

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

2 OCTOBRE 2019

abatacept
ORENCIA 50 mg, 87,5 mg, 125 mg SC et 250 mg IV

Nouvelle indication
Mise à disposition de nouveaux dosages

► L'essentiel

Avis favorable au remboursement d'ORENCIA 50 mg, 87,5 mg, 125 mg et 250 mg dans le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire active modérée à sévère chez les patients âgés de 2 ans (50 mg, 87,5 mg, 125 mg) ou 6 ans (250 mg) après un traitement antérieur par DMARD, en monothérapie ou en association au MTX.

► Quel progrès ?

Pas de progrès dans la prise en charge de l'AJIp

Motif de l'examen	Inscription : pour les présentations pédiatriques ORENCIA 50 mg et 87,5 mg Extension d'indication : ORENCIA 250 mg et 125 mg
Indications concernées	Pour la présentation intraveineuse ORENCIA 250 mg¹ : « ORENCIA poudre pour solution à diluer pour perfusion est indiqué en association avec le méthotrexate dans le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire (AJIp) active modérée à sévère chez les patients pédiatriques âgés de 6 ans et plus ayant présenté une réponse inadéquate à un traitement antérieur par DMARD. ORENCIA peut être administré en monothérapie en cas d'intolérance au méthotrexate ou si le traitement par méthotrexate est inadapté. » Pour les présentations sous-cutanées (SC) ORENCIA 125 mg, 87,5 mg et 50 mg : « ORENCIA solution injectable en seringue préremplie, est indiqué en association avec le méthotrexate, dans le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire (AJIp) active modérée à sévère chez les patients pédiatriques âgés de 2 ans et plus ayant présenté une réponse inadéquate à un traitement antérieur par DMARD. ORENCIA peut être administré en monothérapie en cas d'intolérance au méthotrexate ou si le traitement par méthotrexate est inadapté. »
SMR	Important
ASMR	<u>Pour les présentations ORENCIA 250 mg IV et ORENCIA 125 mg SC</u> Ces spécialités n'apportent pas d'ASMR dans la stratégie thérapeutique de l'AJIp dans le nouveau périmètre de l'AMM. <u>Pour les présentations sous-cutanées 87,5 mg et 50 mg :</u> Ces spécialités sont des compléments de gamme qui n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux présentations d'ORENCIA déjà inscrites.
ISP	ORENCIA n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique
Place dans la stratégie thérapeutique	En l'absence d'étude l'ayant comparé aux alternatives disponibles notamment aux autres biothérapies (adalimumab, etanercept, tocilizumab), la place d'ORENCIA dans la stratégie de prise en charge de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire ne peut être précisée, au même titre que ROACTEMRA (tocilizumab).
Population cible	Entre 80 et 120 patients chez les patients ages de 2 à 17 ans.

¹ Antérieurement l'indication d'ORENCIA IV dans l'AJIp était limitée à l'association au méthotrexate (cf. avis du 5 janvier 2011. La nouvelle indication permet un traitement monothérapie.
https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011-02/orencia_-_ct-8640.pdf

01 CONTEXTE

Il s'agit de l'examen de demandes d'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités et divers services publics concernant les spécialités ORENCIA :

- une extension d'indication du dosage à 250 mg :
ORENCIA IV dispose d'une AMM dans l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire (AJIp) depuis le 21 mai 2007. Son service médical rendu (SMR) est important (avis de CT 05 janvier 2011²) et son amélioration du service médical rendu (ASMR) de niveau V dans le traitement de l'AJIp en échec aux DMARD (Disease Modifying Anti-Rheumatoid Arthritis Drugs) incluant au moins un anti-TNF, soit un positionnement en 2^{ème} intention de biothérapie. Désormais, **ORENCIA peut être utilisé en 1^{ère} intention en association au MTX lorsqu'une biothérapie est envisagée, et en monothérapie en cas d'intolérance au méthotrexate (MTX) ou si le traitement par MTX est inadapté.** La forme IV reste indiquée dans l'AJIp uniquement à partir de 6 ans.
- une extension d'indication pour le dosage à 125 mg :
ORENCIA 125 mg peut être utilisé dans l'AJIp à partir de 2 ans, en 1^{ère} intention en association au MTX lorsqu'une biothérapie est envisagée, ainsi qu'en monothérapie en cas d'intolérance au méthotrexate (MTX) ou si le traitement par MTX est inadapté.
- une inscription de 2 nouvelles présentations pédiatriques dosées à 50 et 87,5 mg destinés au traitement de l'AJIp chez les enfants à partir de l'âge de 2 ans.

02 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

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

« Polyarthrite rhumatoïde

ORENCIA, en association avec le méthotrexate, est indiqué :

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

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

Rhumatisme psoriasique

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

Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire

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

² https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011-02/orencia_-_ct-_8640.pdf

ORENCIA peut être administré en monothérapie en cas d'intolérance au méthotrexate ou si le traitement par méthotrexate est inadapté. »

ORENCIA SC 125 mg/ 87,5 mg/ 50 mg solution injectable en seringue préremplie

« Polyarthrite rhumatoïde

ORENCIA, en association avec le méthotrexate, est indiqué :

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

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

Rhumatisme psoriasique

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

Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire

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

ORENCIA peut être administré en monothérapie en cas d'intolérance au méthotrexate ou si le traitement par méthotrexate est inadapté. »

03 BESOIN MEDICAL

L'arthrite juvénile idiopathique (AJI) est un terme générique qui désigne un groupe hétérogène de rhumatismes inflammatoires de cause inconnue touchant l'enfant de moins de 16 ans et d'une durée supérieure à 6 semaines³. Il s'agit d'affections chroniques graves et invalidantes, rares mais pas exceptionnelles. Selon la classification de l'International League of Associations for Rheumatology (ILAR)⁴, l'AJI comporte sept entités cliniques avec chacune une présentation clinique distincte et dans certains cas un terrain génétique différent :

- La forme systémique d'AJI, dite maladie de Still,
- La forme oligoarticulaire qui se décompose en deux sous-groupes (oligoarticulaire persistante ou extensive) en fonction de l'évolution après 6 mois
- La forme polyarticulaire sans facteur rhumatoïde (FR-) : 11 à 28% des AJI⁵
- La forme polyarticulaire avec facteur rhumatoïde (FR+) : 2 à 7% des AJI⁴
- L'AJI associée aux enthésopathies ou arthrite liée à l'enthésite
- L'AJI associée au psoriasis ou rhumatisme psoriasique

³ Job Deslandre, C. Arthrites juvéniles idiopathiques (AJI). Encyclopédie Orphanet, septembre 2003.

⁴ Petty R. E. et al. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, edmonton, 2001. J. Rheumatol. 2004;31:390–2.

⁵ https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-10/pnds_-_arthrites_juveniles_idiopathiques.pdf

- Les arthrites indifférenciées.

Le traitement de l'AJI polyarticulaire 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 injections 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.

Deux anti-TNF, l'adalimumab et l'éta nercept, ont l'AMM pour le traitement des AJIp en cas d'échec des autres traitements de fond. Ils sont disponibles sous forme sous-cutanée dès l'âge de 2 ans.

Le tocilizumab (forme IV et SC), anti-IL 6, a l'AMM dans le traitement de l'AJI, à partir de 2 ans, chez les patients ayant eu une réponse inadéquate au MTX.

Dans l'objectif d'atteindre une maladie inactive le plus rapidement possible après le diagnostic, une rotation vers un autre traitement, notamment présentant un mécanisme d'action différent, est réalisée rapidement en cas de réponse inadéquate ou de résistance à un traitement⁶.

En conclusion, des alternatives thérapeutiques validées par une AMM comme traitement de fond de l'AJI sont relativement nombreuses. Le besoin médical est donc partiellement couvert médical. Il est cependant nécessaire de disposer de médicaments efficaces, bien tolérés, faciles d'emploi, avec un mécanisme d'action différent des anti-TNF dans la prise en charge de ces maladies rares en particulier dans les formes résistantes aux MTX.

04 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

Dans l'AJI en échec à au moins un DMARD, les comparateurs cliniquement pertinents d'ORENCIA sont les médicaments biologiques suivants :

- Deux anti-TNFα
 - HUMIRA et ses biosimilaires (adalimumab)
 - ENBREL et ses biosimilaires (etanercept)
- Un anti-IL-6 : ROACTEMRA (tocilizumab)
- SIMPONI (golimumab, un anti-TNFα), dispose d'une AMM dans l'AJI mais son SMR est insuffisant dans cette indication (avis de CT du 05 décembre 2018⁷)

⁶ 2011 American College of Rheumatology Recommendations for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: Initiation and Safety Monitoring of Therapeutic Agents for the Treatment of Arthritis and Systemic Features

⁷ https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17072_SIMPONI_PIC_EIT_AJIp_Avis2_CT17072.pdf

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge
Anti-TNF					
ENBREL (étanercept) <i>Pfizer</i>	Traitement de la polyarthrite (facteur rhumatoïde positif ou négatif) et de l'oligoarthrite extensive de l'enfant à partir de 2 ans et de l'adolescent en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance avérée au MTX. L'étanercept n'a pas été étudié chez l'enfant de moins de 2 ans.	02/10/2000 (inscription AJIp à partir de 4 ans)	Important pour le traitement de la polyarthrite (facteur rhumatoïde positif ou négatif)	ASMR II par rapport à la stratégie de prise en charge	Oui SS/Coll
ERELZI (etanercept) <i>Sandoz</i>		11/04/2012 (extension d'indication AJIp aux enfants de 2 à 3 ans)			
BENEPALI (étanercept) <i>Biogen</i>		19/07/2017	Important chez l'enfant et de l'adolescent ayant un poids égal ou supérieur à 62,5 kg	En tant que médicament biosimilaire, cette spécialité n'apporte pas d'ASMR (V) par rapport à la biothérapie de référence ENBREL	Oui SS/Coll
	19/07/2017				
HUMIRA (adalimumab) <i>Abbvie</i>	Humira en association au MTX est indiqué dans le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire évolutive chez les patients à partir de 2 ans en cas de réponse insuffisante à un ou plusieurs traitements de fond. Humira peut être administré en monothérapie en cas d'intolérance au MTX ou lorsque la poursuite du traitement par le MTX est inadaptée. Humira n'a pas été étudié chez les patients de moins de 2 ans.	18/09/2013 (Extension d'indication arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire)	Important	En l'absence de données cliniques versus le seul comparateur cliniquement pertinent, l'étanercept, HUMIRA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à ENBREL	Oui SS/Coll
HYRIMOZ (adalimumab) <i>Sandoz</i>		05/09/2018	Important	En tant que médicament biosimilaire, cette spécialité n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu par rapport à la biothérapie de référence HUMIRA (ASMR V)	Non En cours
AMGEVITA (adalimumab) <i>Amgen</i>		11/07/2018			Non En cours
IMRALDI (adalimumab) <i>Biogen</i>		11/07/2018			Non En cours
Anti-IL 6					
ROACTEMRA IV	ROACTEMRA en association au MTX, est indiqué pour le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire (facteur rhumatoïde positif ou négatif et oligoarthrite étendue) chez les patients âgés de 2 ans et plus, qui ont présenté une réponse inadéquate à un précédent traitement par MTX. ROACTEMRA peut être utilisé en monothérapie en cas d'intolérance au MTX ou lorsque la poursuite du traitement par MTX est inadaptée.	23/07/2014	Important	ROACTEMRA IV n'apporte pas d'ASMR (V) dans la prise en charge.	Oui Coll
ROACTEMRA SC (tocilizumab) <i>Roche</i>		03/10/2018		Roactemra SC est un complément de gamme qui n'apporte pas d'ASMR (V) par rapport à ROACTEMRA IV	Non En cours

05 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

05.1 Données d'efficacité de l'étude IM 101033

5.1.1 Rappel des données cliniques de l'étude IM101033 déjà évaluées

Les données cliniques de l'étude IM101033 ont déjà été évaluées par la CT (avis de la Commission du 5 janvier 2011) :

« L'efficacité de l'abatacept (ORENCIA) dans le traitement de l'AJI a été évaluée dans une étude clinique (IM 101033)⁸ 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 de l'étude IM101033 : étude 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 active 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. 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.

Sur les 190 patients inclus, 170 patients ont terminé la période A. La principale raison d'arrêt du traitement (cf. Tableau 1) a été le manque d'efficacité (8,9%).

Tableau 1. Arrêts de traitement au cours de la période A

	Abatacept
Nombre de patients inclus en période A	190
Sorties d'essai prématurées – 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)

⁸ 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.

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).

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. Un patient sur les 123 répondeurs ACR30 pédiatrique au cours de la période A a retiré son consentement. 122 patients ont donc été randomisés pour recevoir 10 mg/kg d'abatacept ou le placebo une fois par mois pendant les 6 mois de l'étude jusqu'à l'apparition d'une poussée inflammatoire. En effet, le critère principal d'efficacité de cette phase double aveugle était le délai de survenue de la 1ère poussée inflammatoire. La proportion de patients ayant présenté une poussée inflammatoire a été évaluée comme critère secondaire.

Le pourcentage d'arrêts de traitement a été élevé principalement pour manque d'efficacité (17% dans le groupe abatacept) cf. tableau 2.

Tableau 2. Arrêts de traitement au cours de la période B

	Abatacept	Placebo
Nombre de patients inclus en période B	60	62
Sorties d'essai prématurées, n (%)	11 (18,3)	31 (50,0)
Motifs, 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.

Résultats sur le critère secondaire (proportion de patients ayant eu une poussée) :

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.

Période C :

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. 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. Sur les 153 patients inclus dans cette phase, 42 (27,5%) ont arrêté le traitement essentiellement pour manque d'efficacité (13,1%). »

5.1.2 Nouvelles données

Les données de la période C évaluées dans le chapitre précédent provenaient d'analyse intermédiaire et n'étaient pas complètement matures. Le rapport final de cette période date du 08 mai 2012, postérieur à l'avis de la Commission du 05 janvier 2011.

Au final, les données issues de la période C concernent 153 patients provenant de 3 cohortes :

- cohorte Non-répondeurs Période A : les patients non répondeurs à l'issue de la période A de traitement en ouvert par l'abatacept avaient la possibilité de réintégrer l'étude en entrant dans la période C ;
- cohorte Abatacept Période B : les patients randomisés dans le bras abatacept au cours de la période double-aveugle avaient la possibilité d'entrer dans la période C ;

- cohorte Placebo Période B : les patients randomisés dans le bras placebo au cours de la période double-aveugle avaient la possibilité d'entrer dans la période C.

Au total 69/153 patients (45,1%) d'entre eux ont complété les 5 ans de suivi.
Les motifs des sorties d'essai sont présentés dans le tableau 3

Tableau 3. Répartition des patients - Période C - IM101033

Période C	Non-répondeurs Période A	Abatacept Période B	Placebo Période B	Total
Nombre de patients inclus dans la Période C, n	36	58	59	153
Nombre de patients ayant complété la Période C, n (%)	13 (36,1)	29 (50,0)	27 (45,8)	69 (45,1)
Nombre de patients ayant arrêté le traitement au cours de la période C, n (%)	23 (63,9)	29 (50,0)	32 (54,2)	84 (54,9)
Décès	0	0	1 (1,7)	1 (0,7)
Effets indésirables	1 (2,8)	2 (3,4)	3 (5,1)	6 (3,9)
Efficacité insuffisante	11 (30,6)	5 (8,6)	8 (13,6)	24 (15,7)
Perdus de vue	2 (5,6)	5 (8,6)	6 (10,2)	13 (8,5)
Retrait du consentement	4 (11,1)	6 (10,3)	0	10 (6,5)
Autres	5 (13,9)	11 (18,8)	14 (23,8)	30 (19,6)

Les caractéristiques des patients inclus en période C sont présentées dans le tableau 4 :

Tableau 4. Caractéristiques démographiques et cliniques - Période C - IM101033

N Total	153
Age (ans) - moyenne (ET) min-max	12,3 (2,9) 6-17
Répartition selon la classification ILAR	
Polyarticulaire FR(-), n(%)	67 (43,8)
Polyarticulaire FR(+), n(%)	33 (21,6)
Systémique, n(%)	32 (20,9)
Oligoarticulaire extensive, n(%)	18 (11,8)
Oligoarticulaire persistante, n(%)	2 (1,3)
Traitements concomitants à l'entrée dans la période C	
Methotrexate, n(%)	117 (76,5)
Autres DMARD, n(%)	3 (2,0)
Corticoides, n(%)	70 (45,8)
AINS, n(%)	140 (91,5)

La majorité des patients (76,5%) étaient co-traités par MTX à l'inclusion dans la période C.
Au cours de cette période, entre 69,2% et 97% des patients présentaient une réponse ACRp30 (cf. tableau 5) et entre 30,8% et 51,5% des patients avaient une maladie inactive.

Tableau 5. Patients répondeurs ACR pédiatriques - période C - IM101033

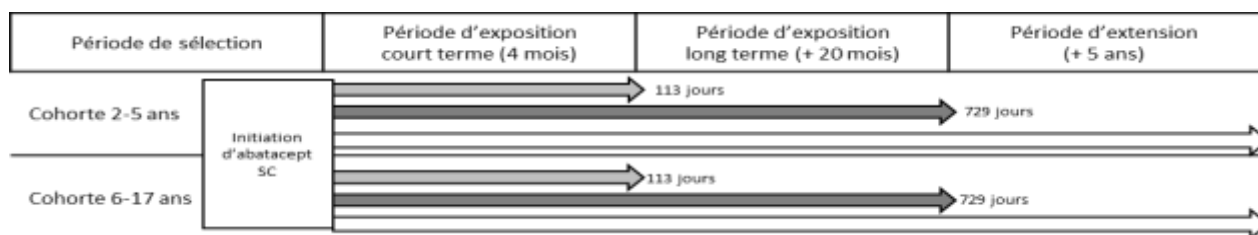
	Non-répondeurs Période A N=36		Abatacept Période B N=58			Placebo Période B N=59		
	Fin de période A (A-J113)	Fin de Période C (C-J1765)	Fin de période A (A-J113)	Fin de période B ^a (B-J169)	Fin de Période C (C-J1765)	Fin de période A (A-J113)	Fin de période B ^a (B-J169)	Fin de Période C (C-J1765)
ACRp30 % (n)	0% (0/36)	69,2% (9/13)	100% (58/58)	84,5% (49/58)	97% (32/33)	100% (59/59)	67,8% (40/59)	86,7% (26/30)
Maladie inactive % (n)	0% (0/36)	30,8% (4/13)	22,4% (13/58)	31,0% (18/58)	51,5% (17/33)	16,9% (10/59)	10,2% (6/59)	33,3% (10/30)

05.2 Données d'efficacité de l'étude IM 101301

L'étude IM101301 réalisé dans le cadre d'un Plan d'Investigation Pédiatrique (PIP) est une étude de phase III, non comparative, en ouvert, ayant évalué le profil pharmacocinétique (PK), l'efficacité et la tolérance de l'abatacept administré par voie SC en monothérapie ou en association au MTX, chez des enfants et adolescents atteints d'AJIp, intolérant ou ayant une réponse insuffisante à un DMARD (biologique ou non), et répartis en deux cohortes :

- cohorte 6-17 ans (n=173)
- cohorte 2-5 ans (n=46)

Figure 1 : Schéma de l'étude IM 101301



Cette étude de pharmacocinétique a évalué l'atteinte d'un seuil d'exposition à l'abatacept (« Cmin steady state » ou Cmin ss) $\geq 10 \mu\text{g/ml}$ avec les 3 doses prévues d'abatacept SC. Selon les données disponibles de l'étude IM 101033 et celles recueillies chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, la valeur cible de Cmin ss $\geq 10 \mu\text{g/ml}$ a été identifiée comme prédictrice d'une efficacité ACRp optimale.

Le critère de jugement principal de cette étude était d'évaluer la Cmin ss à J113 après l'instauration du traitement par abatacept chez les enfants et adolescents de la cohorte 6-17 ans.

Pour information les autres critères étaient :

La réponse ACRp30, chez les enfants âgés de 6 à 17 ans était un des critères secondaires. La tolérance d'abatacept chez les enfants à partir de 2 ans était un autre critère secondaire. L'efficacité ACRp30 chez les enfants et adolescents à partir de 2 ans (séparément pour les cohortes 2-5 ans et 6-17 ans) était un critère exploratoire.

Les analyses, uniquement descriptives, sur les critères exploratoires et secondaires d'efficacité ont été réalisées dans la population ITT.

Environ 80% des patients étaient également traités par MTX.

Lors de l'analyse principale de cette étude (à J113), 99,2% (un patient non évaluable) des patients ont atteint la valeur cible de Cmin ss $\geq 10 \mu\text{g/ml}$.

Pour information, la proportion de patients répondeurs ACRp30 était respectivement de 83% et 89% pour les cohortes 6-17 ans (critère secondaire) et 2-5 ans (critère exploratoire). Après 2 ans de traitement, la réponse ACRp30 était observée chez respectivement 92,7% et 100% des patients. Il est regrettable que le critère clinique ACRp 30 n'ait été qu'exploratoire et ne fasse pas partie du plan d'analyse statistique comme critère secondaire, comme cela a été le cas pour la population de patients âgée de 6 à 17 ans.

Pour l'ensemble des sujets, les résultats d'efficacité d'ORENCIA associé ou non au MTX suggèrent une efficacité similaire :

- 78,7% de réponse ACRp30 dans le groupe ORENCIA avec MTX
- 89,2% de réponse ACRp30 dans le groupe ORENCIA sans MTX

Toutefois ces résultats sont à interpréter avec précaution compte tenu de la faiblesse de l'effectif du groupe de patients traités en monothérapie (n=37 patients)

Aucune étude n'a comparé ORENCIA aux autres biothérapies indiquées dans l'AJIp, il est donc difficile de définir sa place par rapport à ces médicaments dans le cadre d'une stratégie optimale de prise en charge.

05.3 Tolérance

Les données à long terme des études IM101033 et IM101301 étaient similaires et cohérentes avec le RCP d'ORENCIA.

06 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Le traitement de l'AJI polyarticulaire 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 poly articulaire. 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 signe systémique.

Le léflunomide, l'hydroxychloroquine, la sulfasalazine, l'azathioprine et la ciclosporine sont parfois utilisés (hors AMM) comme alternative au méthotrexate.

La stratégie de prise en charge de l'AJI recommandée par le PNDS publié en 2017⁹ repose sur les AINS en traitement de première intention, suivi du méthotrexate (MTX) en cas d'intolérance ou d'inefficacité.

La Commission considère que l'abatacept peut être utilisé après échec (réponse inadéquate ou intolérance) d'un ou de plusieurs traitements de fond et donc en 2^e intention (après échec d'un traitement de fond, par exemple du méthotrexate), 3^e intention (échec d'une biothérapie) voire plus (échec de plusieurs traitements de fond classiques et/ou biothérapies). Il peut être utilisé en monothérapie uniquement en cas d'intolérance au MTX ou lorsque le traitement avec le MTX est inadapté.

Place de l'abatacept dans la stratégie thérapeutique

En l'absence d'étude l'ayant comparé aux alternatives disponibles notamment aux autres biothérapies (adalimumab, etanercept, tocilizumab), la place d'ORENCIA dans la stratégie de prise en charge de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire ne peut être précisée, au même titre que ROACTEMRA (tocilizumab)¹⁰.

⁹ https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-10/pnds_-_arthrites_juveniles_idiopathiques.pdf

¹⁰ https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT13589_ROACTEMRA%20AVIS%20EITAJI_CT13589.pdf

07 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

07.1 Service médical rendu

- ▮ L'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire (AJIp) est une affection chronique grave et invalidante.
- ▮ ORENCIA entre dans le cadre d'un traitement symptomatique.
- ▮ Son rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▮ Il existe des alternatives thérapeutiques.
- ▮ En l'absence d'étude l'ayant comparé aux alternatives disponibles notamment aux autres biothérapies (etanercept, adalimumab, tocilizumab), la place d'ORENCIA dans la stratégie de prise en charge de l'AJIp polyarticulaire ne peut être précisée.

▮ Intérêt de santé publique :

Le poids sur la santé publique induit par l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire est faible du fait du nombre restreint de patients concernés (maladie rare).

L'amélioration de la prise en charge de cette maladie s'inscrit dans le cadre des priorités de santé publique établies (plan « maladies rares », médicaments pédiatriques).

En l'absence de données comparatives versus les autres thérapeutiques disponibles, il n'est pas possible de présumer un impact supplémentaire attendu en termes de morbidité de la spécialité ORENCIA dans la prise en charge des patients.

En conséquence, compte tenu de la taille restreinte de la population concernée et l'absence d'évaluation de son efficacité et de sa tolérance par rapport aux autres thérapeutiques disponibles, il n'est pas attendu d'impact de santé publique pour ORENCIA dans cette indication.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par ORENCIA est important dans l'indication de l'AMM.

07.2 Amélioration du service médical rendu

Pour les présentations ORENCIA 250 mg IV et ORENCIA 125 mg SC :

Ces spécialités n'apportent pas d'ASMR dans la stratégie thérapeutique de l'AJIp dans le nouveau périmètre de l'AMM.

Pour les présentations sous-cutanées 87,5 mg et 50 mg :

Ces spécialités sont des compléments de gamme qui n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux présentations d'ORENCIA déjà inscrites.

08 POPULATION CIBLE

Selon le libellé de l'AMM, la population cible de ORENCIA est constituée par les patients âgés de 2 à 17 ans pour ORENCIA SC, et de 6 à 17 ans pour ORENCIA IV, atteints d'AJI polyarticulaire évolutive ayant présenté une réponse inadéquate à un traitement antérieur par DMARD.

Une revue systématique de la littérature de 2014¹¹ a montré que l'incidence et la prévalence de l'AJI idiopathique en Europe étaient très variables, estimées en 2010, à respectivement à 1,6 à

¹¹ S Thierry et al. Prevalence and incidence of juvenile idiopathic arthritis: a systematic review. Joint Bone Spine. 2014 ; 81 :112-7.

23/100 000 et à 3,8 à 400/100 000, en raison de différences de méthodologie d'estimation entre les publications.

En France, la prévalence de l'AJI est estimée à environ 2 à 3/10 000 enfants¹². Selon les données INSEE, il y aurait en France au 1^{er} janvier 2018, 12 725 291 enfants d'âge compris entre 2 et 17 ans. La population d'enfants âgés de 2 à 17 ans atteinte d'AJI toutes formes confondues serait comprise entre 2 545 et 3 820 patients.

Parmi eux, environ 30% nécessiteraient un traitement de fond de type méthotrexate et environ 30% auraient une réponse inadéquate ou une intolérance avérée au méthotrexate selon l'avis d'experts.

Sur ces bases, la population cible de ORENCIA dans l'arthrite juvénile idiopathique toutes formes serait comprise entre 230 et 345 patients¹³. L'AJI représente un maximum de 35% des formes d'AJI le nombre d'enfants atteints d'AJI serait ainsi compris entre 80 et 120 patients au maximum.

09 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

La Commission donne un avis favorable à l'inscription d'ORENCIA 50 mg et 87,5 mg sur liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication concernée et aux posologies de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription d'ORENCIA 125 mg et 250 mg sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans la nouvelle indication et aux posologies de l'AMM.

► Taux de remboursement proposé : 65%

► Conditionnements :

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon les indications, la posologie et la durée de traitement.

► Demandes particulières inhérentes à la prise en charge :

La Commission propose le statut de médicament d'exception pour les dosages 87,5 mg et 50 mg.

¹²https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-12/roactemra_sc_eit_ajip_avis2_modifie_le05112018_ct_17189.pdf

¹³https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-12/roactemra_sc_eit_ajip_avis2_modifie_le05112018_ct_17189.pdf

Calendrier d'évaluation	Date d'examen et d'adoption par la Commission : 2 octobre 2019
Présentations concernées	<u>ORENCIA 50 mg, solution injectable en seringue pré-remplie (SC)</u> B/4 (CIP : 34009 301 738 8 6) <u>ORENCIA 87,5 mg, solution injectable en seringue préremplie (SC)</u> B/4 (CIP : 34009 301 739 0 9) <u>ORENCIA 125 mg, solution injectable en seringue préremplie (SC)</u> B/4 (CIP : 34009 268 843 7 6) B/1 (CIP : 34009 268 842 0 8) <u>ORENCIA 250 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion (IV)</u> B/1 (CIP : 34009 580 989 3 2)
Demandeur	Laboratoire Bristol-Myers Squibb
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	ORENCIA 50 mg et 87,5 mg : 8 avril 2019 ORENCIA 125 mg : 4 octobre 2012 Rectificatif : 8 avril 2019 ORENCIA 250 mg : 21 mai 2007 Rectificatifs : 20 janvier 2010, 8 avril 2019
Conditions de prescription et de délivrance/statut particulier	<u>ORENCIA 250 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion</u> Médicament en réserve hospitalière Médicament de prescription réservée à certains médecins spécialistes en: rhumatologie, médecine interne, pédiatrie. <u>ORENCIA 125 mg/ 87,5 mg/ 50 mg, solution injectable en seringue préremplie</u> Médicament à prescription initiale hospitalière annuelle Médicament de prescription réservée à certains médecins spécialistes en rhumatologie, médecine interne, pédiatrie Médicament d'exception