

## **Evaluation de la réponse du demandeur aux questions posées dans le rapport J60 par la Commission de Remboursement des Médicaments**

La firme a répondu aux questions posées par la Commission dans le rapport d'évaluation jour 60.

*1. Dans les études cliniques, quel est le pourcentage de patients inclus avec une PR modérée et avec une PR sévère ?*

La firme répond que parmi les critères d'inclusion des études on retrouve une arthrite rhumatoïde diagnostiquée depuis plus d'un an et une activité de la maladie basée sur le nombre d'articulations gonflées, le nombre d'articulations douloureuses et la valeur du CRP.

Cependant, aucune stratification n'a été faite dans ces études dans le but d'évaluer les patients sur base du degré de sévérité de la maladie. Elle mentionne, qu'on ne retrouve dans la littérature aucune définition claire de PR modérée ou de la PR sévère, sachant toutefois que l'activité de la maladie est un élément influant sur le degré de sévérité celle-ci.

*2. Est-ce que la firme a des données radiographiques chez des patients dont la réponse est inadéquate aux anti-TNF $\alpha$  ?*

Réponse de la firme : Nous ne disposons pas de données radiologiques autres que celles obtenues au cours de l'étude AIM faite chez des patients répondeurs inadéquats au méthotrexate.

*3. Est-ce que la firme a des données d'efficacité d'Orencia chez des patients avec une intolérance à d'autres traitements de fond incluant au moins un anti-TNF ?*

Selon la firme les deux études concernées par ce type de patients sont l'étude ARRIVE et ASSURE (échecs aux traitements anti-TNF $\alpha$  définis comme manque d'efficacité ou intolérance aux anti-TNF $\alpha$ ).

Réponse de la firme : « Dans l'étude ASSURE (A phase II multicenter, randomised, double-blind, placebo controlled trial to evaluate the safety and tolerability of abatacept in patients with active rheumatoid arthritis with or without medical comorbidities receiving DMARDs and/or biologics) on pouvait inclure des patients traités depuis au moins 3 mois par des doses stables (min 28 jours) d'un ou plusieurs DMARDs biologiques et/ou non biologiques approuvés dans le cadre de la PR.

Dans l'étude ARRIVE (A phase III multicenter, open label study to evaluate the efficacy, tolerability and safety of abatacept in subjects with active rheumatoid arthritis on background non biologic DMARDs who have an inadequate response to anti-TNF therapy and have limited therapeutic options), les critères d'inclusion étaient plus larges puisqu'il s'agissait d'une étude orientée vers la pratique clinique. Les patients qui avaient arrêté le traitement anti-TNF $\alpha$  pour des raisons de tolérance aux anti-TNF $\alpha$  pouvaient être inclus s'ils satisfaisaient les autres critères d'inclusion [1].

Cependant, l'objectif principal de ces études étant l'évaluation de la tolérance d'abatacept, aucune analyse spécifique d'efficacité n'a été faite dans la population particulière des patients intolérants à d'autres traitements de fond incluant au moins un anti-TNF.

De plus, l'effet bénéfique d'abatacept est basé sur la population globale des études et est reflété dans l'indication approuvée par l'EMA. »

*4. Est-ce que l'utilisation d'un DMARD spécifique a une influence sur l'effet qui a été observé dans l'étude ATTAIN ?*

Réponse de la firme : Il semble que l'utilisation d'un DMARD spécifique n'a pas d'influence sur l'effet observé dans l'étude ATTAIN. Cependant, aucune analyse n'a été faite par DMARD spécifique autre que le méthotrexate.

**5. Est-ce que la firme a des données d'efficacité d'Orencia chez des patients avec réponse inadéquate à un DMARD autre que le méthotrexate ?**

La firme répond par l'affirmative et fait référence aux données de deux études (ASSURE et ATTAIN) évaluant la tolérance et l'efficacité d'abatacept en association avec des DMARDs autres que le MTX (e.a. sulfasalazine, hydroxychloroquine, leflunomide, azathioprine).

« Etude ASSURE

La répartition des patients en fonction du traitement de fond était la suivante :

646 patients traités par le méthotrexate seul

345 patients traités par méthotrexate plus un autre DMARD

243 patients traités par un autre DMARD que le méthotrexate

Les mesures d'efficacité étaient exploratoires (données rapportées par les patients et évaluation globale par le médecin), mais les résultats ont constamment montré une meilleure réponse clinique chez les patients traités par abatacept versus patients traités par placebo, quelque soit le traitement reçu par le patient (association avec MTX ou avec un autre DMARD)

Etude ATTAIN

La répartition des patients en fonction du traitement de fond était la suivante :

244 patients traités par le méthotrexate seul

58 patients traités par un autre DMARD que le méthotrexate

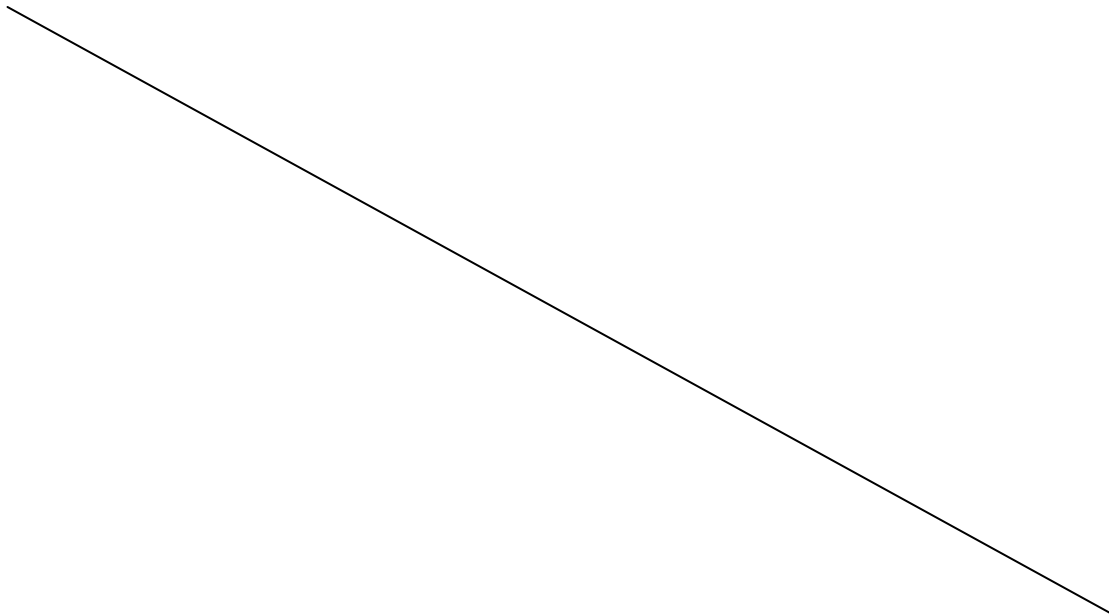
La réponse clinique évaluée par l'ACR 20 était également similaire dans les deux sous-groupes (la comparaison directe des sous-groupes n'était pas un objectif prédéfini). »

La firme conclut que la réponse clinique à abatacept est largement indépendante de la nature du traitement concomitant et que le profil de tolérance d'abatacept en association avec le MTX semble équivalent à celui de l'association d'abatacept avec les autres DMARDs.

**6. Est-ce que la firme a des données d'efficacité d'Orencia chez des patients avec réponse inadéquate à un anti-TNF autre que l'infliximab (utilisé le plus dans l'étude ATTAIN) ?**

Selon la firme, la réponse clinique à abatacept est largement indépendante de la nature du traitement antiTNF préalable.

Une analyse post-hoc de l'étude ATTAIN répartissant les patients en fonction du traitement anti-TNFalpha préalable a été présenté à l'ACR en 2006 en poster [2]



A 6 mois, les diminutions des scores DAS28 les plus importantes ont été observés dans le groupe abatacept versus placebo quelque soit la raison de l'échec (non réponse ou perte de la réponse initiale) à l'antiTNF précédent (étanercept, infliximab, ou les deux séparément).

## 7. Est-ce que la firme a des données d'efficacité d'Orencia en monothérapie ?

La firme répond que les données supportant l'utilisation d'abatacept en monothérapie sont limitées et que le programme de développement d'abatacept s'est focalisé sur le traitement de la PR en combinaison avec le MTX chez des patients répondant insuffisamment à celui-ci ou chez des patients en échec aux anti-TNFalpha (en combinaison avec le méthotrexate).

La firme dispose cependant d'une étude de phase IIa faite avec abatacept en monothérapie. Cette étude a inclus 122 patients et visait à définir la dose optimale d'abatacept. L'objectif principal était d'évaluer la tolérance et de donner des indications préliminaires sur Orencia en monothérapie chez des patients avec un PR active et une réponse inadéquate à plus d'un DMARD [3].

La firme communique qu'aux Etats-Unis l'indication inclut l'usage en monothérapie, mais que l'indication européenne limite l'usage d'Orencia à son association avec le méthotrexate.

## 8. Pourquoi la durée de la période de wash-out dans l'étude ATTAIn est différente pour etanercept et pour infliximab ?

Etanercept et infliximab ont des profils pharmacocinétiques différents et des demi-vies différentes (voir RCP Enbrel et Remicade). L'association d'un anti-TNF à l'abatacept n'étant pas recommandé, les périodes de wash-out pour les différents produits ont été adaptée en fonction de leurs demi-vies afin d'assurer l'élimination du traitement précédent.

## 9. Le dossier est introduit en classe 2. Néanmoins, le prix proposé pour un traitement avec Orencia est plus cher qu'un traitement avec un anti-TNF ou qu'avec Mabthera. Est-ce que la firme peut commenter ceci ?

La firme souligne les différences entre Orencia et Mabthera et dit que les deux produits ne sont pas du tout comparables.

Commentaire : Orencia et Mabthera sont tous les deux enregistrés pour la même indication. Une différence dans l'enregistrement entre les deux est qu'Orencia est indiqué dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde active modérée à sévère tandis que Mabthera est indiqué dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde active sévère. Cependant, on ne retrouve dans la littérature aucune définition claire de PR modérée ou de la PR sévère (voir réponse de la firme à la question 1).

Quant à la comparaison d'abatacept aux anti-TNFalpha, la firme attire l'attention sur quelques hypothèses clés :  
- l'abatacept est indiqué et sera utilisé après administration d'au moins un anti-TNFalpha. Selon la firme le prix d'abatacept s'aligne au prix moyen des anti-TNF telle que actuellement utilisés en troisième ligne : les prix des anti-TNF sont pondérés par leur part de marché en PR en 3<sup>ème</sup> ligne (en % de patients : Remicade xxx%, Enbrel xxx% et Humira xxx% - données résultant d'une étude marche et validé par des données IMS).

Commentaire : Il n'est pas clair comment le prix moyen des anti-TNF a été calculé par la firme (par conditionnement, par traitement unique, par traitement de 6 mois..., sur base de prix ex-usine ou prix public ?).

Le tableau dans le rapport jour 60 qui fait une comparaison des coûts pour l'INAMI des anti-TNF et de Mabthera et Orencia pour un patient (non-VIPO) de 75 kg par an, montre que le coût pour l'INAMI pour les 3 anti-TNF est moins cher que le coût pour Orencia. Même avec une pondération des prix des anti-TNF, ils restent moins chers qu'Orencia.

- L'impact budgétaire de l'introduction de l'abatacept compare un scénario qui exclut l'abatacept comme option thérapeutique pour le traitement des patients atteint de PR et ne répondant pas aux traitements par les anti-TNF avec un scénario qui inclut l'abatacept en tant qu'alternative thérapeutique pour les patients ne répondant pas à une thérapie par anti-TNF. Ainsi, les patients qui recevront l'abatacept, auraient alternativement reçu un autre agent anti-TNF dont le prix pondéré est équivalent au prix d'abatacept.

- Le modèle applique un pourcentage de 16% des patients en échec à un anti-TNF par an : la firme communique que ce chiffre est basé d'une part sur les données d'une étude belge qui a évalué 479 patients traités par infliximab et qui a révélé les pourcentages suivants de patients en échec de traitement par an : après 1 an : 9,1% - après 2 ans : 19,3% - après 3 ans : 30,1% et après 4 ans : 38,4%.

- Le nombre de flacons utilisés pour les spécialités Remicade et Orencia dépend du poids corporel des patients. La firme a utilisé un nombre de flacons moyen calculé sur base de la population européenne incluse dans l'étude ATTAIn (chaque patient a été pesé lors d'inclusion dans cette étude). Ceci résulte à une moyenne pondérée de 2,51 flacons pour Remicade et de 2,7 flacons pour Orencia, qui a été utilisé dans le modèle.

La firme arrive dès lors à un impact budgétaire neutre, voir même favorable après 3 ans de remboursement d'Orencia.

Commentaire : Il ne semble pas logique qu'un impact budgétaire neutre soit présenté, alors que le coût pour les 3 anti-TNF est moins élevé que le coût pour Orencia, même avec un nombre de flacons moyen pondéré. Un switch d'un anti-TNF vers Orencia ira de paire avec une augmentation de coûts médicamenteux.

La firme estime que la référence des données collectées par Steinfeld et al (jour 60 – épidémiologie) et la conclusion qu'un échec annuel survient chez 51% des patients traités par anti-TNF n'est pas justifiée. Elle prévoit que seulement 233 patients seront traités par Orencia la première année.

La firme a ajouté une publication [4] du suivi en ouvert de l'étude ATTAIN (chez des patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde active ayant présenté une réponse inadéquate aux anti-TNFs) jusqu'à 2 ans. 218 patients dans le groupe abatacept (84,5%) et 99 patients dans le groupe placebo (74,4%) ont été inclus dans le suivi de l'étude (tous les patients ont reçu de l'abatacept dans la période de suivi); 222 patients ont terminé l'étude à 2 ans. Le manque d'efficacité (16,4%) et des effets indésirables (7,6%) étaient les raisons principales d'arrêt de traitement.

Les données cliniques d'efficacité d'Orencia jusqu'à deux ans montrent que l'efficacité d'Orencia était maintenue : une réponse ACR20 à 6 mois et à 2 ans a été observée chez respectivement 59,4% et 56,2% des patients, une réponse ACR50 chez respectivement 23,5% et 33,2% et une réponse ACR70 chez respectivement 11,5% et 16,1% (analyse ITT avec les patients qui ont quitté l'étude considéré comme des non-répondeurs). Le pourcentage de patients qui ont obtenu un score DAS28  $\leq$  3,2 était 18,3% après 6 mois de traitement et 32% après 2 ans de traitement. Un score DAS28  $<$ 2,6 a été obtenu chez 11,1% des patients après 6 mois et chez 20,3% des patients après 2 ans.

En total, 172 effets indésirables sérieux ont été rapportés chez 103 patients : les plus fréquents rapportés étaient infections (25 patients ; 5,0/100 patients années) et néoplasies (bénigne, maligne et non spécifiée) (12 patients ; 2,3/100 patients années). Il n'est pas clair si les tumeurs étaient liées à l'usage de l'abatacept. Deux patients du groupe d'abatacept sont décédés : 1 infarctus du myocarde au jour 104 et 1 pneumonie enterobacter au jour 569.

### Références

[1] Shiff et al. The efficacy of abatacept in patients with active rheumatoid arthritis and an inadequate response to anti-TNF therapy : the ARRIVE trial. ACR 2007 - poster.

[2] Keystone et al. Abatacept provides clinical benefits in rheumatoid arthritis patients who previously demonstrated a lack of response or no response to one or more anti-TNFalpha therapies. ACR 2006 – poster 192.

[3] Moreland et al. Costimulatory blockade in patients with rheumatoid arthritis. Arthritis and Rheumatism 2002;46 no6:1470-1479

[4] Genovese et al. Efficacy and safety of the selective co-stimulation modulator abatacept following 2 years of treatment in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to anti-TNF therapy. Ann Rheum Dis published online 18 Oct 2007.