

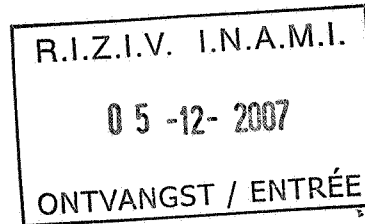
SA **Bristol-Myers Squibb Belgium NV**

Parc de l'Alliance

Avenue de Finlande 8 - 1420 Braine-l'Alleud, Belgique

Tel. : 02/352.74.11 - Fax : 02/352.73.00 - Fax cde : 02/352.75.97

Monsieur le Pharmacien F. ARICKX
Secrétariat de la Commission de Remboursement des
Médicaments
INSTITUT NATIONAL D'ASSURANCE MALADIE-INVALIDITE
Avenue de Tervuren 211
1150 BRUXELLES



061350

RECOMMANDE AVEC
ACCUSE DE RECEPTION

Notre réf. :
BMS/HVH/NS/ct/2007/73

Votre réf. :
155-2200.1-LV-60006

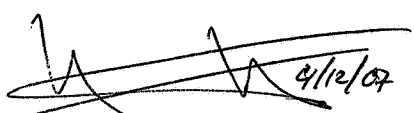
Date :
le 04 décembre 2007

Demande d'admission au remboursement, en classe 2B, d'une nouvelle
spécialité pharmaceutique ORENCIA®, 1 flacon à 250 mg (EU/1/07/389/001)
Réponse au rapport jour 60

Monsieur le Pharmacien,

Nous référant au rapport d'évaluation jour 60 sous référence susmentionnée, vous trouverez en annexe les réponses aux questions posées par la commission concernant notre spécialité Orencia®, 1 flacon à 250 mg.

Espérant avoir répondu à vos questions, veuillez agréer, Monsieur le Pharmacien, l'expression de nos sentiments distingués.


Herman VANHOUTTE
Director Finance and Administration

Siège Social/Maatschappelijke zetel : Chaussée de La Hulpe 185 Terhulpesteenweg
Bruxelles 1170 Brussel - Tel. : 02/556.09.50

En réponse à vos questions :

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

Les protocoles des études abatacept ont été écrits pour évaluer l'efficacité et la tolérance du produit chez des patient qui étaient soit répondeurs inadéquats au methotrexate, soit répondeurs inadéquats aux anti –TNFalpha.

Parmi les critères d'inclusion, on retrouvait 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.

Tous les patients inclus, malgré un traitement de fond à base de methotrexate et/ou un traitement anti-TNFalpha préalable, avaient une maladie active et invalidante comme en témoignent les score DAS et HAQ relevés dans les caractéristiques des patients à l'inclusion.

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**. En effet, on ne retrouve dans la littérature aucune définition claire de la PR modérée ou de la PR sévère, sachant toutefois que l'activité de la maladie est un élément influant sur le degré de sévérité de celle-ci (Ref. Cabral et al, Development and Assessment of Indicators of Rheumatoid Arthritis Severity : Results of a Delphi Panel. Arthritis and Rheumatism, vol. 53, No. 1, 2005, pp 61-66)

Question 2 : Est-ce que la firme a des données radiographiques chez des patients dont la réponse est inadéquate aux anti-TNF α ?

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. Ces données, vu leur intérêt, font partie intégrante de l'indication et sont reprises dans le SmPC dans la rubrique « Réponse radiologique».

Indication :

“ORENCIA, en association avec le méthotrexate, est indiqué dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde active modérée à sévère chez les patients adultes ayant eu une réponse insuffisante ou une intolérance à d'autres traitements de fond incluant au moins un anti-TNF.

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. »

Réponse radiologique (Orencia RCP section 5.1 Propriétés pharmacodynamiques)

«L'association d'abatacept et de méthotrexate a réduit le taux de progression des dommages structuraux comparativement à l'association du placebo et du méthotrexate (voir tableau 4). Le taux de progression des dommages structuraux

au cours de la deuxième année était significativement plus faible qu'au cours de la première année chez les patients randomisés sous abatacept ($p < 0,0001$). »

Les critères d'évaluation des deux études cliniques (ATTAIN et ARRIVE), qui étudient une population de patients avec réponse inadéquate aux anti-TNF ne comprenaient pas d'évaluation radiographique.

Question 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 ?

Les deux études concernées par ce type de patients sont l'étude « ARRIV »E et « ASSURE » (échecs aux traitements anti-TNFalpha définis comme manque d'efficacité ou intolérance aux anti-TNFalpha).

Dans l'étude « ASSURE » (*A phase III multicenter, randomized, 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 α pour des raisons de tolérance aux anti-TNF α pouvaient être inclus s'ils satisfaisaient les autres critères d'inclusion. (Schiff 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).

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: «...des patients adultes ayant eu une réponse insuffisante ou une intolérance à d'autres traitements de fond incluant au moins un anti TNF.»

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

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. Vous trouverez dans la question 5 et en référence de celle-ci les résultats globaux relatifs aux DMARDS autres que MTX.

Question 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 ?

Oui, la réponse clinique à abatacept est largement indépendante du traitement concomitant. Les 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) sont disponibles.

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

646 patients traités par le méthotrexate seul
365 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).

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. Pour mémoire, la comparaison directe des sous-groupes n'était pas un objectif prédéfini.

En conclusion, la réponse clinique à Abatacept est largement indépendante de la nature du traitement concomitant.

De plus, le profil de tolérance d'abatacept en association avec le MTX semble équivalent à celui de l'association d'abatacept avec les autres DMARDS.

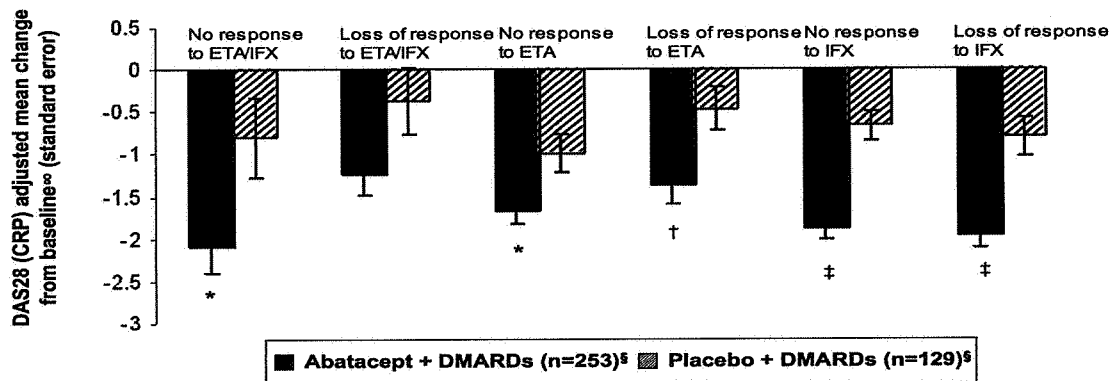
Pour plus de détails, voir ci-joint la question n°98 de l'EMEA et la réponse de Bristol-Myers Squibb. (Responses to CHMP day 120 – question 98).

Question 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) ?

Oui, la réponse clinique à Abatacept est largement indépendante de la nature du traitement anti TNF préalable.

Une analyse post-hoc (voir ci-dessous) de l'étude ATTAIN répartissant les patients en fonction du traitement anti-TNF α préalable a été présentée à L'ACR en 2006 (Keystone et al, Abatacept provides Clinical Benefits in Rheumatoid Arthritis (RA) patients who Previously Demonstrated a Lack of Response or No Response to one or more Anti-TNF Therapies. ACR 2006, Poster number 192). A 6 mois des diminutions des scores DAS28 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'anti-TNF précédent (étanercept, infliximab, ou les deux séparément).

Figure. Adjusted mean change from baseline in the Disease Activity Score 28



*p<0.05; †p<0.01; ‡p<0.001, for abatacept vs placebo; §Includes all patients treated in the double-blind period documented as ETA/IFX failures (last observation carried forward analysis); °Values adjusted using ANCOVA; ETA=etanercept; IFX=infliximab; DAS28=Disease Activity Score 28; CRP=C reactive protein; DMARD=disease modifying antirheumatic drug

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

Les données supportant l'utilisation d'abatacept en monothérapie sont limitées. Le programme de développement d'abatacept s'est focalisé sur le traitement de la PR en combinaison avec le méthotrexate chez des patients répondant

insuffisamment à celui-ci ou chez des patients en échec aux anti-TNF α (en combinaison avec le méthotrexate).

Nous disposons 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 de cette étude était d'évaluer la tolérance et de donner des indications préliminaires sur Orencia en monothérapie chez des patients avec une PR active et une réponse inadéquate à plus d'un DMARD. Un des critères d'inclusion était l'arrêt du traitement par tout autre DMARD. (Moreland et al, Costimulatory Blockade in Patients with Rheumatoid Arthritis, Arthritis and Rheumatism, Vol 46, No 6, 2002, pp 1470-1479 & . Ref. Responses to CHMP day 120 – question 98).

Aux Etats-Unis l'indication inclut l'usage en monothérapie :

« ORENCIA is indicated for reducing signs and symptoms, inducing major clinical response, slowing the progression of structural damage, and improving physical function in adult patients with moderately to severely active RA who have had an inadequate response to one or more DMARDs, such as methotrexate or TNF antagonists. ORENCIA may be used as monotherapy or concomitantly with DMARDs other than TNF antagonists.

ORENCIA should not be administered concomitantly with TNF antagonists. ORENCIA is not recommended for use concomitantly with anakinra. »

Cependant l'indication Européenne limite l'usage d'Orencia[®] à son association avec le méthotrexate.

Question 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[®].

RCP Remicade : « Aux doses uniques de 3, 5 ou 10 mg/kg, les valeurs médianes de C_{max} étaient respectivement de 77, 118 et 277 microgrammes/ml. La demi-vie d'élimination terminale moyenne de ces doses était comprise entre 8 et 9,5 jours. Chez la plupart des patients, l'infliximab pouvait être détecté dans le sérum pendant au moins 8 semaines après la dose recommandée unique de 5 mg/kg pour la maladie de Crohn et la dose d'entretien de 3 mg/kg toutes les 8 semaines pour la polyarthrite rhumatoïde. »

RCP Enbrel : « L'étanercept est éliminé lentement par l'organisme. Sa demi-vie est longue, environ 70 heures.»

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.

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

Tout d'abord nous souhaitons souligner les importantes différences entre Orenzia et Mabthera :

	ORENCIA	MABTHERA
Nature	Protein de fusion humaine	Anticorps monoclonal chimérique (humain-souris)
Mécanisme d'action	Modulateur sélective de co-stimulation	Dépletion des lymphocytes B
Fraction constante de l'IgG	Inactive	Active
Indication	PR active modérée à sévère	PR active sévère
Administration	IV	IV
Durée de perfusion	30 min	4-6 hrs (1ère perf.), 2-3 hrs (2 ^{ième} perf.)
Premédication	Non	oui (methylprednisolone 100 mg IV)
Supervision	Médecin	Médecin Moyens de réanimation à disposition
Contre-indication Insuffisance cardiaque sévère (NYHA Classe IV) ou maladie cardiaque sévère non contrôlée.	Non	oui
Dosage / schéma d'administration	Précis.	Nébuleux (tous les 6-9-12 mois???)! De plus, retraitement après récives de poussées inflammatoires / exacerbation de la maladie

		(plus conséquences délétères pour le patients). (Mease et al, Predicting Outcome of Second Course of Rituximab for RA, Eular 2007)
Réactions sévères à la perfusion	1%	15%
Données radiographiques	Oui - 2 ans	Non
Options de traitement après échec	oui : normalisation rapide des paramètres biologiques	?? – Déplétion des lymphocytes B durant des mois/ diminution des taux d'IgG lors des traitements suivants
Programme de développement principal	Polyarthrite rhumatoïde	Oncologie
Données à long terme	Oui – Voir publication étude ATTAIN sur 2 ans (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)	Limitées

Ces nombreuses et importantes différences nous portent à dire que les deux produits ne sont pas du tout comparables.

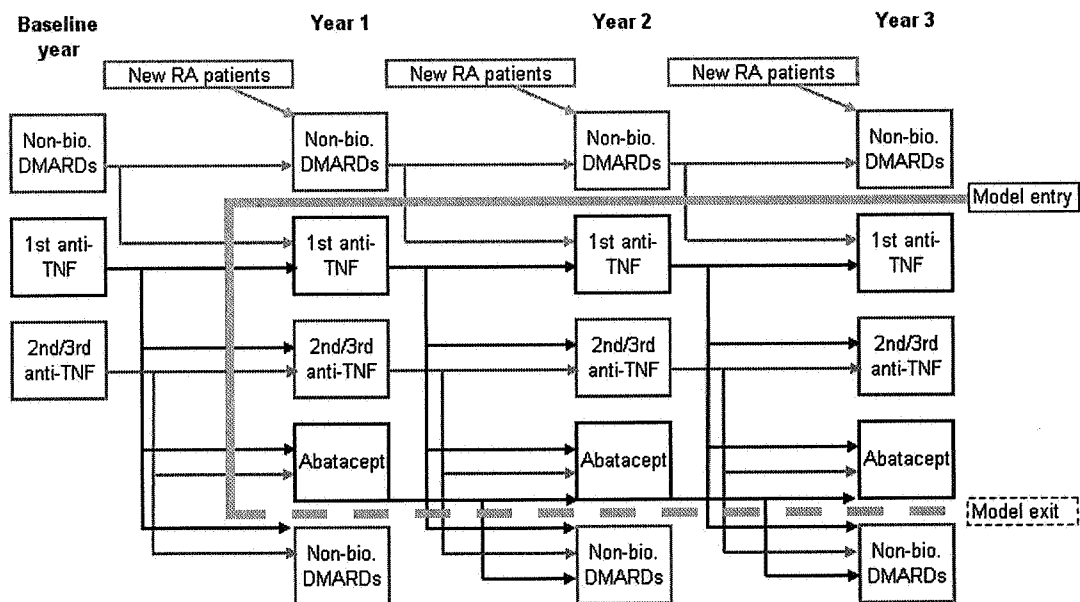
Quant à la comparaison d'abatacept aux anti-TNF α , nous voulons attirer votre attention sur quelques hypothèses clés :

- L'abatacept est indiqué et sera ainsi utilisé **après** l'administration d'au moins un anti-TNF α . Le prix d'abatacept s'aligne au prix moyen des anti-TNF α **telle que actuellement utilisés en troisième ligne** : les prix des anti-TNF α sont pondérés par leur part de marché en PR en 3^{ième} ligne (en % de patients : Remicade __%,

Enbrel % et Humira % - données résultant d'une étude marche et validé par des données IMS).

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

- Le modèle tient compte des changements de traitement possibles (« switch ») entre les DMARD conventionnels, les anti-TNF en 2^{ème} ligne (1^{er} anti-TNF α), les anti-TNF α en 3^{ème} ligne (2^{ème} et 3^{ème} anti-TNF α) et l'abatacept (toujours après échec à au moins un anti-TNF α) et des coûts qui y sont associés. Cette utilisation successive des agents anti-TNF- α consécutivement à l'échec d'au moins un premier agent anti-TNF est détaillée ci-dessous :



- Le modèle applique un pourcentage de **16% des patients en échec à un anti-TNF α par an** : ce chiffre est basé d'une part sur les données d'une étude belge qui a évalué 479 patients traités par l'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% (Vander Cruysen et al., Four-year follow-up of infliximab therapy in rheumatoid arthritis patients with long-standing refractory disease: attrition and long-term evolution of disease activity. Arthritis Research and Therapy 2006).

D'autre part le registre britannique montre un arrêt annuel de 15% (Hyrich Arthritis Rheum 2007).

Les références citées par la CRM dans le rapport jour 60 confirment ces pourcentages : la référence « Moreland 2005 » cite une réponse insuffisante de 30% sur 2 à 3 ans et les références « Moreland 2005-Van Vollenhoven 2005-Weinblatt 2006 » mentionnent que 37% des patients ont arrêté leur traitement par anti-TNF α durant des études de follow-up sur 3 à 4 ans. Par conséquent, ces références ne suggèrent pas du tout une sous-estimation du nombre de patients potentiels pour Oencia[®].

La référence à l'abstract du Professeur Steinfeld (2006) et la conclusion qu'un échec annuel survient chez 51% des patients traités par des anti-TNF α nous semble injustifiée. En effet, l'objectif de cette étude était d'évaluer le nombre de patients avec un score DAS modérée/sévère qui étaient éligibles pour un traitement par un anti-TNF selon les critères de remboursement belges, mais ne le recevaient pas. Les résultats de cette étude montrent qu'environ 50% de tous les patients observés (1369 patients avec une PR) avaient un score DAS28 supérieur à 3,20 (activité de la maladie modérée à sévère) et que parmi les patients recevant au moins 2 DMARDs conventionnels (méthotrexate inclus) 52,4% présentaient un score DAS28 supérieur à 3,20.

Il est à noter que parmi les 1369 patients, seulement 382 ont été traités par des anti-TNF α et qu'aucune analyse spécifique n'a été faite pour ce petit groupe de patients.

- Pour les spécialités Remicade[®] et Oencia[®] le nombre de flacons utilisés dépend du poids corporel des patients. Afin de référencer un nombre de flacons moyen réaliste, BMS a analysé la population européenne incluse dans l'étude clinique « ATTAIn » : chaque patient a été pesé lors d'inclusion dans cette étude. Ces données ont été analysées selon les poids indiqués. La répartition obtenue, ainsi que le nombre de flacons utilisés est la suivante :

Remicade[®] : posologie remboursée en Belgique : 3 mg/kg (RCP Remicade[®])

poids corporel : <66 kg: 53% des patients -2 flacons
entre 66 et 100 kg: 43% des patients -3 flacons
>100 kg: 4% des patients - 4 flacons

La moyenne pondérée est de 2,51 flacons de Remicade[®]. Ce chiffre a été utilisé dans le modèle impact budgétaire. La méthodologie a été décrite dans le rapport (voir pages 10+ 11).

Oencia[®] : posologie dans le RCP approuvé selon le poids MAIS il faut toujours administrer des flacons entiers. Il n'y a donc pas de gaspillage.

poids corporel : <60 kg: 34% des patients -2 flacons
entre 60 et 100 kg: 62% des patients -3 flacons
>100 kg: 4% des patients - 4 flacons

La moyenne pondérée est de 2,7 flacons d'Orencia[®]. Ce chiffre a été utilisé dans le modèle. La méthodologie a été décrite dans le rapport (voir pages 10+ 11).

Tenant compte de tous ces éléments clés, le modèle calcule un impacte budgétaire neutre, voir même favorable après 3 ans de remboursement d'Orencia[®]. L'estimation de l'impact budgétaire a été largement décrite dans le rapport. Les différentes analyses de la sensibilité réalisées montrent que ce résultat est robuste aux différentes hypothèses testées, avec impact budgétaire cumulé contenu dans la fourchette [-1.5%;+1.5%]. Nous osons espérer que le descriptif ci-dessus éclaire les hypothèses et les résultats du modèle.

Liste des références

- Cabral et al, Development and Assessment of Indicators of Rheumatoid Arthritis Severity : Results of a Delphi Panel. Arthritis and Rheumatism, vol. 53, No.1, 2005, pp 61-66
- Schiff 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.
- Responses to CHMP day 120 – question 98
- Keystone et al, Abatacept provides Clinical Benefits in Rheumatoid Arthritis (RA) patients who Previously Demonstrated a Lack of Response or No Response to one or more Anti-TNF Therapies. ACR 2006, Poster number 192
- Moreland et al, Costimulatory Blockade in Patients with Rheumatoid Arthritis. Arthritis and Rheumatism, Vol 46, No 6, 2002, pp 1470-1479
- Mease et al, Predicting Outcome of Second Course of Rituximab for RA, Eular 2007.
- Vander Cruysen et al, Four-year follow-up of infliximab therapy in rheumatoid arthritis patients with long-standing refractory disease: attrition and long-term evolution of disease activity. Arthritis Research and Therapy, vol 8, No 4, 2006.
- 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)