



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

22 mars 2024
EMA/111484/2024
EMA/H/C/000701/II/0152

Retrait de la demande de modification de l'autorisation de mise sur le marché pour Orencia (*abatacept*)

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG a retiré sa demande d'autorisation pour l'utilisation d'Orencia dans la prévention de la maladie aiguë (soudaine) du greffon contre l'hôte (lorsque les cellules transplantées attaquent l'organisme).

La société a retiré sa demande le 19 février 2024.

Qu'est-ce qu'Orencia et dans quel cas est-il utilisé?

Orencia est un médicament souvent utilisé en association avec le méthotrexate (un médicament qui agit sur le système immunitaire) pour traiter les affections inflammatoires suivantes:

- la polyarthrite rhumatoïde (une affection du système immunitaire qui endommage les articulations et entraîne leur inflammation) et le rhumatisme psoriasique (arthrite associée à un psoriasis, une maladie provoquant des plaques rouges squameuses sur la peau) chez l'adulte;
- arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire (une maladie infantile rare provoquant l'inflammation de nombreuses articulations) chez l'enfant.

Orencia est autorisé dans l'UE depuis mai 2007. Il contient la substance active abatacept et est disponible sous la forme d'une poudre pour solution à diluer pour perfusion (goutte-à-goutte), pour administration en intraveineuse, et sous la forme d'une solution pour perfusion, en seringues préremplies et en stylos préremplis, pour administration sous-cutanée.

De plus amples informations sur les utilisations actuelles d'Orencia sont disponibles sur le site web de l'Agence, sous: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/orencia>

Quelle modification la société avait-elle demandée?

La société avait demandé l'extension de l'utilisation d'Orencia afin d'ajouter la prévention de la maladie aiguë du greffon contre l'hôte chez l'adulte et chez l'enfant de plus de deux ans présentant un cancer affectant les cellules sanguines. Orencia était destiné à être utilisé en association avec le méthotrexate et un inhibiteur de la calcineurine (un médicament qui inhibe l'activité du système immunitaire) chez les patients subissant une greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH; une procédure consistant à remplacer la moelle osseuse du patient par des cellules issues d'un donneur, afin de former une nouvelle moelle osseuse produisant des cellules sanguines saines), et donc la greffe

Official address Domenico Scarlattilaan 6 • 1083 HS Amsterdam • The Netherlands

Address for visits and deliveries Refer to www.ema.europa.eu/how-to-find-us

Send us a question Go to www.ema.europa.eu/contact **Telephone** +31 (0)88 781 6000

An agency of the European Union



provient d'un donneur non apparenté totalement ou presque totalement compatible sur le plan des allèles des gènes HLA (antigènes des leucocytes humains, 8/8 ou 7/8 pour les 8 allèles des loci HLA-A, HLA-B, et HLA-DRB1). Les allèles des gènes HLA sont des variations différentes des gènes qui fournissent des instructions pour la fabrication de protéines à la surface des cellules qui jouent un rôle dans la capacité du système immunitaire à distinguer les cellules du soi de celles du non-soi. La maladie aiguë du greffon contre l'hôte est une complication qui peut survenir peu après une GCSH lorsque certaines cellules, appelées «lymphocytes T» (cellules du système immunitaire impliquées dans l'inflammation), provenant de la greffe du donneur reconnaissent le corps du patient comme étranger et attaquent les organes de ce dernier.

Comment Orencia agit-il?

La substance active d'Orencia, l'abatacept, est une protéine qui inhibe l'activation des lymphocytes T. Les lymphocytes T sont des cellules du système immunitaire qui sont impliquées dans le processus inflammatoire observé dans la polyarthrite rhumatoïde, le rhumatisme psoriasique et la polyarthrite idiopathique juvénile. Les lymphocytes T sont activés lorsque les molécules de signalisation se fixent à leurs récepteurs. En se fixant aux molécules de signalisation appelées CD80 et CD86, l'abatacept les empêche d'activer les lymphocytes T, contribuant ainsi à réduire l'inflammation ainsi que d'autres symptômes liés à la polyarthrite rhumatoïde, au rhumatisme psoriasique et à l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire. Dans la prévention de la maladie aiguë du greffon contre l'hôte, Orencia est supposé agir de la même façon que dans ses utilisations existantes.

Quelle a été la documentation présentée par la société pour justifier sa demande?

La société a présenté les données d'une étude principale portant sur 186 patients, âgés de 6 ans ou plus et pesant au moins 20 kg, atteints d'un cancer du sang et bénéficiant d'une GCSH provenant d'un donneur non apparenté. Les patients de l'étude ont été divisés en deux groupes: ceux qui étaient totalement compatibles avec leur donneur (142 patients) et ceux qui étaient presque totalement compatibles avec celui-ci (44 patients). Dans le groupe des patients totalement compatibles avec leur donneur, Orencia a été comparé à un placebo (un traitement fictif). Les deux produits ont été administrés en association avec du méthotrexate et un inhibiteur de la calcineurine. Dans le groupe des patients presque totalement compatibles avec leur donneur, Orencia, administré en association avec du méthotrexate et un inhibiteur de la calcineurine, n'a pas été comparé à un placebo ou à un autre médicament. L'étude s'est intéressée à la proportion de patients n'ayant pas présenté de maladie aiguë grave du greffon contre l'hôte et qui étaient encore en vie jusqu'à 180 jours après la GCSH.

À quel stade en était l'évaluation lors du retrait de la demande?

La demande a été retirée après que l'Agence européenne des médicaments a évalué les informations de la société et préparé des questions à son intention. Après l'évaluation par l'Agence des réponses apportées par la société aux questions, certains aspects problématiques demeuraient en suspens.

Quelle était la recommandation de l'Agence à ce stade?

Sur la base de l'examen des données et de la réponse de la société aux questions de l'Agence, au moment du retrait, l'Agence avait des réserves et estimait à ce stade qu'Orencia n'aurait pas pu être approuvé pour la prévention de la maladie aiguë du greffon contre l'hôte.

L'étude principale n'a pas montré qu'Orencia prévenait les maladies aiguës graves du greffon contre l'hôte. Bien qu'il semble y avoir un bénéfice initial, celui-ci diminuait au fil du temps. En outre, des

incertitudes subsistent quant à la possibilité qu'Orencia ait un effet négatif sur le risque de maladie chronique (à long terme) du greffon contre l'hôte par rapport au placebo. En outre, il existe des incertitudes quant à l'efficacité à long terme d'Orencia dans la prévention de la maladie du greffon contre l'hôte en raison du suivi limité des patients dans le cadre de l'étude principale (c.-à-d. après 180 jours).

Par conséquent, au moment du retrait de la demande, l'avis de l'Agence était que les bénéfices d'Orencia dans la prévention de la maladie aiguë du greffon contre l'hôte n'étaient pas supérieurs à ses risques.

Quels ont été les motifs invoqués par la société pour le retrait de la demande?

Dans sa [lettre](#) notifiant à l'Agence le retrait de sa demande, la société a indiqué qu'elle retirait sa demande, car l'Agence avait estimé que, compte tenu des incertitudes concernant l'efficacité d'Orencia dans la prévention de la maladie aiguë du greffon contre l'hôte, il ne lui était pas possible de conclure que les bénéfices du médicament étaient supérieurs aux risques associés à son utilisation.

Ce retrait a-t-il des conséquences pour les patients participant à des essais cliniques?

La société a informé l'Agence qu'il n'y a aucune conséquence pour les patients actuellement inclus dans des essais cliniques utilisant Orencia.

Si vous participez à un essai clinique et si vous souhaitez obtenir des informations supplémentaires sur votre traitement, contactez le médecin qui dirige l'essai clinique.

Qu'en est-il de l'utilisation d'Orencia pour le traitement d'autres maladies?

Il n'y a aucune conséquence sur l'utilisation d'Orencia dans ses indications autorisées.