

ORENCIA^{MC} – Polyarthrite rhumatoïde

OCTOBRE 2013

Marque de commerce : Orencia

Dénomination commune : Abatacept

Fabricant : B.M.S.

Forme : Solution injectable sous-cutanée en seringue

Teneur : 125 mg/ml (1 ml)

Ajout aux listes de médicaments – Médicament d'exception

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

L'abatacept est un modulateur sélectif de la costimulation. Il module un signal de costimulation essentiel à l'activation des lymphocytes T exprimant le ligand CD28, un phénomène central dans la pathogénèse de la polyarthrite rhumatoïde (PAR). Orencia^{MC} est indiqué « pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PAR) chez les adultes pour atténuer les signes et les symptômes [et] déclencher des réponses cliniques ». Orencia^{MC} peut également être utilisé 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 à plusieurs antirhumatismes à action lente ou aux inhibiteurs du facteur de nécrose tumorale (TNF) ou aux deux ». Actuellement, l'abatacept est inscrit aux listes de médicaments en médicament d'exception sous forme de poudre pour perfusion intraveineuse. D'autres agents biologiques pour injection sous-cutanée sont présentement inscrits aux listes pour le traitement de la PAR chez l'adulte, soit l'adalimumab (Humira^{MC}), l'étanercept (Enbrel^{MC}) et le golimumab (Simponi^{MC}). Il s'agit de la première évaluation de la seringue préremplie pour injection sous-cutanée à la teneur de 125 mg (1 ml) d'Orencia^{MC} par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).

BREF HISTORIQUE

Février 2007 Avis de refus – Valeur thérapeutique

Juin 2007 Ajout aux listes de médicaments – Médicament d'exception pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde modérée ou grave
Poudre pour perfusion intraveineuse

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

La valeur thérapeutique de l'abatacept en poudre pour perfusion intraveineuse a été reconnue et appuyée sur les résultats de deux études cliniques de phase III, à répartition aléatoire et contrôlées avec placebo, les essais AIM (Kremer 2006) et ATTAIN (Genovese 2005). Une amélioration significative des symptômes avait été observée selon le système de cotation de l'American College of Rheumatology (ACR) et selon la cotation du *Health Assessment Questionnaire Disability Index* (HAQ-DI). Les résultats de la prolongation à deux ans de ces données ont montré un maintien de l'amélioration des signes et des symptômes de la PAR ainsi qu'une amélioration de l'état fonctionnel. Les données d'innocuité indiquent également que l'abatacept est bien toléré.

Parmi les publications analysées pour l'évaluation de la valeur thérapeutique de la forme sous-cutanée de l'abatacept, celles de Genovese (2011), de Keystone (2012) et de Weinblatt (2013)

<p>Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la <i>Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels</i> (L.R.Q., chapitre A-2.1).</p>

sont celles retenues. La mise à jour des données de l'étude de Genovese présentée sous la forme d'une affiche lors du congrès de l'ACR (Genovese 2012) s'ajoute à l'évaluation.

L'étude de Genovese repose sur un devis de non-infériorité de phase III, à répartition aléatoire et à double insu. Elle vise à démontrer l'innocuité et l'efficacité de l'abatacept administré par la voie sous-cutanée par rapport à celles de l'abatacept administré par la voie intraveineuse. Les sujets de l'étude sont atteints de PAR évolutive, de modérée à grave, et ne répondent pas adéquatement au méthotrexate. Les patients reçoivent soit l'abatacept intraveineux aux semaines 0, 2, 4 puis toutes les 4 semaines par la suite, soit l'abatacept sous-cutané à une dose de 125 mg, une fois par semaine, précédé d'une dose de charge par voie intraveineuse à la semaine 0. Les patients continuent de recevoir la dose de méthotrexate qu'ils recevaient au moment de la répartition. L'objectif principal est la proportion de personnes qui ont eu 20 % d'amélioration selon l'ACR (réponse ACR20). La période d'observation est de six mois. Le critère de non-infériorité sur l'ACR20 est satisfait lorsque la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % de la différence entre l'abatacept sous-cutané et l'abatacept intraveineux est supérieure à -7,5 %.

L'étude de Weinblatt vise également à démontrer la non-infériorité de l'efficacité de l'abatacept, cette fois en comparaison avec l'adalimumab, tous deux administrés par la voie sous-cutanée. L'étude de phase III, à répartition aléatoire et à simple insu vise des sujets atteints de PAR évolutive, de modérée à grave, ne répondant pas adéquatement au méthotrexate. Les patients reçoivent, en combinaison avec le méthotrexate, soit l'abatacept à une dose de 125 mg par semaine (sans dose de charge intraveineuse), soit l'adalimumab à une dose de 40 mg toutes les 2 semaines. L'objectif principal est mesuré par la proportion de personnes atteignant une réponse ACR20. Le critère de non-infériorité est satisfait lorsque la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95% de la différence entre l'abatacept et l'adalimumab est supérieure à -12 %.

Les principaux résultats des deux études, selon l'analyse en intention de traiter, sont présentés dans le tableau suivant.

<p>Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la <i>Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels</i> (L.R.Q., chapitre A-2.1).</p>

Principaux résultats des publications de Genovese (2011) et de Weinblatt (2013)

Paramètres d'évaluation	Genovese (2011)		Weinblatt (2013)	
	Abatacept S.C. n = 733	Abatacept I.V. n = 716	Abatacept S.C. n = 318	Adalimumab S.C. n = 328
OBJECTIF PRINCIPAL				
ACR20 ^a	74,8 %	74,3 %	64,8 %	63,4 %
	Différence de 0,5 % IC95 % : - 4,0 % à 4,9 %		Différence de 1,8 % IC95 % : - 5,6 % à 9,2 %	
OBJECTIFS SECONDAIRES				
ACR50 ^a	50,2 %	48,6 %	46,2 %	46,0 %
ACR70 ^a	25,8 %	24,2 %	29,2 %	26,2 %
HAQ-DI	68,2 %	63,8 %	60,4 %	57,0 %
	Différence de 4,5 % IC95 % : -0,4 % à 9,4 %		Différence de 3,4 % IC95 % : -4,5 % à 11,3 %	

a Proportion de patients ayant atteint une réponse thérapeutique de 20 %, 50 % ou 70 % selon l'American College of Rheumatology

L'INESSS juge que le devis de l'étude de Genovese (2011) est de bonne qualité méthodologique. Le choix du comparateur est pertinent et la population incluse est représentative de la population québécoise. De plus, les résultats de prolongation de l'étude de Genovese mesurés après deux ans de traitement, à devis ouvert, et présentés lors du congrès 2012 de l'ACR, montrent que les améliorations cliniques atteintes dans la phase à double insu sont maintenues. Quoique l'étude de Weinblatt (2013) ait été effectuée à simple insu, l'INESSS est d'avis que la qualité de l'étude est acceptable. L'utilisation de l'adalimumab comme comparateur actif et la représentativité de la population étudiée sont des éléments ajoutant à la qualité de l'étude.

Compte tenu des résultats de ces études, l'INESSS croit que l'innocuité et l'efficacité de la nouvelle forme sous-cutanée de l'abatacept sont semblables à celles de sa forme intraveineuse et de l'adalimumab. La mise en parallèle des données porte à croire que son efficacité et son innocuité sont semblables à celles des autres agents biologiques.

L'étude de Keystone est une étude de phase III à devis ouvert évaluant l'innocuité et le maintien de la réponse clinique à la suite du passage de l'abatacept intraveineux vers l'abatacept sous-cutané. Les sujets atteints de PAR évolutive, de modérée à grave, ne répondant pas adéquatement au méthotrexate et ayant reçu l'abatacept intraveineux pendant plus de quatre ans dans le cadre des études AIM (Kremer 2006) et ATTAIn (Genovese 2005) sont inclus à l'étude et reçoivent l'abatacept sous-cutané à une dose de 125 mg par semaine. L'innocuité a été évaluée après trois mois de traitement et les paramètres secondaires d'évaluation liés à l'efficacité tels que le *disease activity score* sur 28 articulations testées (DAS28), le score HAQ-DI, la proportion des patients en rémission et ceux présentant une faible activité de la maladie définie par le *low disease activity state* (LDAS) ont été évalués tout au long de l'étude et rapportés jusqu'au 12^e mois. Les résultats montrent que l'innocuité et l'efficacité du traitement avec l'abatacept sont maintenues lorsque les patients changent de l'abatacept intraveineux pour l'abatacept sous-cutané. L'INESSS considère que, malgré le devis

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

ouvert de l'étude de Keystone, ses résultats permettent d'affirmer que le passage de la forme intraveineuse vers la forme sous-cutanée de l'abatacept est sécuritaire et efficace.

Sur la base des études présentées, l'INESSS est d'avis que la forme sous-cutanée de l'abatacept procure une innocuité et une efficacité semblables à celles de sa forme intraveineuse. De plus, son efficacité est jugée semblable à celle de l'adalimumab. Pour ces raisons, l'INESSS est d'avis que la seringue pour administration sous-cutanée de 125 mg/ml (1 ml) d'Orencia^{MC} satisfait au critère de la valeur thérapeutique.

JUSTESSE DU PRIX ET RAPPORT ENTRE LE COÛT ET L'EFFICACITÉ

Le coût de traitement, pour la première année d'utilisation, avec la nouvelle forme sous-cutanée de l'abatacept, incluant la dose intraveineuse de départ, est de 19 304 \$. Ce coût est identique à celui de sa forme intraveineuse. Pour les années subséquentes, leur coût de traitement est de 17 925 \$. Celui des autres agents biologiques inscrits sur les listes pour cette indication varie de 8 151 \$ à 32 141 \$ pour la première année de traitement et de 8 151 \$ à 37 140 \$ pour les années subséquentes.

Du point de vue pharmacoéconomique, le fabricant a présenté une analyse de minimisation des coûts comparant la nouvelle forme sous-cutanée de l'abatacept à sa forme intraveineuse. De plus, une comparaison de son coût de traitement avec le coût moyen pondéré des produits biologiques sous-cutanés a été effectuée. Il s'agit de l'adalimumab, de l'éta nercept et du golimumab. Ces analyses reposent sur l'hypothèse que l'efficacité et l'innocuité de la nouvelle forme sous-cutanée sont semblables à celles de ses comparateurs.

Puisque le coût de traitement avec les deux formes de l'abatacept est identique, seule la comparaison avec les agents qui s'administrent par la voie sous-cutanée est présentée.

Analyse de minimisation des coûts comparant la forme sous-cutanée d'Orencia^{MC} aux agents biologiques sous-cutanés utilisés pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde

	Fabricant^a	INESSS^a
Médicament	Coût de traitement annuel	Coût de traitement annuel
	Monographie^{b,c}	Monographie^{c,d}
Abatacept	17 925 \$	18 615 \$
Adalimumab	18 570 \$	19 132 \$
Éta nercept	18 683 \$	18 683 \$
Golimumab	17 364 \$	17 364 \$
Coût moyen pondéré^e	18 508 \$^f	18 741 \$^g

a Le coût exclut celui des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.

b Le prix provient de la *Liste de médicaments* de février 2013 ou du prix soumis par le fabricant.

c Coûts établis selon les posologies recommandées

d Coûts établis selon le prix de la *Liste de médicaments* de juin 2013 ou selon le prix soumis par le fabricant, pour un patient de 65 kg et correspondant à la moyenne des deux premières années d'utilisation

e Coût moyen pondéré des agents biologiques sous-cutanés inscrits sur la *Liste de médicaments*

f Coût établi selon la base de données d'IMS Brogan pour le Québec pour le mois de décembre 2012

g Coût établi selon les données de facturation de la RAMQ du 1^{er} avril 2012 au 31 mars 2013

Selon l'INESSS, l'analyse de minimisation des coûts du fabricant est adéquate, puisqu'il reconnaît que l'efficacité et l'innocuité de la nouvelle forme sous-cutanée de l'abatacept sont semblables à celles des autres agents biologiques et de sa forme intraveineuse. Dans l'approche où l'on compare l'abatacept sous forme sous-cutanée aux autres agents, l'INESSS

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

est d'avis que les comparateurs les plus pertinents sont ceux qui s'administrent aussi sous forme sous-cutanée. En effet, l'usage de produits intraveineux engendre des coûts sociétaux relatifs à l'absentéisme des patients et à leur déplacement. Notons qu'il est difficile d'estimer adéquatement ces coûts et que des patients recevant l'abatacept sous forme intraveineuse le reçoivent à domicile. Par conséquent, une comparaison avec les produits sous-cutanés permet d'éliminer cette incertitude et de considérer seulement les coûts de traitement dans l'analyse.

Selon les données de facturation de la RAMQ pour la période du 1^{er} avril 2012 au 31 mars 2013, le coût de traitement avec la forme sous-cutanée de l'abatacept (18 615 \$) est inférieur au coût moyen pondéré des agents biologiques sous-cutanés (18 741 \$). Par ailleurs, d'après un expert consulté, la nouvelle forme sous-cutanée de l'abatacept remplacera principalement sa forme intraveineuse, qui constitue son principal comparateur et qui a un coût de traitement identique. Ainsi, cette nouvelle forme satisfait aux critères économique et pharmacoéconomique.

CONSÉQUENCES SUR LA SANTÉ DE LA POPULATION ET SUR LES AUTRES COMPOSANTES DU SYSTÈME DE SANTÉ ET DE SERVICES SOCIAUX ET CONSIDÉRATIONS PARTICULIÈRES (ÉCONOMIE DE LA SANTÉ, OBJET DU RÉGIME GÉNÉRAL, CONSIDÉRATIONS ÉTHIQUES)

La fréquence d'injection avec l'utilisation de la seringue pour injection sous-cutanée d'Orencia^{MC} est augmentée par rapport à la fréquence des perfusions intraveineuses. Par contre, la forme pour injection sous-cutanée procure l'avantage au patient de pouvoir s'auto-injecter et évite un déplacement, que ce soit pour le patient ou pour l'équipe soignante qui procure les soins à domicile.

Analyse d'impact budgétaire

Dans l'analyse d'impact budgétaire du fabricant effectuée pour les trois prochaines années, il est supposé que la forme sous-cutanée de l'abatacept aurait des parts de marché de 2,1 %, 5,7 % et 7,3 % sur l'ensemble des agents biologiques inscrits pour le traitement de la PAR. Elles proviendraient à environ 72 % des ordonnances de la forme intraveineuse de l'abatacept et à approximativement 28 % de celles des autres agents biologiques. Il est supposé que l'abatacept par voie sous-cutanée ne requerrait pas de dose de charge intraveineuse.

Impact budgétaire net de l'ajout de la forme sous-cutanée d'Orencia^{MC} à la section des médicaments d'exception de la Liste de médicaments

Scénarios		An 1	An 2	An 3	Total
Fabricant ^a	RAMQ	-7 337 \$	-213 277 \$	-219 297 \$	-511 910 \$
	Analyse de sensibilité	Pour trois ans, économies les plus faibles			-209 127 \$
		Pour trois ans, économies les plus élevées			-973 420 \$
INESSS ^b	RAMQ	1 763 \$	5 599 \$	8 005 \$	15 367 \$

a Le montant exclut le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.

b Le montant exclut le coût des services professionnels du pharmacien et inclut la marge bénéficiaire du grossiste, qui est de 6,5 % pour l'abatacept et de 39 \$ pour ses comparateurs qui s'administrent par la voie sous-cutanée.

L'INESSS adhère à plusieurs hypothèses formulées par le fabricant. Il croit que la quasi-totalité des parts de marché de ce produit proviendraient de sa forme intraveineuse, qui a un coût de traitement identique, et qu'il irait chercher, dans des proportions moindres, quelques ordonnances aux autres agents biologiques sous-cutanés qui sont en moyenne légèrement plus coûteux. Toutefois, comme mentionné dans la monographie, l'INESSS a considéré la dose de

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

charge dans son analyse. En considérant la marge bénéficiaire du grossiste, l'inscription de la forme sous-cutanée de l'abatacept pourrait générer de faibles coûts supplémentaires.

RECOMMANDATION

La recommandation de l'INESSS tient compte principalement des éléments suivants :

- L'efficacité et l'innocuité de l'abatacept pour injection sous-cutanée sont jugées semblables à celles de sa forme intraveineuse et à l'adalimumab pour le traitement de la PAR.
- La mise en parallèle des données porte à croire que son efficacité et son innocuité sont semblables à celles des autres agents biologiques.
- La forme pour injection sous-cutanée de l'abatacept présente un avantage important quant à la possibilité pour le patient de s'auto-injecter.
- Le coût de traitement annuel avec la nouvelle forme sous-cutanée de l'abatacept est identique à celui de sa forme intraveineuse.
- Le coût de traitement avec la forme sous-cutanée de l'abatacept (18 615 \$) est inférieur au coût moyen pondéré des agents biologiques qui s'administrent par la voie sous-cutanée (18 741 \$).
- Cette nouvelle forme remplacerait principalement sa forme intraveineuse et, dans une moindre proportion, d'autres agents biologiques sous-cutanés. En considérant la marge bénéficiaire du grossiste, son inscription pourrait générer de faibles coûts supplémentaires.

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la loi, l'INESSS recommande au ministre d'inscrire la solution injectable sous-cutanée en seringue de 125 mg/ml (1 ml) d'Orencia^{MC} à la section des médicaments d'exception des listes de médicaments selon l'indication reconnue suivante :

- ◆ pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde modérée ou grave;

Lors de l'instauration du traitement ou chez la personne recevant déjà le médicament depuis moins de 5 mois :

- la personne doit avoir, avant le début du traitement, 8 articulations ou plus avec synovite active, et l'un des 5 éléments suivants :
 - un facteur rhumatoïde positif;
 - des érosions au plan radiologique;
 - un score supérieur à 1 au questionnaire d'évaluation de l'état de santé (HAQ);
 - une élévation de la valeur de la protéine C-réactive;
 - une augmentation de la vitesse de sédimentation,et
- la maladie doit être toujours active malgré un traitement avec 2 agents de rémission de la maladie, utilisés en concomitance ou non, pendant au moins 3 mois chacun. À moins d'intolérance ou de contre-indication sérieuses, l'un des 2 agents doit être le méthotrexate à la dose de 20 mg ou plus par semaine.

La demande initiale est autorisée pour une période maximale de 5 mois.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Lors d'une demande pour la poursuite du traitement, le médecin doit fournir les données qui permettent de démontrer les effets bénéfiques du traitement, soit :

- une diminution d'au moins 20 % du nombre d'articulations avec synovite active et l'un des 4 éléments suivants :
 - une diminution de 20 % ou plus de la valeur de la protéine C-réactive;
 - une diminution de 20 % ou plus de la vitesse de sédimentation;
 - une diminution de 0,20 du score au HAQ;
 - un retour au travail.

Les demandes de poursuite de traitement sont autorisées pour une période de 12 mois.

Les autorisations pour l'abatacept, Sol. Inj. S.C. sont données à raison de 125 mg par semaine.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Genovese MC, Becker JC, Schiff M, et coll.** Abatacept for rheumatoid arthritis refractory to tumor necrosis factor alpha inhibition. N Engl J Med. 2005;353(11):1114-23., Erratum in N Engl J Med 2005;353(21):2311 [ATTAIN]
- **Genovese MC, Covarrubias A, Leon G, et coll.** Subcutaneous abatacept versus intravenous abatacept: a phase IIIb noninferiority study in patients with an inadequate response to methotrexate. Arthritis Rheum 2011;63(10):2854-64. [ACQUIRE]
- **Genovese MC, Pacheco-Tena C, Covarrubias A, et coll.** Subcutaneous Abatacept: Long-term Data From the ACQUIRE Trial. ACR/AHRP Annual Scientific Meeting, 2012, Washington, DC.
- **Keystone EC, Kremer JM, Russell A, et coll.** Abatacept in subjects who switch from intravenous to subcutaneous therapy: results from the phase IIIb ATTUNE study. Ann Rheum Dis 2012;71(6):857-61.
- **Kremer JM, Genant HK, Moreland LW, et coll.** Effects of abatacept in patients with methotrexate-resistant active rheumatoid arthritis: a randomized trial. Ann Intern Med 2006;144(12):865-76 [AIM].
- **Weinblatt ME, Schiff M, Valente R, et coll.** Head-to-Head Comparison of Subcutaneous Abatacept versus Adalimumab for Rheumatoid Arthritis. Arthritis Rheum 2013;65(1):28-38. [AMPLE]

Note : D'autres références, publiées ou non publiées, ont été consultées.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).