



RECOMMANDATION FINALE DU CCCEM

NOUVELLE PRÉSENTATION DE L'ABATACEPT

(Orencia – Bristol-Myers Squibb)

Indication : Polyarthrite rhumatoïde

La présente recommandation remplace la recommandation du CCCEM à propos de ce médicament dans cette indication en date du 27 juin 2007.

Recommandation :

Le Comité consultatif canadien d'expertise sur les médicaments (CCCEM) recommande que l'abatacept soit inscrit sur la liste des médicaments assurés pour les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde modérément ou sévèrement active, de manière similaire à d'autres inhibiteurs du facteur de nécrose tumorale alpha (anti-TNF).

Motif de la recommandation :

Dans sept essais comparatifs et randomisés, l'abatacept en association avec un traitement par DMARD (soit les antirhumatismes modificateurs de la maladie) a été statistiquement supérieur au placebo en association avec les DMARD quant à la proportion de patients ayant répondu aux critères du American College of Rheumatology (ACR) et à d'autres critères évaluant l'amélioration des symptômes de la polyarthrite rhumatoïde modérément ou sévèrement active chez les patients n'obtenant pas une réponse adéquate avec les DMARD ou les anti-TNF.

Contexte :

L'abatacept est une protéine de fusion soluble qui module sélectivement une voie de costimulation clé nécessaire à la pleine activation des lymphocytes T exprimant CD28. Au moment de cette nouvelle présentation, l'abatacept était d'usage autorisé par Santé Canada pour maîtriser les signes et les symptômes de la polyarthrite rhumatoïde active, modérée ou grave, induire une réponse clinique, freiner la progression de la destruction articulaire et améliorer l'état physique de l'adulte qui présente une réponse insuffisante à au moins un DMARD ou à un traitement par anti-TNF ou à ces deux traitements. Il est autorisé en tant que monothérapie ou en association avec un traitement par DMARD.

L'abatacept est administré en perfusion intraveineuse de 30 minutes à deux semaines et à quatre semaines après la perfusion initiale, et aux quatre semaines par la suite. Le dosage est en fonction du poids comme suit : 500 mg quand le poids est < 60 kg, de 750 mg au poids allant de 60 à 100 kg et de 1 g quand le poids est > 100 kg. Le médicament se présente en poudre lyophilisé pour reconstitution et chaque flacon contient 250 mg d'abatacept.

Programme commun d'évaluation des médicaments

Historique de l'examen du médicament :

L'abatacept a été évalué auparavant pour le traitement des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde modérément ou sévèrement active et on a recommandé que l'abatacept, combiné avec un DMARD (quand il n'y a pas de contre-indications), soit inscrit sur la liste des médicaments assurés dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde active grave en cas d'échec d'un anti-TNF. L'abatacept ne devrait pas être utilisé en association avec un anti-TNF (voir l'avis de recommandation finale du CCCEM du 27 juin 2007).

L'étude méthodique initiale du PCEM portant sur l'abatacept a compris cinq essais cliniques comparatifs et randomisés (ECR) à double insu contre placebo sur 2 854 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde modérément ou sévèrement active. Trois études ont porté sur des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde ayant eu une réponse insuffisante aux DMARD (IM101-100, AIM, ATTEST), une étude a porté sur des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde ayant eu une réponse insuffisante aux anti-TNF (ATTAIN) et une étude a porté sur des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde ayant eu une réponse insuffisante aux DMARD et/ou aux médicaments biologiques (ASSURE). Tous les patients ont continué un traitement de fond par DMARD. Ces essais ont fourni des données probantes indiquant que l'abatacept est plus efficace que le placebo chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde ayant vécu un échec avec un traitement par DMARD et chez les patients ayant vécu un échec avec un traitement par anti-TNF. À ce moment là, le Comité avait conclu que les données probantes étaient insuffisantes pour conclure que l'abatacept était supérieur à d'autres médicaments biologiques (par ex. les anti-TNF, le rituximab) dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde et que l'expérience clinique acquise avec les anti-TNF était plus grande.

Le fabricant a fait une nouvelle présentation de ce médicament dans le cadre d'un projet pilote du PCEM qui permet une nouvelle présentation de médicament basée sur des données provenant d'essais cliniques contrôlés non randomisés lorsque le motif de la nouvelle présentation est une meilleure efficacité ou innocuité en vue d'aborder un problème spécifique soulevé dans l'avis de recommandation du CCCEM. Cette nouvelle présentation se fonde sur une plus grande expérience clinique acquise avec l'abatacept depuis la recommandation initiale du CCCEM et elle inclut deux nouvelles études, soit ARRIVE et AGREE, ainsi que des données de prolongation à long terme (sur un maximum de sept ans) qui renseignent l'expérience clinique plus importante avec l'abatacept. Le fabricant a également fourni une nouvelle évaluation économique.

Synthèse des constatations du CCCEM :

Le Comité a examiné l'information suivante préparée par le PCEM :

- L'étude méthodique du PCEM initiale d'ECR à double insu sur l'abatacept chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde modérément ou sévèrement active n'obtenant pas une réponse adéquate avec au moins un DMARD ou les anti-TNF, ou une combinaison des deux.
- Deux nouveaux ECR à double insu contre placebo sur l'abatacept, soit IM101-124 (N = 113) et IM101-071 (N = 195), qui ont répondu aux critères de l'étude méthodique du PCEM. Ces études ont porté sur des populations coréennes et japonaises respectivement, ce qui a limité le caractère applicable des résultats.

- Des données de prolongation à long terme non contrôlées provenant des cinq essais compris dans l'étude méthodique initiale du PCEM (IM101-100, AIM, ATTEST, ATTAÏN et ASSURE).
- Les études AGREE et ARRIVE n'ont pas été incluses dans l'étude méthodique du PCEM car l'étude AGREE a porté sur des patients d'ayant jamais pris du méthotrexate et l'étude ARRIVE est non contrôlée et non randomisée. Néanmoins, les données sur les effets néfastes soulignées par ces études ont été prises en compte par le Comité.
- Le dernier rapport périodique de pharmacovigilance sur l'abatacept éluçant environ 11 000 années-patients d'exposition sur une période de six mois et 30 000 années-patients d'exposition cumulative.
- Un critique de l'évaluation pharmacoéconomique du fabricant sur l'abatacept.

Le Comité a focalisé sur les résultats de l'étude méthodique initiale du PCEM et sur les données de prolongation à long terme qui ont éclairé davantage l'expérience clinique avec l'abatacept.

Résultats

Efficacité théorique ou efficacité clinique

- Dans les deux nouvelles études (IM101-124 et IM101-071), il y a eu des améliorations statistiquement significatives de la réponse ACR, des scores du questionnaire d'évaluation de l'état de santé (HAQ-DI) et des scores SF-36 à six mois pour l'abatacept en association avec le méthotrexate comparativement au placebo plus le méthotrexate, ce qui est conforme à l'étude méthodique initiale du PCEM.

Effets néfastes (innocuité et tolérance)

- Sur l'ensemble, les effets indésirables et les abandons en raison d'effets indésirables étaient similaires entre l'abatacept et le placebo dans l'étude méthodique initiale du PCEM et dans les deux nouvelles études. Aucun nouvel effet néfaste n'a été identifié dans les deux nouveaux essais.
- Dans tous les essais, les infections les plus courantes étaient la rhinopharyngite, l'infection des voies respiratoires supérieures, la bronchite, la sinusite, l'infection urinaire et la grippe. La pneumonie était l'infection grave la plus courante.

Expérience clinique supplémentaire

- Les études de prolongation à long terme ont fourni jusqu'à sept ans de données totales d'exposition pour les patients ayant déjà pris un DMARD ou un anti-TNF ou les deux (durée allant de 4,5 à 7 ans). Les taux d'incidence globaux, ajustés pour l'exposition, des effets indésirables graves, des infections, des infections graves, des malignités et des troubles auto-immuns n'ont pas augmenté lors des phases de prolongation de l'essai ouvert comparativement aux phases à double insu de chaque étude et les taux ajustés pour l'exposition ont été stables au fil du temps.
- Tous les effets indésirables graves rapportés durant la période de six mois du rapport périodique de pharmacovigilance ont fait partie auparavant du plan de gestion des risques de l'abatacept et aucune action relative aux effets néfastes n'a été prise durant cette période.

Coût et rentabilité

Le fabricant a présenté une analyse coût-utilité comparant l'abatacept à l'éтанercept, à l'infliximab, à l'adalimumab et au méthotrexate chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde modérément ou sévèrement active n'obtenant pas une réponse adéquate avec les DMARD sur une période de 10 ans. La réponse des patients au traitement a été établie selon les variations du score HAQ-DI, lesquelles proviennent d'une comparaison de traitement indirecte et mixte. Le fabricant a rapporté que l'abatacept est associé à un coût additionnel par année de vie pondérée par la qualité de vie de 93 649 \$ par rapport au méthotrexate, lequel est similaire aux anti-TNF comparativement au méthotrexate ou bien plus rentable que ceux-ci pour lesquels les taux de coût-utilité additionnels varient entre 96 032 \$ et 171 179 \$.

Le coût annuel d'abatacept varie entre 11 440 \$ pour un patient de 60 kg et 22 880 \$ pour un patient de plus de 100 kg, ce qui est similaire au coût annuel du certolizumab pegol (17 277 \$; 200 mg toutes les deux semaines), du golimumab (17 364 \$; 50 mg par mois), de l'adalimumab (18 388 \$; 50 mg toutes les deux semaines), et de l'éтанercept (18 943 \$; 50 mg par semaine ou 20 486 \$; 25 mg deux fois par semaine). L'abatacept peut être plus ou moins coûteux que l'infliximab selon le poids du patient, le dosage de l'infliximab et le gaspillage potentiel du flacon.

Autres sujets de discussion :

- Le Comité a commenté sur l'insuffisance de données probantes évaluant l'utilisation successive de l'abatacept et des anti-TNF. Il est incertain si l'effet de prendre l'abatacept avant un anti-TNF serait différent que l'effet de le prendre après.
- Le Comité s'est demandé s'il y avait des patients n'obtenant pas une réponse adéquate avec un DMARD pour lesquels l'abatacept serait préférable à un anti-TNF. On a noté que la route d'administration, l'expérience du clinicien avec certains agents et les contre-indications aux anti-TNF (telles que les troubles de démyélinisation, le risque de tuberculose) pourraient entrer en jeu dans le choix d'un traitement.
- En février 2010, l'indication sur l'abatacept de Santé Canada a été élargie pour inclure les patients n'ayant jamais pris du méthotrexate. Cependant, cette nouvelle indication n'a pas été prise en compte par le Comité à ce moment.

Membres du CCCEM présents :

Les D^{rs} Robert Peterson (président), Michael Allan, Bruce Carleton, Doug Coyle, Alan Forster, Laurie Mallery, Yvonne Shevchuk et Kelly Zarnke, et MM. John Deven et Brad Neubauer.

Membres du CCCEM absents :

D^{re} Anne Holbrook (vice-présidente), D^r Ken Bassett et D^{re} Lindsay Nicolle.

Conflits d'intérêts :

Un membre du CCCEM a signalé un conflit d'intérêts concernant cette présentation et n'a pas participé au vote.

À propos du présent document :

Programme commun d'évaluation des médicaments

Réunion du CCCEM – le 19 mai 2010

Avis de recommandation finale du CCCEM – le 17 juin 2010

© ACMTS, 2010

Le CCCEM formule des recommandations sur le contenu de la liste des médicaments assurés à l'intention des régimes d'assurance-médicaments publics. La version technique et la version en langage clair de la recommandation paraissent sur le site Web de l'ACMTS dès leur parution.

Dans ses examens clinique et pharmacoéconomique, le PCEM tient compte de l'information publiée ou inédite disponible au moment où le CCCEM formule sa recommandation.

Le fabricant du médicament a pris connaissance du présent document et il a demandé à ce que certains renseignements demeurent confidentiels conformément au principe de confidentialité du PCEM.

La recommandation finale du CCCEM 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 ou d'un gouvernement provincial ou territorial du pays, ou du fabricant du médicament.