



RECOMMANDATION FINALE DU CCEM

ABATACEPT

(Orencia — Bristol-Myers Squibb)

Indication : polyarthrite rhumatoïde

Recommandation :

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) recommande l'inscription à la liste de médicaments assurés de l'abatcept pour administration sous-cutanée (s.c.) pour le traitement des patients adultes souffrant de polyarthrite rhumatoïde (PAR) évolutive de modérée à grave si toutes les conditions ci-dessous sont satisfaites.

Conditions :

- Que l'abatcept pour administration s.c. est inscrit de la même façon que l'abatcept pour administration intraveineuse (i.v.).
- Que le cout global du traitement par l'abatcept pour administration s.c. ne dépasse pas le cout global du traitement par l'abatcept pour administration i.v.

Motifs de la recommandation :

1. Un essai clinique comparatif et randomisé (ECR) à double insu et d'une durée de six mois (ACQUIRE; N = 1457) a démontré que l'abatcept pour administration s.c., administré à raison de 125 mg par semaine avec une dose d'attaque administrée par voie i.v. et en association au méthotrexate, n'était pas inférieur à l'abatcept pour administration i.v., selon la proportion des patients ayant obtenu une réponse ACR 20. L'essai ACQUIRE a aussi démontré que les taux de réponse ACR 50 et ACR 70 étaient semblables dans le groupe traité par l'abatcept pour administration s.c. et dans celui traité par l'abatcept pour administration i.v.
2. Au prix proposé, l'abatcept pour administration s.c. est plus couteux que l'abatcept pour administration i.v. chez les patients de moins de 60 kg.

Contexte :

L'abatcept est une protéine de fusion soluble qui module sélectivement un signal de co-stimulation essentiel à la pleine activation des lymphocytes T exprimant le récepteur CD28. Il est approuvé par Santé Canada pour atténuer les signes et les symptômes de la PAR, pour déclencher des réponses cliniques, pour inhiber l'évolution des lésions structurales et pour améliorer le fonctionnement physique chez des patients adultes souffrant de PAR évolutive de modérée à grave qui n'ont pas répondu adéquatement à un ou plusieurs antirhumatismeux modificateurs de la maladie (ARMM) ou aux inhibiteurs du facteur de nécrose tumorale (TNF), ou aux deux. L'abatcept peut être administré seul ou en association à un ARMM non biologique.

Programme commun d'évaluation des médicaments

L'abatacept pour administration s.c. est administré à raison d'une injection de 125 mg par semaine, avec ou sans dose d'attaque administrée par voie i.v. L'abatacept est présenté dans une seringue à dose unique rempli au préalable avec une solution à 125 mg/mL qui s'administre par injection s.c. et dans un flacon de 15 mL contenant 250 mg d'abatacept pour perfusion i.v. La dose d'abatacept pour administration i.v. est fonction du poids, soit de 500 mg chez les patients de moins de 60 kg, de 750 mg chez les patients de 60 à 100 kg et de 1 g chez les patients de plus de 100 kg.

La présentation porte sur l'abatacept pour administration s.c., avec ou sans dose d'attaque d'abatacept pour administration i.v., pour le traitement des patients adultes souffrant de PAR évolutive de modérée à grave qui n'ont pas répondu adéquatement à un ou plusieurs ARMM ou aux inhibiteurs du TNF, ou aux deux.

Historique de la demande :

L'abatacept pour administration i.v. avait à l'origine été évalué par le Comité consultatif canadien d'expertise sur les médicaments (CCCEM) pour le traitement des patients souffrant de PAR évolutive de modérée à grave. Le CCCEM avait recommandé une « inscription avec critères/conditionnelle » (voir l'Avis de recommandation finale du CCCEM du 27 juin 2007). En 2010, le CCCEM a de nouveau évalué l'abatacept pour administration i.v. pour la même indication et recommandé qu'il soit inscrit de la même façon que les inhibiteurs du TNF (voir l'Avis de recommandation finale du CCCEM du 17 juin 2010). Le CCCEM a aussi évalué l'abatacept pour administration i.v. pour le traitement de la polyarthrite idiopathique juvénile et de la polyarthrite juvénile, et recommandé une « inscription avec critères/conditionnelle » (voir l'Avis de recommandation finale du CCCEM du 22 avril 2009).

Synthèse des constatations du CCEM :

Le CCEM a examiné les renseignements suivants, préparés par le Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) : un examen méthodique des ECR sur l'abatacept, une critique de l'évaluation pharmacoéconomique du fabricant et des observations de groupes de patients sur les résultats cliniques et les aspects importants à leurs yeux.

Observations de groupes de patients

Le PCEM a invité les patients à lui transmettre leurs observations. Voici un résumé des principales observations des deux groupes de patients qui ont répondu à son invitation.

- La douleur causée par l'inflammation grave a des répercussions sur tous les aspects de la vie du patient.
- L'abatacept pour administration i.v. peut être utilisé chez les patients qui ne répondent plus aux inhibiteurs du TNF, mais peut être incommodant parce qu'il exige des perfusions mensuelles et que la pique d'aiguille peut être difficile en raison des cicatrices veineuses.
- L'abatacept pour administration s.c. pourrait permettre une plus gestion plus efficace de la maladie par les patients.

Essais cliniques

L'examen méthodique a porté sur un ECR de non-infériorité de six mois à double insu et à double placebo commandité par le fabricant. Au cours de l'essai ACQUIRE (N = 1457), on a comparé l'efficacité et l'innocuité de l'abatacept pour administration s.c. (125 mg par voie s.c. par semaine avec une dose d'attaque administrée par voie i.v.) à celles de l'abatacept pour

administration i.v. (dose déterminée en fonction du poids et administrée une fois par mois) pour le traitement de la PAR évolutive de modérée à grave; tous les patients ont reçu un traitement concomitant par le méthotrexate. Les patients qui avaient abandonné le traitement par un anti-TNF en raison de son inefficacité ne pouvaient participer à l'essai ACQUIRE.

Critères d'évaluation

Les critères d'évaluation avaient été définis au préalable dans le protocole de l'examen méthodique du PCEM. Parmi ces critères, le Comité a examiné sur les suivants :

- Réponse ACR 20 – réduction de 20 % par rapport au départ du nombre d'articulations tuméfiées et sensibles et amélioration de 20 % de trois des cinq autres facteurs : évaluation globale de l'activité de la maladie par le patient, évaluation globale de l'activité de la maladie par le médecin, évaluation de la douleur par le patient, fonction physique et soit taux de protéine C-réactive, soit vitesse de sédimentation globulaire.
- Réponses ACR 50 et ACR 70 – réduction de 50 ou 70 % par rapport au départ du nombre d'articulations tuméfiées et sensibles et amélioration de 50 ou 70 % de trois des cinq autres facteurs.
- Indice d'invalidité du questionnaire HAQ – mesure de l'état fonctionnel physique qui permet d'évaluer les difficultés qu'ont les patients pour s'habiller, se lever, manger, marcher, assurer leur hygiène, atteindre et saisir des objets et faire d'autres activités courantes. Chacune des fonctions contribue également au score total, qui va de zéro (aucune difficulté) à trois (incapacité).
- Indice DAS28-CRP – mesure de l'activité de la maladie fondée sur le nombre d'articulations tuméfiées et sensibles, l'évaluation globale du patient et le taux de protéine C-réactive. Un score de 5,1 ou plus à l'échelle DAS28 indique que la maladie est très active, un score de 3,2 ou moins indique que la maladie est peu active et un score de moins de 2,6 indique que la maladie est en rémission.

Le principal critère d'évaluation de l'efficacité de l'essai ACQUIRE était la proportion des patients chez qui il y avait une réponse ACR 20 après 169 jours. Au cours de l'essai ACQUIRE, on a employé un plan visant à démontrer la non-infériorité pour le principal critère d'évaluation de l'efficacité, la marge de non-infériorité prédéfinie ayant été de 7,5 %, ce qui fait que l'estimation ponctuelle maximale était de -2,1 % (intervalle de confiance [IC] de 95 % : -7,5 à 3,2).

Résultats

Efficacité

- La proportion des patients chez qui il y avait une réponse ACR 20 après 169 jours était de 76,0 % dans le groupe traité par l'abatacept pour administration s.c. et de 75,8 % dans le groupe traité par l'abatacept pour administration i.v. Comme la différence entre les traitements a été de 0,3 % (IC de 95 % : -4,2 à 4,8) selon l'analyse conforme au protocole et de 0,5 % (IC de 95 % : -4,0 à 4,9) selon l'analyse en intention de traiter, les critères prédéfinis de non-infériorité ont été satisfaits.
- Les taux de réponse ACR 50 et ACR 70 ont été semblables dans le groupe traité par l'abatacept pour administration s.c. et dans celui traité par l'abatacept pour administration i.v.

- Il n'y a pas eu de différences statistiquement significatives entre le groupe traité par l'abatacept pour administration s.c. et celui traité par l'abatacept pour administration i.v. pour ce qui est de la proportion des patients ayant répondu au traitement selon l'indice d'invalidité du questionnaire HAQ, chez qui l'activité de la maladie était faible selon l'indice DAS28-CRP ou chez qui la maladie était en rémission selon l'indice DAS28-CRP.
- Des analyses planifiées au préalable portant sur des sous-groupes formés en fonction du poids corporel (> 100 kg, < 60 kg et 60 à 100 kg) ont démontré que les taux de réponse ACR 20 et de réponse au traitement selon l'indice d'invalidité du questionnaire HAQ étaient semblables dans le groupe traité par l'abatacept pour administration s.c. et dans celui traité par l'abatacept pour administration i.v. de chaque catégorie de poids. Dans les deux groupes traités, les taux de réponse ACR 20 et de réponse au traitement selon l'indice d'invalidité du questionnaire HAQ ont été les plus faibles chez les patients de la catégorie de poids supérieure.

Effets néfastes (innocuité et tolérabilité)

- La proportion des patients ayant signalé au moins un effet indésirable a été semblable dans le groupe traité par l'abatacept pour administration s.c. et dans celui traité par l'abatacept pour administration i.v. (67,0 % et 65,2 %, respectivement). Les effets indésirables les plus souvent signalés ont été les infections des voies respiratoires supérieures, la bronchite, la diarrhée et les maux de tête.
- La proportion des patients ayant signalé au moins un effet indésirable grave a été semblable dans le groupe traité par l'abatacept pour administration s.c. et dans celui traité par l'abatacept pour administration i.v. (4,2 % contre 4,9 %). Les infections ont été les effets indésirables graves les plus souvent signalés.
- Le nombre d'abandons pour cause d'effets indésirables a été légèrement plus élevé dans le groupe traité par l'abatacept pour administration i.v. que dans celui traité par l'abatacept pour administration s.c. (3,5 % contre 2,0 %).

Cout et rentabilité

Le fabricant a présenté une analyse de minimisation des coûts pour comparer l'abatacept pour administration s.c. à l'abatacept pour administration i. v. du point de vue du coût des médicaments pendant un horizon de deux ans. Il a présenté suffisamment de données pour soutenir l'hypothèse voulant que l'efficacité clinique et l'innocuité soient semblables, soit cinq études sur l'abatacept pour administration s.c. : une comparaison directe à l'abatacept pour administration i. v., une comparaison directe à l'adalimumab, une étude croisée comparant l'abatacept pour administration s.c. à l'abatacept pour administration i.v. et deux études à une seule branche.

Le coût quotidien de l'abatacept pour administration s.c.(125 mg par semaine; 50,13 \$ à 53,98 \$ par jour) est le même que celui de l'abatacept pour administration i.v. (750 mg toutes les 4 semaines; 50,13 \$ à 53,98 \$ par jour) et semblable à celui d'autres ARMM biologiques : adalimumab (40 mg toutes les 2 semaines; 51,96 \$ par jour), étanercept (50 mg par semaine; 53,99 \$ par jour), certolizumab pégol (200 mg toutes les 2 semaines; 51,36 \$ à 59,26 \$ par jour), golimumab (50 mg par mois; 51,62 \$ par jour), tocilizumab (4 mg à 8 mg par kg toutes les 4 semaines; 44,49 \$ à 61,97 \$ par jour), infliximab (3 mg par kg toutes les 8 semaines; 54,08 \$ à 61,81 \$ par jour), rituximab (1000 mg tous les 4 à 6 mois; 56,16 \$ à 84,25 \$ par jour) et anakinra (100 mg par jour; 46,77 \$ par jour). Les économies que permet de

faire l'abatacept pour administration s.c. par rapport à l'abatacept pour administration i.v. dépendent du prix de l'abatacept pour administration i.v., qui varie d'une collectivité à l'autre, et du poids des patients, la dose d'abatacept pour administration i.v. dépendant du poids du patient (quand on utilise la plus faible dose d'abatacept pour administration i.v. [patients de moins de 60 kg], le cout du traitement par l'abatacept pour administration s.c. est plus élevé).

Lacunes de la recherche :

Le CCEM a signalé qu'on n'avait pas de données probantes sur l'efficacité de l'abatacept pour administration s.c. chez les patients qui ne répondent pas adéquatement aux inhibiteurs du TNF.

Membres du CCEM :

Les D^{rs} Robert Peterson (président), Lindsay Nicolle (vice-présidente), Ahmed Bayoumi, Bruce Carleton, John Hawboldt, Peter Jamieson, Julia Lowe, Kerry Mansell, Irvin Mayers, Yvonne Shevchuk, James Silvius et Adil Virani, Mme Cate Dobhran et M. Frank Gavin.

Réunion du 19 juin 2013

Membres absents :

Aucun

Conflits d'intérêts :

Aucun

À propos du présent document :

Le CCEM formule des recommandations ou des conseils sur le contenu des listes des médicaments des régimes d'assurance-médicaments participant au PCEM. Dans ses examens clinique et pharmacoéconomique, le PCEM tient compte de l'information publiée ou inédite disponible au moment où le CCEM a délibéré d'un examen et formulé une recommandation ou délivré un rapport d'avis. Le PCEM, dans ses examens, et le CCEM, dans ses délibérations, prennent en considération les observations transmises par des groupes de patients canadiens.

Le fabricant du médicament a pris connaissance du présent document et il n'a pas demandé à ce que certains renseignements demeurent confidentiels conformément aux *CDR Confidentiality Guidelines*.

La recommandation ou le rapport d'avis du CCEM ne vient pas se substituer au médecin qui soigne le patient, ni à un avis professionnel en bonne et due forme.

L'ACMTS n'est pas légalement responsable des dommages ou préjudices qui pourraient découler de l'utilisation, à bon ou à mauvais escient, de l'information, implicite ou explicite, présentée ici.

Les énoncés, les conclusions et les points de vue exprimés ici ne représentent pas forcément l'opinion de Santé Canada, du gouvernement fédéral, d'un gouvernement provincial ou territorial du pays, ou du fabricant du médicament.