



RECOMMANDATION FINALE DU CCCEM et MOTIFS DE LA RECOMMANDATION

ABATACEPT

(Orencia^{MC} – Bristol-Myers Squibb Canada)

Nouvelle indication : arthrite chronique juvénile

Description :

L'abatacept est une protéine qui module sélectivement une voie de costimulation essentielle nécessaire à la pleine activation des lymphocytes T. Il est prescrit afin de réduire les signes et les symptômes de la polyarthrite idiopathique juvénile (ACJ) / arthrite rhumatoïde juvénile active, modérée ou sévère, de l'enfant de six ans ou plus qui présente une réponse insuffisante à au moins un antirhumatismal modificateur, tel le méthotrexate. L'abatacept n'a pas été étudié chez l'enfant de moins de six ans.

Recommandation antérieure du Comité consultatif canadien d'expertise sur les médicaments (CCCEM) quant à l'abatacept :

- Arthrite rhumatoïde de l'adulte (veuillez consulter l'avis de recommandation finale du CCCEM du 27 juin 2007).

Présentation :

L'abatacept est vendu en flacons de 250 mg de poudre stérile à reconstituer en solution injectable. Il est administré en perfusion intraveineuse de 30 minutes à l'enfant ou à l'adolescent entre 6 et 17 ans, deux fois par mois au début et par la suite une fois par mois.

Recommandation :

Le CCCEM recommande que l'abatacept soit inscrit sur la liste des médicaments assurés pour traiter l'ACJ en cas d'intolérance ou de réponse insuffisante à l'étanercept. Le traitement initial devrait se limiter à une période de 16 semaines. La reprise devant une récurrence de la maladie ne devrait être autorisée que si l'enfant a présenté une réponse appropriée au traitement initial et qu'il a récidivé par la suite.

Motifs de la recommandation :

1. Dans le seul essai clinique de l'étude méthodique, la réponse initiale a été évaluée après 16 semaines de traitement par l'abatacept. Les enfants qui ont répondu sont randomisés dans les groupes d'intervention à double insu suivants : l'abatacept et le placebo. La période sans récurrence est plus longue chez les enfants du groupe de l'abatacept que chez les enfants du groupe du placebo. Le Comité a noté que nombre des enfants qui ont interrompu le traitement par abatacept durant la phase à double insu n'ont pas présenté de récurrence

Programme commun d'évaluation des médicaments

Réunion du CCCEM – le 21 janvier 2009, réexamen du CCCEM – le 15 avril 2009

Avis de recommandation finale du CCCEM – le 22 avril 2009

© ACMTS, 2009

pour une longue période (délai de récurrence médian de six mois dans le groupe sous placebo).

2. Le coût quotidien de l'abatacept administré à l'enfant varie de 15,67 \$ à 47,01 \$ et se compare au coût de l'étaNERCEPT : de 18,88 \$ à 54,93 \$.
3. Les effets néfastes du traitement prolongé par l'abatacept chez l'enfant atteint d'ACJ ne sont pas vraiment bien connus. La méthodologie et la brève durée de l'essai clinique qui implique le retrait du médicament rendent impossible l'évaluation des effets néfastes du traitement d'entretien. Même si les effets indésirables graves entre l'abatacept et le placebo sont semblables dans cet essai clinique, il est possible que pendant la phase d'attaque, quand tous les enfants ont été traités à l'abatacept, un effet résiduel de traitement se soit produit et que cela ait mené à une sous-estimation des effets néfastes du médicament. Le Comité est préoccupé par les risques que comporte l'administration continue de longue durée de l'abatacept étant donné son effet immunomodulateur.

Synthèse des constatations du Comité :

Le Comité a examiné une étude méthodique portant sur les résultats d'un essai clinique de retrait évaluant l'abatacept chez des enfants atteints d'ACJ et qui ont manifesté une réponse au traitement initial. Parmi les 190 enfants admis au traitement ouvert de quatre mois par l'abatacept, 122 ont manifesté une réponse et ils sont randomisés pour recevoir de l'abatacept ou du placebo pour un autre six mois. Le principal critère de jugement pendant cette phase à double insu est le temps écoulé jusqu'à la récurrence. La récurrence est définie d'une part, comme l'aggravation d'au moins 30 %, de trois ou plus des six variables ACR-Pedi de la réponse fondamentale et d'autre part, comme une amélioration minimale de 30 % d'une variable. Un traitement ouvert par l'abatacept (N=153) a été donné aux enfants qui (i) ont répondu de façon insuffisante pendant la période A; (ii) n'avaient pas de récurrence à la fin de la période B ou (iii) avaient une récurrence pendant la période B. Cette étape de suivi de l'essai ouvert continue et la moyenne du suivi (l'écart-type) est de 833 jours (326) depuis le mois de mai 2008.

La période médiane jusqu'à la récurrence était de six mois pour le groupe placebo; il n'a pas été possible de l'estimer dans le groupe de l'abatacept étant donné que moins de la moitié des enfants du groupe récidivé durant la phase randomisée. Toutefois, les enfants randomisés pour poursuivre le traitement par l'abatacept pouvaient avoir une période plus longue sans récurrence que ceux sous placebo [rapport de risque (RR)=0,3 (IC à 95 % : 0,2 à 0,6)]. Les taux de réponse aux ACR-Pedi 50, ACR-Pedi 70 et ACR-Pedi 90 étaient statistiquement plus élevés dans le groupe de l'abatacept que dans celui du placebo. On ne peut pas dire la même chose de l'ACR-Pedi 30. L'augmentation (intensification) de la douleur, mesurée selon une échelle visuelle analogue de 0 à 100 mm, est moindre, statistiquement parlant, dans le groupe de l'abatacept que dans celui du placebo : la différence moyenne étant de -7,2 (IC à 95 % : -14,4 à -0,1). La différence entre les groupes de l'abatacept et du placebo n'est pas importante de point de vue statistique et en ce qui concerne la qualité de vie en général, mesurée selon les sommaires physique et psychosocial du questionnaire sur la santé de l'enfant (CHQ). Les scores de l'indice d'incapacité du questionnaire d'évaluation de la santé de l'enfant (CHAQ) empiraient dans le groupe du placebo par rapport au groupe de l'abatacept. Il s'agit d'une petite différence qui paraît statistiquement importante, mais dont l'importance clinique n'est pas prouvée. Les critères de jugement de l'efficacité clinique de cet essai peuvent être biaisés en raison du taux d'attrition plus élevé dans le groupe du placebo, du recours à la dernière observation pour imputer les données manquantes et de l'effet différé du traitement inhérent à l'essai clinique de retrait.

Durant la phase du traitement d'attaque, le taux de réponse ACR-Pedi 30 des enfants ayant cessé de prendre un médicament bloquant le facteur de nécrose tumorale (TNF) (principalement pour cause d'échec thérapeutique) est plus bas que celui des enfants sans antécédents d'arrêt d'un anti-TNF (39 % contre 76 %). Cette constatation laisse supposer que certains enfants répondent à l'abatacept après l'échec du traitement avec étanercept, même à un taux moindre que les enfants qui n'ont pas une histoire de traitement anti-TNF échoué.

Parmi les graves effets indésirables chez les sujets traités par étanercept, il faut citer une leucémie lymphoïde aiguë survenue pendant le traitement d'attaque, ce qui a causé le retrait de l'enfant. L'incidence des effets indésirables est similaire chez les enfants traités à l'abatacept et au placebo durant la phase à double insu. Cependant, il est difficile d'évaluer cela compte tenu du biais de sélection et du report de l'effet de la première à la seconde phase. On rapporte souvent des infections et des infestations courantes, et dans deux cas, une encéphalite et une varicelle. Parmi les autres effets indésirables fréquents de l'abatacept, on peut citer les nausées, la douleur abdominale, le vomissement et la fièvre.

Le coût quotidien de l'abatacept est de 15,67 \$ à 47,01 \$ alors que celui de l'étanercept varie de 18,88 \$ à 54,93 \$. L'échelle des coûts a été établie en fonction du poids des enfants quand ils étaient admis à l'essai clinique (de 21 kg à 77 kg). Même si l'écart des coûts de l'abatacept est comparable à celui de l'étanercept, le premier comporte d'autres coûts ayant trait à sa voie d'administration, à savoir la perfusion intraveineuse, tandis que les coûts de l'administration sous-cutanée de l'étanercept sont minimes en comparaison.

À souligner :

1. Le Comité a tenu compte des données publiées et des données inédites sur le sujet avant de formuler sa recommandation.
2. Le Comité sait que la phase de structure ouverte de l'essai clinique sur l'abatacept se poursuit et que le fabricant prévoit tenir un registre de données sur au moins 500 enfants durant 10 ans. Les résultats de l'analyse éventuelle de ces données en diront davantage sur l'emploi et l'innocuité à long terme du médicament dans la population pédiatrique.
3. Le fabricant a pris connaissance du présent document et il n'a pas demandé la suppression de renseignements confidentiels comme l'autorisent les directives de confidentialité du PCEM : [CDR Confidentiality Guidelines](#).

Contexte :

Le CCCEM formule des recommandations à propos du contenu de la liste des médicaments assurés à l'intention des régimes d'assurance médicaments publics. Ces recommandations sont fondées sur l'étude des données probantes quant à l'efficacité clinique et à l'innocuité du médicament concerné, et sur l'évaluation de sa rentabilité par rapport aux autres options thérapeutiques disponibles. Ainsi, devant un nouveau médicament plus coûteux que les autres traitements, le Comité évalue s'il présente des avantages qui justifient son prix supérieur. Quand il recommande de ne pas inscrire le médicament sur la liste, c'est qu'il est préoccupé par le fait que les désavantages semblent l'emporter sur les avantages ou qu'il n'est pas certain que le médicament représente un ajout utile pour les régimes d'assurance médicaments publics.

La recommandation finale du CCCEM et ses motifs ne peuvent remplacer le médecin soignant ou l'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 ou d'un gouvernement provincial ou territorial du pays, ou du fabricant du médicament.