)	13 (21,0)

ET : Ecart-type ; Fr : facteur rhumatoïde ; EVA : échelle visuelle analogique ; CHAQ : Childhood Health Assessment Questionnaire ; CRP : C réactive protéine ; VS : vitesse de sédimentation ; DMARD : Disease Modifying Anti-rheumatoid Arthritis Drugs ; AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens

Le pourcentage d'arrêts de traitement a été élevé principalement pour manque d'efficacité (17% dans le groupe abatacept) cf. tableau 5.

Tableau 5. Arrêts de traitement au cours de la période B

	Abatacept	Placebo
Nombre de patients inclus en période B	60	62
Arrêts de traitement – n (%)	11 (18,3)	31 (50,0)
Motif – n (%) :		
Efficacité insuffisante	10 (16,7)	31 (50,0)
Retrait de consentement	1 (1,7)	-

• Résultats sur le critère principal (délai de survenue de la première poussée) :

L'analyse a été effectuée en ITT. Le délai médian de survenue d'une poussée inflammatoire dans le groupe abatacept n'a pas pu être estimé, car moins de 50% des patients ont eu une poussée au cours des 6 mois du suivi.

Proportion de patients ayant eu une poussée (critère secondaire) :

Dans la population de l'étude majoritairement (à plus de 80%) hors AMM, après 6 mois, la proportion de patients ayant eu une poussée a été significativement plus faible dans le groupe abatacept (12/60 ; 20%) que dans le groupe placebo (33/62 ; 53,2%) ; $p < 0,001$. Plus de 80% de ces patients ayant été traités en association au MTX, la réponse thérapeutique observée doit être interprétée comme celle de l'association abatacept + MTX.

Seuls 20 des 122 patients inclus dans cette phase répondaient aux critères retenus par l'AMM. Des analyses en sous-groupe ont mis en évidence chez ces patients, un nombre de patients ayant une poussée inflammatoire de 2/8 avec l'abatacept versus 8/12 avec le placebo. Chez ceux n'ayant pas reçu antérieurement de traitement anti-TNF, il a été noté une proportion de patients ayant une poussée inflammatoire de 19,2% (10/52) dans le groupe abatacept versus 51% (25/49) dans le groupe placebo.

Les données cliniques sont donc très limitées pour apprécier la quantité d'effet de

l'abatacept dans le traitement de l'AJI chez les patients ayant eu une réponse insuffisante ou une intolérance à un anti-TNF.

Période C⁴ :

Phase d'extension ouverte de traitement par 10 mg/kg d'abatacept pendant une durée maximale de 5 ans. L'objectif de cette période était d'évaluer la tolérance de l'abatacept. Les patients ayant complété les 6 mois de la période en double aveugle B étaient éligibles à la période C. Par ailleurs, en cas de poussée inflammatoire durant la période B, les patients avaient la possibilité d'être inclus immédiatement dans la période C. De plus, les patients ayant eu une réponse inadéquate lors de la phase de pré-inclusion (période A) pouvaient être inclus.

Au total, 153 patients ont été traités par abatacept pendant cette phase d'extension. La durée moyenne de traitement a été d'environ 35 mois (durée minimale de traitement 21 mois). Sur les 153 patients inclus dans cette phase, 42 (27,5%) ont arrêté le traitement essentiellement pour manque d'efficacité (13,1%).

L'objectif principal de cette phase étant l'évaluation de la tolérance, les résultats sont pris en compte dans la rubrique 3.2.

3.2. Tolérance

La tolérance de l'abatacept dans la population pédiatrique a été évaluée dans une étude clinique réalisée chez 190 patients traités pendant en moyenne 35 mois par l'abatacept (4 mois pendant la période A, 6 mois pendant la période B et au moins 21 mois pendant la période C).

Des événements indésirables ont été rapportés chez 70% (133/190) des patients traités par abatacept au cours de la période A, 27,4% de ces événements ont été considérés comme liés au traitement. La majorité des effets indésirables ont été d'intensité légère à modérée et n'ont pas nécessité d'arrêt de traitement en dehors d'un cas de leucémie survenue au cours la période A.

Au cours de cette étude clinique, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés avec l'abatacept ont été similaires en nature, à l'exception de la fièvre, à ceux observés chez l'adulte (infections, troubles gastro-intestinaux et réactions à la perfusion). Les effets indésirables très fréquents ($\geq 1/10$) ont été les céphalées et les nausées et les effets indésirables fréquents ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ont été : diarrhée, toux, infections des voies respiratoires supérieures, fièvre, rhinopharyngite, douleur épigastrique.

Des réactions dans l'heure suivant la perfusion ont été rapportées chez 4% des patients au cours de la période A et 2% des patients au cours de la période B. Ces réactions ont été comparables aux celles rapportées chez l'adulte. Des réactions sont survenues dans les 24 heures suivant la perfusion, essentiellement des céphalées, chez 16 % des patients traités par abatacept durant la période A et 3% des patients au cours de la période B.

Un cas de varicelle a été rapporté au cours de la période A et un cas de sclérose en plaques pendant la période C.

Des anticorps dirigés contre l'abatacept ont été détectés chez 0,5% des patients pendant la période A, 13% pendant la période B et 11,4% des patients pendant la période C. La présence d'anticorps n'a pas été associée à une modification de l'efficacité de l'abatacept.

4 Ruperto et al. Long-term safety and efficacy of abatacept in children with juvenile idiopathic arthritis. Arthritis Rheum. 2010;62 (6):1792-1802.

L'abatacept est commercialisé dans l'AJI chez les patients d'âge supérieur ou égal à 6 ans aux Etats-Unis depuis avril 2008 et au Canada depuis juillet 2008. De décembre 2005 à juin 2008, les données post-commercialisation disponibles pour les patients d'âge inférieur ou égal à 16 ans ont permis d'identifier 10 effets indésirables dont 2 purpura, une uvéite, une thrombocytopénie et une lymphopénie (le nombre de patients exposé n'a pas été documenté). L'analyse du dernier PSUR⁵ couvrant la période de juin 2008 à décembre 2008 a donné lieu à une mise à jour des mises en garde du RCP et du PGR relative au risque de leucoencéphalite multifocale progressive.

Un plan européen de gestion de risque commun à l'indication adulte a été mis en place, notamment pour surveiller la survenue d'infections, de cancers et d'effets sur le système immunitaire. Un registre est en cours de mise en place par le laboratoire.

3.3. Conclusion

L'efficacité et la tolérance de l'abatacept (ORENCIA) dans le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique (AJI) ont été évaluées dans une étude clinique versus placebo chez des enfants répondeurs à l'abatacept. Ont été inclus 190 patients âgés de 6 à 17 ans ayant une AJI active (nombre moyen d'articulations avec arthrite active et mobilité limitée : 16), majoritairement poly articulaire (64%), une réponse insuffisante ou une intolérance à au moins un traitement de fond antérieur « non biologique » tel que le méthotrexate ou « biologique » tel qu'un anti-TNF ou l'anakinra. L'étude a comporté 3 phases : une phase A ouverte de sélection des patients répondeurs, une phase B double aveugle et une phase C d'extension ouverte.

Au cours de la phase A dont l'objectif était de sélectionner les patients répondeurs à l'abatacept, les 190 patients éligibles ont été traités pendant 4 mois par abatacept (10 mg/kg en perfusions de 30 minutes). Environ 74% des patients étaient également traités par le MTX (13,2 mg/m²/semaine). Ont été considérés comme répondeurs à l'abatacept, les patients ayant une réponse ACR 30 pédiatrique⁶ à 4 mois. La réponse ACR pédiatrique 30 avait été définie comme une amélioration d'au moins 30% par rapport aux valeurs initiales de 3 des 6 composants et une aggravation d'au maximum un composant du score ACR pédiatrique. La proportion de patients répondeurs à l'abatacept (ACR 30 pédiatrique à 4 mois) a été de 64,7% (123/190).

Au cours de la phase B, les patients répondeurs ACR pédiatrique 30, à l'exception d'un patient qui a retiré son consentement, soit 122 patients ont été randomisés pour recevoir en double-aveugle pendant 6 mois soit l'abatacept (10 mg/kg) soit le placebo. La majorité des patients étaient également traités par le méthotrexate (81,7% dans le groupe abatacept et 75,8% dans le groupe placebo). La proportion de patients ayant eu une poussée inflammatoire au cours de ces 6 mois a été significativement ($p < 0,001$) plus faible dans le groupe abatacept (12/60 ; 20%) que dans le groupe placebo (33/62 ; 53,2%). Plus de 80% de ces patients ayant été traités en association au MTX, la réponse thérapeutique observée peut être interprétée comme celle de l'association abatacept + MTX.

Au cours de la phase C, dont l'objectif était d'évaluer la tolérance de l'abatacept les patients qui le souhaitent y compris les non répondeurs de la période A, recevaient en ouvert

5 Rapport périodique de pharmacovigilance

6 ACR: American College of rheumatology. Les 6 composants du score ACR pédiatrique sont les suivants :

- évaluation globale de la sévérité de la maladie par le médecin (sur échelle visuelle analogique EVA 0 – 10 cm)
- évaluation globale du bien-être général du patient par le parent (sur EVA 0 - 10 cm)
- capacités fonctionnelles du patient (Disability index of Childhood Health Assessment Questionnaire – CHAQ)
- nombre d'articulations actives
- nombre d'articulations à mobilité réduite
- CRP (Protéine C Réactive)

l'abatacept (10 mg/kg). Sur les 153 patients inclus dans cette phase et traités pendant une durée moyenne de 35 mois, 13,1% ont arrêté le traitement pour manque d'efficacité.

La principale limite de cette étude est le faible nombre de patients évalués répondant aux critères d'instauration d'un traitement par abatacept définis par l'AMM : réponse insuffisante ou intolérance à des traitements de fond dont au moins un anti-TNF. En effet, seuls 56 patients sur les 190 de la phase A et 20 des 122 patients de la phase B avaient préalablement été traités par un anti-TNF. En outre, environ 20% des patients n'ont pas été traités en association au MTX comme recommandé par l'AMM

Une analyse en sous-groupe a été réalisée afin d'évaluer le pourcentage de répondeurs à l'abatacept dans la population d'intérêt (patients préalablement traités par un anti-TNF) :

- au cours de la phase A, 22 des 56 patients ont eu une réponse ACR pédiatrique 30 à 4 mois (39%) et,
- au cours de la phase B, la proportion de patients ayant une poussée inflammatoire a été de 2/8 avec l'abatacept versus 8/12 avec le placebo.

Les données cliniques sont donc très limitées pour apprécier la quantité d'effet de l'abatacept dans le traitement de l'AJI chez les patients ayant eu une réponse insuffisante ou une intolérance à un anti-TNF (population ciblée par l'AMM). Son efficacité n'a pas été étudiée chez les patients de moins de 6 ans.

La tolérance a été similaire à celle observée chez l'adulte. Les effets indésirables très fréquemment ($\geq 1/10$) rapportés ont été des céphalées et des nausées. Les effets indésirables fréquents ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ont été : diarrhées, toux, infections des voies respiratoires supérieures, fièvre, rhinopharyngite, douleur épigastrique. Un cas de varicelle et un cas de leucémie ont été rapportés au cours de la période A. Une sclérose en plaques a été rapportée pendant la période C. Des réactions dans l'heure suivant la perfusion ont été rapportées chez 4% des patients au cours de la période A et 2% des patients au cours de la période B.

Des anticorps dirigés contre l'abatacept ont été détectés chez 0,5% des patients pendant la période A, 13% pendant la période B et 11,4% des patients pendant la période C. Toutefois, la présence d'anticorps n'a pas été associée à une modification de l'efficacité de l'abatacept. En plus de 2 ans de commercialisation de l'abatacept dans l'AJI aux Etats-Unis et au Canada, 10 effets indésirables dont 2 purpura, une uvéite, une thrombocytopenie et une lymphopénie ont été identifiés (le nombre de patients exposé n'a pas été documenté).

La prise en compte des données de pharmacovigilance mondiales de l'abatacept (toutes indications confondues) a abouti à une modification du résumé des caractéristiques du produit (RCP) et à un plan de gestion de risques (PGR) pour intégrer le risque de leucoencéphalite multifocale progressive.

Les infections demeurent le principal risque identifié associé à l'administration d'ORENCIA. Les autres préoccupations liées au mécanisme d'action de l'abatacept sont à long terme les cancers et les réactions auto-immunes.

La surveillance de ces risques par le biais d'extension d'études cliniques, d'études pharmaco-épidémiologiques basées sur des registres, d'études immunologiques et de pharmacovigilance de routine a été intégré au PGR. Un registre de suivi des patients pédiatriques est en cours de mise en place.

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

L'arthrite juvénile idiopathique désigne l'ensemble des atteintes inflammatoires articulaires sans cause reconnue, débutant avant l'âge de 16 ans et de durée supérieure à 6 semaines⁷. Il s'agit d'affections chroniques graves et invalidantes.

ORENCIA est un traitement à visée symptomatique.

Compte tenu :

- des données d'efficacité limitées dans la population d'intérêt des patients âgés de 6 ans et plus, ayant eu une réponse insuffisante à d'autres traitements de fond incluant au moins un anti-TNF et,
- du faible recul et des incertitudes en termes de tolérance,

La Commission de la Transparence considère que le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est moyen.

Intérêt en termes de Santé Publique

Le fardeau de santé publique induit par l'arthrite juvénile idiopathique est faible du fait du nombre restreint de patients concernés (affection orpheline).

L'amélioration de la prise en charge de cette maladie orpheline s'inscrit dans le cadre des priorités de santé publique établies (Plan national Maladies Rares 2005-2008, Règlement des médicaments pédiatriques).

Compte-tenu des données limitées disponibles chez les patients en échec à un traitement par anti-TNF alpha et de l'insuffisance de données sur l'efficacité et la tolérance à plus long terme de l'abatcept, il n'est pas possible de présumer d'un impact supplémentaire attendu sur la morbidité et la qualité de vie des patients traités par ORENCIA, utilisé en association, dans cette indication.

Il n'est pas attendu d'impact sur l'organisation du système de soins.

Il n'est donc pas possible de savoir si ORENCIA, dans cette indication sera en mesure d'apporter une réponse supplémentaire au besoin de santé publique identifié.

En conséquence, en l'état actuel des connaissances et compte tenu de la taille restreinte de la population concernée, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour la spécialité ORENCIA dans cette indication.

Cette spécialité est un traitement de troisième intention de l'AJI. Elle s'adresse aux patients ayant eu une réponse insuffisante ou une intolérance à d'autres médicaments de fond dont au moins un anti-TNF.

Aucun autre médicament n'a l'AMM spécifiquement chez l'enfant à ce stade de la maladie. Le service médical rendu par cette spécialité dans cette indication est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

Bien qu'étant la première biothérapie à disposer d'une autorisation de mise sur le marché chez les patients atteints d'arthrite juvénile idiopathique ayant eu une réponse insuffisante à au moins un anti-TNF, la Commission de la Transparence, au vu :

- des données d'efficacité limitées ne permettant pas d'apprécier le bénéfice apporté par ORENCIA (abatacept) dans cette indication (seuls 16% des patients évalués au cours de la phase en double aveugle de l'étude correspondaient aux patients visés par l'indication) et,
- du faible recul et des incertitudes sur la tolérance,

considère qu'ORENCIA en association au méthotrexate n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique^{7,8,9}

Prise en charge actuelle

Le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique (AJI) a pour objectif de lutter contre l'inflammation, de soulager la douleur, la raideur et de prévenir ou ralentir les lésions articulaires. Il fait appel à des traitements symptomatiques d'action immédiate (AINS, corticoïdes) et parfois à des traitements de fond, selon la forme de l'arthrite juvénile idiopathique systémique, oligo ou polyarticulaire. Les AINS sont utilisés en première intention mais leur efficacité est inconstante. Ils peuvent être associés au besoin à des infiltrations intra-articulaires de corticoïdes.

Le traitement de fond de référence est le méthotrexate (MTX) notamment dans les formes à évolution polyarticulaire sans signes systémiques.

Le léflunomide, l'hydroxychloroquine, la sulfasalazine, l'azathioprine et la ciclosporine sont parfois utilisés (hors AMM) comme alternative au méthotrexate, mais leur efficacité dans l'AJI polyarticulaire est moins bien étayée.

Les anti-TNF : adalimumab et étanercept, sont utilisés pour traiter les AJI polyarticulaires en cas d'échec des autres traitements de fond et ont l'AMM dans l'AJI :

- chez les enfants de 4 à 17 ans, avec réponse insuffisante ou intolérance au MTX (ENBREL – étanercept),
- uniquement chez les enfants de 13 à 17 ans ayant eu une réponse insuffisante à un ou plusieurs traitements de fond classiques (HUMIRA – adalimumab).

Chez les patients ayant eu une réponse insuffisante à un anti-TNF (adalimumab ou étanercept), les alternatives sont :

- l'ajout d'un traitement de fond non biologique en particulier le MTX si l'anti-TNF avait été utilisé en monothérapie,
- le recours au 2^{ème} anti-TNF n'ayant pas encore été utilisé,
- le recours à l'abatacept.

Place de l'abatacept dans la stratégie thérapeutique

L'abatacept est le seul médicament à disposer d'une AMM chez les patients âgés de plus de 6 ans ayant eu une réponse insuffisante à au moins un anti-TNF. Cependant, les données d'efficacité de l'abatacept dans l'indication stricte de l'AMM sont limitées. En effet, dans l'étude clinique versée au dossier (N = 190), peu de patients étaient en échec à au moins

8 Hull RG; British Paediatric Rheumatology Group. Guidelines for management of childhood arthritis. Rheumatology 2001 ; 40 (11) : 1309-12

9 Hashkes PJ, Laxer RM. Medical treatment of juvenile idiopathic arthritis. JAMA 2005 ; 294(13) : 1671-84

un anti-TNF ; seuls 20 patients sélectionnés comme répondeurs à l'abatacept (réponse ACR 30 pédiatrique à 4 mois) et inclus dans la phase d'évaluation en double aveugle l'étaient. La proportion de ces patients ayant une poussée inflammatoire à 6 mois a été de 2/8 avec l'abatacept versus 8/12 avec le placebo. De plus, les données de tolérance restent encore limitées (durée de traitement et nombre de patients exposés faibles). Les risques infectieux, carcinogénique et de réactions auto-immunes doivent être pris en compte.

4.4. Population cible

La prévalence de l'AJI en France est estimée à environ 2 à 3/10 000 enfants^{10,11}.

Selon les données INED, Il y aurait en France au 1^{er} janvier 2010, 9 500 000 enfants d'âge compris entre 6 et 17 ans. La population de patients âgés de 6 à 17 ans atteinte d'AJI serait donc comprise entre 2000 et 3000 patients.

Parmi eux, environ 30% nécessiteraient un traitement de fond type méthotrexate et environ 30% présenteraient une réponse inadéquate ou une intolérance avérée au méthotrexate (Avis d'expert). La population de patients en échec au MTX serait au maximum de 300 enfants.

Selon le rapport de l'EMA (EPAR¹²), 10 à 20 % des patients seraient en échec des anti-TNF. Sur ces bases, la population cible de l'abatacept serait au maximum de 60 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.

10 Prieur AM. La prise en charge des enfants atteints de rhumatismes chroniques. Similitudes et différences avec la polyarthrite rhumatoïde. Revue du rhumatisme 1990 ; 57 :280-286.

11 Job Deslandre et al. Arthrites juvéniles idiopathiques. Encyclopédie orphanet. Septembre 2003.

12 EMA. Assessment report for Oencia February 2010.