



L'abatacept en injection sous-cutanée

Evidence Based Medicine

Recommandations officielles

Avis des experts

● Modalités pratiques d'administration :

Le traitement se donne à la dose fixe hebdomadaire de 125 mg/semaine en injection sous-cutanée, éventuellement après une perfusion unique d'abatacept à la dose de 10 mg/kg (début de la voie SC le même jour que la perfusion IV). Les patients ne pouvant pas bénéficier d'une perfusion intraveineuse peuvent débuter les injections sous-cutanées hebdomadaires d'abatacept sans induction intraveineuse.

● Pharmacocinétique :

L'administration sous-cutanée hebdomadaire permet d'atteindre la concentration thérapeutique souhaitée bien que la dose d'exposition totale soit moins élevée qu'avec la forme IV. La concentration thérapeutique a été atteinte quelque soit le poids du patient, permettant l'utilisation d'une dose unique de 125 mg/semaine chez les patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde (1). Les données de pharmacocinétique suggèrent que l'utilisation d'une dose de charge par voie IV n'est pas forcément nécessaire avant l'utilisation de la voie sous-cutanée : la concentration thérapeutique souhaitée étant atteinte dès la 2^{ème} injection sous-cutanée chez la majorité des patients (2).

● Efficacité :

L'efficacité de la voie sous-cutanée est similaire à la voie intraveineuse dans les études.

- Cela a été démontré par un essai contrôlé randomisé de non-infériorité comparant l'abatacept en perfusion IV (10mg/kg) à 125 mg/semaine en sous-cutanée (après une première perfusion à 10mg/kg le 1er jour) chez 1457 patients souffrant de PR insuffisamment répondeurs au méthotrexate. A six mois, 76% des patients traités en sous-cutanée versus 75,8% traités par voie intraveineuse avaient une réponse ACR20. Les profils de réponse étaient similaires que ce soit sur les réponses ACR, l'activité de la maladie ou l'amélioration fonctionnelle (1). Après six mois, les patients étaient tous traités par la forme sous-cutanée. L'efficacité se maintenait à 24 mois (3).
- Une autre étude ouverte chez 123 patients a montré qu'après cinq ans d'utilisation de l'abatacept par voie IV, le passage à la forme sous-cutanée ne modifiait pas l'efficacité (4).
- Les données à long terme (trois ans et demi) de l'étude de phase III ACQUIRE ont montré un taux de réponse ACR 20, 50 et 70 respectivement de 80,2% (IC95% : 77,2-83,2), 63,5% (IC95% : 58,2-68,9), et 39,5% (IC95% : 34,0-44,9) pour les patients dont le traitement par abatacept SC a été poursuivi (3).

● Tolérance :

La tolérance de la voie sous-cutanée est bonne et similaire à celle de la voie IV.

- Dans un essai de non-infériorité, la fréquence des effets secondaires et des effets secondaires graves sur six mois étaient de 67% et 4,2% dans le groupe sous-cutané versus 65,2 et 4,9% dans le groupe IV avec des proportions comparables d'infections sévères, de cancers et d'événements auto-immuns.

- Les réactions au site d'injection ont été majoritairement modérées et survenaient chez 2,6% des patients du groupe sous-cutanée versus 2,5% en IV.
- Les données à long terme (trois ans et demi) de l'étude de phase III ACQUIRE ont montré les incidences suivantes pour 100 patient-années (3) :
 - infections : 44,80 ; IC95% : 41,76-48,01
 - événements indésirables sévères : 8,76 ; IC95% : 7,71-9,95
 - épisodes infectieux sévères : 1,72 ; IC95% : 1,30-2,27
 - pathologies auto-immunes : 1,31 ; IC95% : 0,95-1,79
 - cancers : 1,19 ; IC95% : 0,86-1,66

Environ 2% des patients (27 patients) ont eu une réaction locale au site d'injection, toutes modérées sauf pour l'un d'entre eux (3).

L'immunogénicité est apparue également comparable entre les deux voies :

- On retrouvait des anticorps induits par l'abatacept chez 1,1% des patients SC versus 2,3% des patients IV (1).
- Dans une autre étude, le passage à la forme sous-cutanée après cinq ans d'abatacept par voie IV, n'a pas modifié la tolérance (4).
- Dans l'étude ALLOW, l'immunogénicité globale de l'abatacept SC était faible, comparable à celle de la voie IV et n'était pas significativement affectée par un arrêt du traitement pendant trois mois suivi de sa réintroduction. Cet arrêt-reprise du traitement a été bien toléré sans impact négatif sur l'efficacité (5).

Quant au suivi au long cours d'abatacept sous forme IV, une étude menée sur près de 4 000 patients pendant huit ans ne montre aucune différence avec les études faites auparavant sur un suivi plus court (6). En particulier, aucune infection sévère, aucune manifestation maligne ou auto-immune n'a été observée (6).

Références

1. Genovese MC, Covarrubias A, Leon G, et al. Subcutaneous Abatacept Versus Intravenous Abatacept. A Phase IIIb Noninferiority Study in Patients With an Inadequate Response to Methotrexate. *Arthrit Rheum* 2011;63:2854-64.
2. Murthy B, Gao L, Vakkalagadda B, et al. Clinical pharmacokinetics of subcutaneous abatacept in the presence or absence of an Intravenous loading dose in patients with rheumatoid arthritis. *EULAR* 2011-3594.
3. Genovese MC, Tena CP, Covarrubias A, et al. Subcutaneous abatacept for the treatment of rheumatoid arthritis: longterm data from the ACQUIRE trial. *J Rheumatol* 2014;41:629-39.
4. Keystone E, Kremer J, Russell A, et al. Switching patients with rheumatoid arthritis from intravenous to subcutaneous abatacept is well tolerated and sustains previously established efficacy. *EULAR* 2011. Abstr. 1536.
5. Kaine J, Gladstein G, Strusberg I, et al. Evaluation of abatacept administered subcutaneously in adults with active rheumatoid arthritis: impact of withdrawal and reintroduction on immunogenicity, efficacy and safety (Phase IIIb ALLOW study). *Ann Rheum Dis* 2011. doi:10.1136/annrheumdis-2011-200344.
6. Weinblatt ME, Moreland LW, Westhovens R, et al. Safety of abatacept administered intravenously in treatment of rheumatoid arthritis: integrated analyses of up to 8 years of treatment from the abatacept clinical program. *J Rheumatol* 2013;40:787-97.