1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

ORENCIA 125 mg, solution injectable en stylo prérempli

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque stylo prérempli contient 125 mg d'abatacept dans un mL.

L'abatacept est une protéine de fusion produite par la technique de l'ADN recombinant dans des cellules ovariennes de hamster chinois.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable (injection) en stylo prérempli (ClickJect).

La solution est claire, incolore à jaune pâle, avec un pH de 6,8 à 7,4.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Polyarthrite rhumatoïde

ORENCIA, en association avec le méthotrexate, est indiqué :

- dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PR) active modérée à sévère chez les patients adultes ayant présenté une réponse inadéquate à un traitement antérieur par un ou plusieurs traitements de fond (DMARDs) incluant le méthotrexate (MTX) ou un inhibiteur du facteur de nécrose tumorale (TNF).
- dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde très active et évolutive chez les patients adultes non traités précédemment par le méthotrexate.

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.

Rhumatisme psoriasique

ORENCIA, seul ou en association avec le méthotrexate (MTX), est indiqué pour le traitement du rhumatisme psoriasique actif (RPs) chez l'adulte lorsque la réponse à un traitement antérieur par DMARD incluant le MTX a été inadéquate, et pour lequel une thérapie systémique additionnelle pour les lésions cutanées psoriasiques n'est pas requise.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être initié et surveillé par des médecins spécialistes expérimentés dans le diagnostic et le traitement de la polyarthrite rhumatoïde.

En l'absence de réponse à l'abatacept dans les 6 mois, la poursuite du traitement doit être réévaluée (voir rubrique 5.1).

Posologie

Polyarthrite Rhumatoïde

Adultes
ORENCIA par voie sous-cutanée (SC) peut être initié avec ou sans dose de charge administrée par perfusion intraveineuse (IV). ORENCIA SC doit être administré toutes les semaines par injection sous-cutanée, à la dose de 125 mg, quel que soit le poids (voir rubrique 5.1). Si une perfusion IV unique est administrée pour initier le traitement (dose de charge IV avant l'administration SC), la première injection de 125 mg d'abatacept SC doit être administrée dans les 24 heures suivant la perfusion IV, suivie par des injections hebdomadaires d'abatacept SC (pour la posologie de la dose de charge par voie intraveineuse, consulter la rubrique 4.2 d'ORENCIA 250 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion).

Les patients passant d'un traitement par ORENCIA par voie intraveineuse à une administration sous-cutanée doivent administrer la première dose sous-cutanée à la place de la prochaine dose intraveineuse programmée.

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire quand ORENCIA est utilisé en association avec d'autres traitements de fond, corticoïdes, salicylés, autres anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ou antalgiques.

Rhumatisme psoriasique

Adultes
ORENCIA doit être administré toutes les semaines à la dose de 125 mg par injection sous-cutanée (SC) sans dose de charge administrée par perfusion intraveineuse (IV).
Les patients passant d'un traitement par ORENCIA par voie intraveineuse à une administration sous-cutanée doivent administrer la première dose sous-cutanée à la place de la prochaine dose intraveineuse programmée.

Dose manquée
Si un patient manque une injection d'ORENCIA sans dépasser trois jours après la dose programmée, il/elle doit être informé(e) qu'il/elle doit immédiatement prendre la dose manquée et conserver le schéma hebdomadaire initial. Si la dose est manquée avec plus de trois jours de retard, le patient doit recevoir des instructions sur la date de la prochaine dose, sur avis médical (état du patient, statut de l'activité de la maladie, etc).

Populations particulières

Sujets âgés
Aucun ajustement posologique n'est nécessaire (voir rubrique 4.4).

Insuffisants rénaux et hépatiques
ORENCIA n'a pas été étudié dans ces populations. Aucune recommandation posologique ne peut être faite.

Population pédiatrique
Le profil de sécurité et l'efficacité d'ORENCIA solution injectable en stylo prérempli pour en administration sous-cutanée n'ont pas été établis chez l'enfant de moins de 18 ans. Aucune donnée n'est disponible.

ORENCIA poudre pour solution à diluer pour perfusion, pour administration intraveineuse, est disponible pour les patients pédiatriques âgés de 6 ans et plus, pour le traitement de l'AJIp (voir le Résumé des caractéristiques du produit d'ORENCIA poudre pour solution à diluer pour perfusion).

ORENCIA solution injectable en seringue préremplie pour administration sous-cutanée est disponible pour les patients pédiatriques âgés de 2 ans et plus, pour le traitement de l'AJIp (voir le Résumé des caractéristiques du produit d'ORENCIA solution injectable en seringue préremplie).

Mode d'administration

Pour administration sous-cutanée.
ORENCIA doit être utilisé selon les conseils d'un professionnel de santé. Après une formation appropriée à la technique d'injection sous-cutanée, le patient peut s'auto-injecter ORENCIA si le médecin/professionnel de santé considère que cela est approprié.

Le contenu (1 mL) du stylo prérempli doit être administré en totalité par injection sous-cutanée seulement. Les sites d'injection doivent être alternés, et les injections ne doivent jamais être administrées dans des zones où la peau est sensible, lésée, rougie ou durcie.

Des instructions détaillées sur la préparation et l'administration d'ORENCIA en stylo prérempli sont fournies dans la notice et dans la rubrique "Instructions Importantes d'utilisation". Pour les instructions concernant la préparation du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Infections sévères et incontrôlées telles que sepsis et infections opportunistes (voir rubrique 4.4).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Association avec les inhibiteurs du TNF

L'expérience de l'utilisation d'abatacept en association avec les inhibiteurs du TNF est limitée (voir rubrique 5.1). Lors des essais cliniques contrôlés versus placebo, comparés aux patients traités par inhibiteurs du TNF et placebo, les patients ayant reçu une association d'inhibiteurs du TNF et d'abatacept ont présenté plus d'infections et d'infections sévères (voir rubrique 4.5). L'utilisation d'abatacept en association avec les inhibiteurs du TNF n'est pas recommandée.

Lors du passage d'un traitement par inhibiteur du TNF à un traitement par ORENCIA, le patient doit faire l'objet d'une surveillance du risque infectieux (voir rubrique 5.1, étude VII).

Réactions allergiques

Les réactions allergiques ont été peu fréquentes suite à l'administration d'abatacept lors des essais cliniques, au cours desquels il n'était pas requis que les patients soient prétraités afin de prévenir les réactions allergiques (voir rubrique 4.8). Des réactions anaphylactiques ou anaphylactoïdes peuvent survenir après la première perfusion et menacer le pronostic vital. Au cours de la surveillance post-commercialisation, un cas d'anaphylaxie fatale a été rapporté après la première perfusion d'ORENCIA. En cas de réaction allergique ou anaphylactique grave, le traitement par ORENCIA par voie intraveineuse ou sous-cutanée doit être immédiatement interrompu et un traitement approprié mis en œuvre. L'utilisation d'ORENCIA doit être définitivement arrêtée (voir rubrique 4.8).

Effets sur le système immunitaire

Les médicaments qui affectent le système immunitaire, y compris ORENCIA, peuvent altérer les défenses de l'organisme contre les infections et les tumeurs malignes et influer sur les réponses aux vaccinations.

L'administration concomitante d'ORENCIA avec des agents biologiques immunosuppresseurs ou des agents immunomodulateurs pourrait augmenter les effets de l'abatacept sur le système immunitaire (voir rubrique 4.5).

Infections
Des cas d'infections graves, incluant sepsis et pneumonie, ont été rapportés avec l'abatacept (voir rubrique 4.8). Certaines de ces infections ont été fatales. La plupart des infections graves sont apparues chez des patients ayant un traitement immunosuppressif concomitant lequel, en plus de leur pathologie sous-jacente, pourrait les prédisposer aux infections. Le traitement par ORENCIA ne doit pas être initié chez des patients atteints d'infections actives tant que les infections ne sont pas contrôlées. Les médecins doivent envisager avec prudence l'utilisation d'ORENCIA chez les patients présentant des antécédents d'infections récurrentes ou un terrain les prédisposant aux infections. En cas de survenue d'une infection pendant le traitement par ORENCIA, le patient doit faire l'objet d'une surveillance étroite. L'administration d'ORENCIA doit être arrêtée en cas d'une infection sévère.

Aucune augmentation du nombre de cas de tuberculose n'a été observée lors des études pivot contrôlées versus placebo ; cependant, un dépistage de la tuberculose a été effectué chez tous les patients recevant ORENCIA. Le profil de sécurité d'ORENCIA chez les patients avec une tuberculose latente n'est pas connu. Des cas de tuberculose ont été rapportés chez des patients recevant ORENCIA (voir rubrique 4.8). Un dépistage de la tuberculose doit être effectué avant toute initiation de traitement par ORENCIA. Les recommandations médicales disponibles doivent aussi être prises en compte.

Des cas de réactivation de l'hépatite B ont été associés à l'utilisation de traitements anti-rhumatismaux. Par conséquent, avant le début du traitement par ORENCIA, un test de dépistage de l'hépatite virale doit être effectué conformément aux recommandations publiées.

Leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP)
Des cas de LEMP ont été rapportés chez des patients recevant de l'abatacept, principalement en association avec d'autres traitements immunosuppresseurs. La LEMP peut être fatale et doit être envisagée dans le diagnostic différentiel chez les patients immunodéprimés qui présentent une apparition ou une aggravation de symptômes cognitifs, psychiatriques et neurologiques. Si des symptômes évoquant une LEMP se manifestent sous traitement par ORENCIA, le traitement par ORENCIA doit être arrêté et des mesures de diagnostic appropriées doivent être entreprises.

Tumeurs malignes
Lors des essais cliniques contrôlés versus placebo, la fréquence des tumeurs malignes chez les patients traités par l'abatacept et par placebo était respectivement de 1,2 % et de 0,9 % (voir rubrique 4.8). Les patients connus pour être atteints de tumeurs malignes n'ont pas été inclus dans ces essais cliniques. Dans des études de carcinogenèse chez la souris, une augmentation des lymphomes et des tumeurs mammaires a été notée. La signification clinique de cette observation n'est pas connue (voir rubrique 5.3). Le rôle éventuel joué par l'abatacept dans l'apparition de tumeurs malignes, y compris de lymphome, n'est pas connu. Des cas de cancers cutanés non-mélaniques ont été rapportés chez des patients recevant ORENCIA (voir rubrique 4.8). Un examen périodique de la peau est recommandé chez tous les patients, en particulier ceux avec des facteurs de risque de cancer cutané.

Vaccinations
Les patients traités par ORENCIA peuvent être vaccinés de manière concomitante, à l'exception des vaccins vivants. Les vaccins vivants ne doivent

pas être administrés pendant le traitement par l'abatacept ou dans les 3 mois suivant son arrêt. Les médicaments pouvant affecter le système immunitaire, y compris l'abatacept, peuvent atténuer l'efficacité de certaines immunisations (voir rubrique 4.5).

Sujets âgés

Un total de 404 patients âgés de 65 ans ou plus, dont 67 patients âgés de 75 ans ou plus, ont reçu de l'abatacept par voie intraveineuse lors d'essais cliniques contrôlés versus placebo. Un total de 270 patients âgés de 65 ans ou plus, dont 46 patients âgés de 75 ans ou plus, ont reçu de l'abatacept par voie sous-cutanée lors d'essais cliniques contrôlés. En administration intraveineuse, la fréquence d'infections sévères et de tumeurs malignes était plus élevée chez les patients de plus de 65 ans traités par l'abatacept que chez ceux ayant moins de 65 ans. De façon similaire, en administration sous-cutanée, la fréquence des infections sévères et des tumeurs malignes était plus élevée chez les patients de plus de 65 ans traités par l'abatacept que chez ceux ayant moins de 65 ans. L'incidence des infections et des tumeurs malignes étant plus élevée chez les sujets âgés de façon générale, cette population doit être traitée avec précaution (voir rubrique 4.8).

Processus auto-immuns

Le traitement par l'abatacept pourrait augmenter, en théorie, le risque de processus auto-immuns chez l'adulte, par exemple l'aggravation d'une sclérose en plaques. Lors des essais cliniques contrôlés versus placebo, le traitement par l'abatacept n'a pas conduit à une augmentation de la formation d'auto-anticorps, tels que des anticorps antinucléaires et des anticorps anti-ADNdb (voir rubriques 4.8 et 5.3).

Patients sous régime pauvre en sel

Ce médicament contient 0,014 mmol de sodium (0,322 mg) par stylo prérempli, c'est à dire qu'il est essentiellement 'sans sodium'.

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

Association avec des inhibiteurs du TNF

L'expérience de l'utilisation d'abatacept en association avec des inhibiteurs du TNF est limitée (voir rubrique 5.1). Bien que les inhibiteurs du TNF n'aient pas affecté la clairance de l'abatacept lors des essais cliniques contrôlés versus placebo, les patients sous traitement associant l'abatacept à un inhibiteur du TNF ont eu plus d'infections et plus d'infections sévères que les patients ayant reçu un inhibiteur du TNF seul. Par conséquent, l'utilisation d'abatacept en association à un inhibiteur du TNF n'est pas recommandée.

Association avec d'autres médicaments

Dans les études de pharmacocinétique, la clairance de l'abatacept n'a pas été modifiée par le méthotrexate, les AINS et les corticoïdes (voir rubrique 5.2).

Aucun problème majeur de sécurité n'a été identifié lors de l'utilisation de l'abatacept en association avec la sulfasalazine, l'hydroxychloroquine ou le léflunomide.

Association avec d'autres médicaments affectant le système immunitaire et avec les vaccinations.

L'administration concomitante d'abatacept avec des agents biologiques immunosuppresseurs ou des agents immunomodulateurs pourrait augmenter les effets de l'abatacept sur le système immunitaire. Les données disponibles sont insuffisantes pour évaluer le profil de sécurité et l'efficacité d'abatacept en association avec l'anakinra ou le rituximab (voir rubrique 4.4).

Vaccinations
Les vaccins vivants ne doivent pas être administrés pendant le traitement par l'abatacept ou dans les 3 mois suivant son arrêt. Nous ne disposons pas de données sur la transmission secondaire d'infection entre les personnes ayant reçu des vaccins vivants et des patients sous abatacept. Les médicaments pouvant affecter le système immunitaire, y compris l'abatacept, peuvent atténuer l'efficacité de certaines immunisations (voir rubriques 4.4 et 4.6).

Des études exploratoires, en vue d'évaluer l'effet de l'abatacept sur la réponse immunitaire à une vaccination chez des sujets sains, ainsi que la réponse immunitaire aux vaccinations antigrippale et antipneumococcique chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, suggèrent que l'abatacept peut atténuer l'efficacité de la réponse immunitaire, mais qu'il n'inhibe pas significativement la capacité à développer une réponse immunitaire cliniquement significative ou positive.

L'abatacept a été évalué, dans une étude en ouvert, chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde recevant le vaccin antipneumococcique 23-valent. Après une vaccination antipneumococcique, 62 des 112 patients traités par ORENCIA ont développé une réponse immunitaire suffisante au vaccin antipneumococcique polysaccharidique, avec une augmentation des titres d'anticorps à au moins 2 fois la valeur initiale.

L'abatacept a également été évalué, dans une étude en ouvert, chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde recevant le vaccin trivalent contre le virus de la grippe saisonnière. Après une vaccination antigrippale chez des patients traités par ORENCIA sans taux d'anticorps protecteur à l'inclusion, 73 des 119 patients ont développé une réponse immunitaire suffisante au vaccin antigrippal trivalent, avec une augmentation des titres d'anticorps à au moins 4 fois la valeur initiale.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse et femmes en âge d'avoir des enfants

Il n'existe pas de données suffisantes sur l'utilisation d'abatacept chez la femme enceinte. Dans les études pré-cliniques de développement embryo-fœtal, aucun effet indésirable n'a été observé à des doses allant jusqu'à 29 fois celle de 10 mg/kg administrée chez l'homme basée sur l'aire sous courbe (AUC). Dans une étude de développement pré-et postnatal chez la rate, des modifications limitées de la fonction immunitaire ont été observées à une dose 11 fois supérieure à la dose chez l'homme de 10 mg/kg basée sur l'AUC (voir rubrique 5.3).

ORENCIA ne doit pas être utilisé au cours de la grossesse sauf si l'état clinique de la patiente nécessite un traitement par l'abatacept.

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement et jusqu'à 14 semaines après la dernière administration d'abatacept.

L'abatacept peut traverser la barrière placentaire et être présent dans le sérum des nourrissons nés d'une femme traitée par abatacept pendant sa grossesse. Par conséquent, ces nourrissons peuvent présenter un risque plus élevé d'infection. La sécurité d'emploi liée à l'administration de vaccins vivants chez les nourrissons exposés à l'abatacept *in utero* est inconnue. L'administration de vaccins vivants chez les nourrissons exposés à l'abatacept *in utero* n'est pas recommandée pendant les 14 semaines qui suivent la dernière exposition de la mère à l'abatacept durant la grossesse.

Allaitement

Chez le rat, il a été montré que l'abatacept se retrouvait dans le lait.

On ignore si l'abatacept est excrété dans le lait humain.

Un risque pour les nouveaux-nés/nourrissons ne peut être exclu.

L'allaitement doit être arrêté pendant le traitement par ORENCIA et jusqu'à 14 semaines après la dernière administration.

Fécondité

L'effet potentiel de l'abatacept sur la fertilité humaine n'a pas été étudié.
Chez le rat, l'abatacept n'a entraîné aucun effet indésirable sur la fertilité masculine ou féminine (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Compte tenu de son mécanisme d'action, l'abatacept ne devrait avoir aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Cependant, des effets indésirables fréquents tels que des sensations vertigineuses et peu fréquents tels qu'une baisse de l'acuité visuelle ont été rapportés chez des patients traités avec ORENCIA. La conduite de véhicules et l'utilisation de machines doivent donc être évitées chez un patient présentant de tels symptômes.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité dans la polyarthrite rhumatoïde

L'abatacept a été étudié chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde active lors d'essais cliniques contrôlés versus placebo (2 653 patients sous abatacept, 1 485 sous placebo).

Lors d'essais cliniques contrôlés, menés avec l'abatacept versus placebo, des effets indésirables ont été rapportés chez 49,4 % des patients traités par l'abatacept et chez 45,8 % des patients traités par placebo. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés (≥ 5 %) chez les patients traités par l'abatacept étaient des céphalées, des nausées et des infections des voies respiratoires supérieures (y compris les sinusites). La proportion de patients qui ont arrêté le traitement en raison d'effets indésirables était de 3,0 % pour les patients traités par l'abatacept et de 2,0 % pour les patients traités par placebo.

Liste des effets indésirables

Le tableau 1 liste les effets indésirables observés lors des essais cliniques et au cours de la surveillance post-commercialisation, présentés par système-organe et par fréquence, selon les catégories suivantes : très fréquent (≥ 1/10) ; fréquent (≥ 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100) ; rare (≥ 1/10 000 à < 1/1 000) ; très rare (< 1/10 000). Au sein de chaque fréquence de groupe, les effets indésirables doivent être présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Tableau 1 : Effets indésirables

Infections et infestations	Très fréquent	Infections des voies respiratoires supérieures (dont trachéite et rhinopharyngite et sinusite)
	Fréquent	Infections des voies respiratoires inférieures (dont bronchites), infections urinaires, infections par le virus de l'herpès (incluant herpès simplex, herpès labial et zona), pneumonie, grippe
	Peu fréquent	Infections dentaires, onychomycose, sepsis, infections musculosquelettiques, abcès cutané, pyélonéphrite, rhinite, otite
	Rare	Tuberculose, bactériémie, infections gastrointestinales, maladie pelvienne inflammatoire
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes)	Peu fréquent	Carcinome basocellulaire, papillome cutané
	Rare	Lymphome, tumeur maligne du poumon, carcinome épidermoïde
Affections hématologiques et du système lymphatique	Peu fréquent	Thrombocytopénie, leucopénie
Affections du système immunitaire	Peu fréquent	Hypersensibilité
Affections psychiatriques	Peu fréquent	Dépression, anxiété, trouble du sommeil (incluant insomnie)
Affections du système nerveux	Fréquent	Céphalées, sensations vertigineuses
	Peu fréquent	Migraine, paresthésies
Affections oculaires	Peu fréquent	Conjonctivite, sécheresse oculaire, baisse de l'acuité visuelle
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Peu fréquent	Vertiges
Affections cardiaques	Peu fréquent	Palpitations, tachycardie, bradycardie
Affections vasculaires	Fréquent	Hypertension, augmentation de la pression artérielle
	Peu fréquent	Hypotension, bouffées de chaleur, flush, vasculite, diminution de la pression artérielle
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Fréquent	Toux
	Peu fréquent	Exacerbation de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO), bronchospasmes, respiration sifflante, dyspnées, sensation de gorge serrée

Affections gastro-intestinales	Fréquent	Douleur abdominale, diarrhées, nausées, dyspepsie, ulcération buccale, stomatite aphteuse, vomissements
	Peu fréquent	Gastrite
Affections hépatobiliaires	Fréquent	Anomalie des tests hépatiques (incluant l'augmentation des transaminases)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent	Rash (dont dermatite),
	Peu fréquent	Susceptibilité accrue aux ecchymoses, sécheresse cutanée, alopécie, prurit, urticaire, psoriasis, acné, érythème, hyperhidrose
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Peu fréquent	Arthralgie, douleurs des extrémités
Affection des organes de reproduction et du sein	Peu fréquent	Aménorrhée, ménorragie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent	Fatigue, asthénie, réactions locales au site d'injection, réactions systémiques liées à l'injection*
	Peu fréquent	Etat grippal, prise de poids

*(par exemple prurit, sensation de gorge serrée, dyspnée)

Description des effets indésirables sélectionnés

Infections
Lors des essais cliniques contrôlés versus placebo avec l'abatacept, des infections possiblement liées au traitement ont été rapportées chez 22,7 % des patients traités par l'abatacept et chez 20,5 % des patients traités par placebo.

Lors des essais cliniques contrôlés versus placebo, des infections sévères possiblement liées au traitement ont été rapportées chez 1,5 % des patients traités par l'abatacept et chez 1,1 % des patients traités par placebo. Le type des infections graves a été similaire entre les groupes de traitement abatacept et placebo (voir rubrique 4.4).

Les taux d'incidence (IC 95 %) pour les infections graves étaient de 3,0 (2,3 ; 3,8) pour 100 patients-années pour les patients traités par l'abatacept et de 2,3 (1,5 ; 3,3) pour 100 patients-années pour les patients traités par placebo dans les études en double aveugle.

En période cumulée dans les essais cliniques en ouvert et en double-aveugle chez 7 044 patients traités par l'abatacept avec 20 510 patients-années, le taux d'incidence des infections graves était de 2,4 pour 100 patients-années et le taux d'incidence annuel est resté stable.

Tumeurs malignes
Lors des essais cliniques contrôlés versus placebo, des tumeurs malignes ont été rapportées chez 1,2 % (31/2 653) des patients traités par l'abatacept et chez 0,9 % (14/1 485) des patients traités par placebo. Les taux d'incidence des tumeurs malignes étaient de 1,3 (0,9 ; 1,9) pour 100 patients-années pour les patients traités par l'abatacept et 1,1 (0,6 ; 1,9) pour 100 patients-années pour les patients traités par placebo.

En période cumulée dans les essais cliniques chez 7 044 patients traités par l'abatacept avec 21 011 patients-années (dont 1 000 ont été traités par l'abatacept pendant plus de 5 ans), le taux d'incidence de tumeur maligne était de 1,2 (1,1 ; 1,4) pour 100 patients-années et les taux d'incidence annuels sont restés stables.

La tumeur maligne la plus fréquemment rapportée dans les essais cliniques contrôlés par placebo était le cancer cutané non mélanomateux ; 0,6 (0,3 ; 1,0) pour 100 patients-années pour les patients traités par abatacept et 0,4 (0,1 ; 0,9) pour 100 patients-années pour les patients traités par placebo et 0,5 (0,4 ; 0,6) pour 100 patients-années dans la période cumulée.

La tumeur solide la plus fréquemment rapportée dans les essais cliniques contrôlés par placebo était le cancer du poumon 0,17 (0,05 ; 0,43) pour 100 patients-années pour les patients traités par abatacept et 0 pour 100 patients-années pour les patients traités par placebo et 0,12 (0,08 ; 0,17) pour 100 patients-années durant la période cumulée. L'hémopathie maligne la plus fréquente était le lymphome 0,04 (0 ; 0,24) pour 100 patients-années pour les patients traités par abatacept et 0 pour 100 patients-années pour les patients traités par placebo et 0,06 (0,03 ; 0,1) pour 100 patients-années durant la période cumulée.

Les études de registres menées au Danemark et en Suède ont rapporté un risque plus élevé de cancer cutané non-mélanomateux chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde traités par abatacept par rapport à ceux traités par d'autres DMARD. Au Danemark, les taux d'incidence (IR) standardisés pour le carcinome basocellulaire (CBC) et le carcinome épidermoïde (CE) chez les patients traités par abatacept (n = 1 280) étaient de 0,86/100 patients-années (IC à 95 % : 0,66-1,11) et de 0,21/100 patients-années (IC à 95 % : 0,12-0,36). Les rapports de risques (HR) ajustés selon l'âge, le sexe et les antécédents médicaux pour le CBC et le CE chez les patients traités par abatacept étaient de 1,49 (IC à 95 % : 1,07-2,09) et de 2,49 (1,26-4,91) en comparaison avec les DMARD ciblés (n = 9 256). En Suède, les taux d'incidence (IR) chez les patients traités par abatacept (n = 5 052) étaient de 1,13/100 patients-années (IC à 95 % : 1,01-1,26) et de 0,38/100 patients-années (IC à 95 % : 0,32-0,46) pour le CBC et le CE. Les rapports de risques (HR) ajustés correspondants étaient de 1,11 (IC à 95 % : 0,98-1,25) et de 1,61 (IC à 95 % : 1,29-1,99) chez les patients traités par abatacept par comparaison avec les patients traités par des DMARD biologiques/ciblés (n = 43 096). Les patients traités par abatacept présentaient généralement une polyarthrite rhumatoïde plus sévère et un nombre de comorbidités plus élevé à l'inclusion. Aucune augmentation du risque d'autres tumeurs malignes n'a été identifiée dans les données de ces registres.

Effets indésirables chez des patients atteints de Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive (BPCO)
Dans l'étude IV, 37 patients atteints de BPCO ont été traités par l'abatacept par voie intraveineuse et 17 traités par placebo. Les patients atteints de BPCO traités par l'abatacept ont développé des effets indésirables plus fréquemment que ceux traités par placebo (51,4 % versus. 47,1 %, respectivement). Des troubles respiratoires, dont des exacerbations de BPCO et une dyspnée, sont survenus plus fréquemment chez les patients traités par l'abatacept que chez les patients traités par placebo (respectivement 10,8 % versus. 5,9 %). Parmi les patients atteints de BPCO, un pourcentage plus élevé de patients traités par l'abatacept comparé aux patients traités par placebo a développé un effet indésirable grave (5,4 % contre 0 %), dont une exacerbation de BPCO (1 sur 37 patients [2,7 %]) et une bronchite (1 sur 37 patients [2,7 %]).

Processus auto-immuns
Comparé au placebo, le traitement par l'abatacept n'a pas augmenté le taux d'auto-anticorps (anticorps antinucléaires et anti-ADNdb).

Le taux d'incidence des troubles auto-immuns chez les patients traités par abatacept pendant la période en double aveugle était de 8,8 (7,6 ; 10,1) pour 100 personnes-années d'exposition et pour les patients traités par placebo était de 9,6 (7,9 ; 11,5) pour 100 personnes-années d'exposition. Le taux d'incidence chez les patients traités par abatacept était de 3,8 pour 100 personnes-années pendant la période cumulée. Les troubles auto-immuns autres que l'indication étudiée les plus fréquemment rapportés pendant l'expérience en ouvert ont été psoriasis, nodules rhumatoïdes et syndrome de Sjogren.

Immunogénicité chez les adultes traités par l'abatacept par voie intraveineuse
Les anticorps dirigés contre la molécule d'abatacept ont été dosés par le test ELISA chez 3 985 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde et traités jusqu'à 8 ans par l'abatacept. Cent quatre-vingt-sept patients sur 3 877 (4,8 %) ont développé des anticorps anti-abatacept pendant le traitement. Chez les patients ayant eu un dosage d'anticorps anti-abatacept après l'arrêt d'abatacept (> 42 jours après la dernière dose), 103 patients sur 1 888 (5,5 %) étaient séropositifs.

La présence d'anticorps neutralisants a été recherchée dans les échantillons pour lesquels une liaison au CTLA-4 a été confirmée. Vingt-deux des 48 patients évaluables présentaient une activité neutralisante significative. La pertinence clinique de la présence d'anticorps neutralisants n'est pas connue.

D'une manière générale, il n'y avait pas de corrélation entre le développement d'anticorps et la réponse clinique ou l'apparition d'événements indésirables. Cependant, le nombre de patients ayant développé des anticorps était trop limité pour en tirer des conclusions. Les analyses d'immunogénicité étant spécifiques à chaque produit, la comparaison des taux d'anticorps avec ceux des autres produits n'est pas appropriée.

Immunogénicité chez les adultes traités par l'abatacept par voie sous-cutanée
L'étude SC-I comparait l'immunogénicité de l'abatacept après administration sous-cutanée ou intraveineuse, évaluée par le test ELISA. Durant la période initiale de 6 mois (période à court terme) en double aveugle, la fréquence globale d'immunogénicité de l'abatacept était de 1,1 % (8/725) et 2,3 % (16/710) pour les groupes recevant une administration sous-cutanée et intraveineuse, respectivement. Le taux est cohérent avec l'expérience antérieure, et il n'y a pas eu d'effet de l'immunogénicité sur la pharmacocinétique, la tolérance ou l'efficacité.

L'immunogénicité de l'abatacept après une administration sous-cutanée à long terme a été évaluée par un nouveau test d'électrochimiluminescence (ECL). Le test ECL ayant été développé pour être plus sensible et tolérant au médicament que le test ELISA préalable, la comparaison des taux d'incidence entre les différents tests n'est pas appropriée. La fréquence cumulative d'immunogénicité de l'abatacept par le test ECL avec au moins un échantillon positif au cours des périodes à court et long terme combinées était de 15,7 % (215/1369) durant le traitement par l'abatacept, avec une durée moyenne d'exposition de 48,8 mois, et de 17,3 % (194/1 121) après l'interruption du traitement (> 21 jours et jusqu'à 168 jours après la dernière dose). Le taux d'incidence ajusté à l'exposition (exprimé par 100 personnes-années) est resté stable sur la durée du traitement.

Les titres d'anticorps et la persistance des réponses des anticorps étaient généralement bas ou n'augmentaient pas avec la poursuite du traitement (6,8 % des sujets étaient séropositifs sur 2 visites consécutives), et il n'y avait pas de corrélation apparente entre le développement d'anticorps et la réponse clinique, les effets indésirables ou la pharmacocinétique, ce qui est comparable avec l'expérience antérieure.

Dans l'étude SC-III, des taux d'immunogénicité similaires ont été observés chez des patients traités par l'abatacept + MTX, et les groupes abatacept en monothérapie (2,9 % (3/103) et 5,0 % (5/101), respectivement) au cours de la période de 12 mois en double aveugle. Comme dans l'étude SC-I, il n'y avait pas d'effet de l'immunogénicité sur la sécurité ou l'efficacité.

Immunogénicité et tolérance de l'abatacept après interruption et reprise du traitement
Une étude du programme de développement par voie sous-cutanée a été conduite afin d'étudier l'effet sur l'immunogénicité de l'interruption (trois mois) et de la reprise du traitement par l'abatacept par voie sous-cutanée. Lors de l'interruption du traitement par l'abatacept par voie sous-cutanée, l'augmentation du taux d'immunogénicité était comparable avec celle observée à l'arrêt du traitement par l'abatacept par voie intraveineuse. Lors de la reprise du traitement chez les patients dont l'administration par voie sous-cutanée a été interrompue jusqu'à 3 mois, il n'y a eu aucune réaction liée à l'injection, ni aucun autre problème de tolérance comparé aux patients restés sous traitement, que le traitement ait été réintroduit avec ou sans une dose de charge par voie intraveineuse. La tolérance observée dans le bras de traitement ayant repris l'administration sans dose de charge par voie intraveineuse était également comparable avec celle observée dans les autres études.

Dans l'étude SC-III, l'augmentation des taux d'immunogénicité a été observée chez les patients testés pendant les 6 mois d'arrêt complet du traitement dans les groupes abatacept + MTX et abatacept en monothérapie (37,7 % [29/77] et 44,1 % [27/59], respectivement) avec généralement des titres faibles des réponses des anticorps. Aucun impact clinique de ces réponses des anticorps n'a été détecté, et aucun problème de tolérance n'a été observé lors de la ré-initiation du traitement par l'abatacept.

Réactions à l'injection chez les patients adultes traités par l'abatacept par voie sous-cutanée
L'Etude SC-I a comparé la tolérance de l'abatacept, y compris les réactions au site d'injection suivant l'administration sous-cutanée ou intraveineuse. La fréquence globale des réactions au site d'injection était de 2,6 % (19/736) et de 2,5 % (18/721) dans le groupe abatacept sous-cutané et dans le groupe placebo sous-cutané (abatacept intraveineux) respectivement. Toutes les réactions au site d'injection ont été décrites comme légères à modérées (hématome, prurit ou érythème), et n'ont généralement pas nécessité l'arrêt du traitement. Au cours de la période cumulée de l'étude, tous les sujets traités par abatacept dans les 7 études SC ont été inclus, la fréquence des réactions au site d'injection était de 4,6 % (116/2 538) avec

un taux d'incidence de 1,32 pour 100 personnes-années. Des observations de réactions systémiques liées à l'injection (par exemple prurit, sensation de gorge serrée, dyspnée) ont été rapportées depuis la commercialisation d'ORENCIA par voie sous-cutanée, suite à son utilisation.

Information sur le profil de sécurité lié à la classe pharmacologique
L'abatacept est le premier modulateur sélectif de la co-stimulation des lymphocytes T. Le profil de sécurité de l'abatacept a été comparé à celui de l'infliximab dans un essai clinique : ces informations sont résumées dans la rubrique 5.1.

Résumé du profil de sécurité dans le rhumatisme psoriasique

L'abatacept a été étudié chez des patients atteints de rhumatisme psoriasique actif lors de deux essais cliniques contrôlés versus placebo (341 patients sous abatacept, 253 sous placebo) (voir rubrique 5.1). Au cours de la période de 24 semaines contrôlée par placebo dans la plus grande étude de RPs-II, la proportion de patients présentant des effets indésirables était similaire dans les groupes de traitement par abatacept et placebo (15,5 % et 11,4 %, respectivement). Aucun effet indésirable n'a été observé à une fréquence ≥ 2 % dans l'un ou l'autre groupe de traitement pendant la période de 24 semaines contrôlée par placebo. Le profil de sécurité global était comparable entre les études RPs-I et RPs-II et cohérent avec le profil de sécurité dans la polyarthrite rhumatoïde (Tableau 1).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir Annexe V.

4.9 Surdosage

Des doses allant jusqu'à 50 mg/kg ont été administrées par voie intraveineuse sans effet toxique apparent. En cas de surdosage, il est recommandé de surveiller l'apparition d'effets indésirables et d'instaurer, si nécessaire, un traitement symptomatique approprié.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Immunosuppresseurs, agents immunosuppresseurs sélectifs, code ATC : L04AA24

L'abatacept est une protéine de fusion composée du domaine extracellulaire de l'antigène 4 cytotoxique humain associé au lymphocyte T (CTLA-4) lié à une partie Fc modifiée d'immunoglobuline humaine G1 (IgG1). L'abatacept est produit par la technologie de l'ADN recombinant et est exprimé dans des cellules ovariennes de hamster chinois.

Mécanisme d'action

L'abatacept module sélectivement un signal clé de co-stimulation nécessaire à l'activation complète des lymphocytes T exprimant le CD28. L'activation complète des lymphocytes T nécessite deux signaux transmis par les cellules présentatrices de l'antigène : la reconnaissance d'un antigène spécifique par le récepteur du lymphocyte T, le TCR (1er signal) et un second signal de co-stimulation. L'une des principales voies de co-stimulation passe par la liaison des molécules CD80 et CD86 à la surface des cellules présentatrices de l'antigène, au récepteur CD28 exprimé sur les lymphocytes T (2ème signal). L'abatacept inhibe sélectivement cette voie de co-stimulation en se liant spécifiquement à CD80 et CD86. Les études indiquent que les réponses médiées par les lymphocytes T naïfs sont plus affectées par l'abatacept que celles des lymphocytes T mémoires.

Des études menées *in vitro* et sur des modèles animaux montrent que l'abatacept module la réponse humorale lymphocyte T dépendante ainsi que l'inflammation. *In vitro*, l'abatacept atténue l'activation des lymphocytes T humains mesurée par la diminution de la prolifération lymphocytaire et de la production de cytokines. L'abatacept diminue la production antigène spécifique du TNFα, de l'interféron-γ et de l'interleukine-2 par les lymphocytes T.

Effets Pharmacodynamiques

Des réductions dose-dépendantes ont été observées sous abatacept dans les taux sériques du récepteur soluble de l'interleukine-2 (marqueur de l'activation des lymphocytes T), de l'interleukine 6 (produit par les macrophages synoviaux activés et les synoviocytes «fibroblast-like» dans la polyarthrite rhumatoïde), du facteur rhumatoïde (auto-anticorps produit par les plasmocytes), de la protéine C-réactive (marqueur de l'inflammation). Les taux sériques de la métalloprotéinase matricielle 3 (MMP3), à l'origine de la destruction du cartilage et du remodelage tissulaire, ont également diminué. Des baisses du TNFα sérique ont également été observées.

Efficacité clinique et profil de sécurité chez les adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde

L'efficacité et le profil de sécurité de l'abatacept par voie intraveineuse ont été évalués dans des essais cliniques randomisés, en double aveugle, contrôlés versus placebo, menés chez des patients adultes présentant une polyarthrite rhumatoïde active répondant aux critères de l'American College of Rheumatology (ACR). Dans les études I, II, III, V et VI, les patients devaient présenter à l'inclusion au moins 12 articulations douloureuses

et 10 articulations gonflées. Il n'était pas exigé de nombre précis d'articulations douloureuses ou gonflées dans l'étude IV. L'étude SC-I était une étude de non-infériorité, randomisée, en double aveugle, avec double placebo, menée chez des patients stratifiés en fonction du poids corporel (< 60 kg, 60 à 100 kg, > 100 kg), qui comparait l'efficacité et la tolérance de l'abatacept administré par voie sous-cutanée et intraveineuse chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde (PR), recevant du méthotrexate (MTX) en association, et présentant une réponse inadéquate au MTX (MTX-IR).

Dans les études I, II et V, l'efficacité et le profil de sécurité de l'abatacept ont été évalués versus placebo chez des patients présentant une réponse inadéquate au méthotrexate, en poursuivant le méthotrexate à dose stable. De plus, l'étude V a évalué le profil de sécurité et l'efficacité de l'abatacept et de l'infliximab versus placebo. Dans l'étude III, l'efficacité et le profil de sécurité de l'abatacept ont été évalués chez des patients présentant une réponse inadéquate à un inhibiteur du TNF ; l'inhibiteur du TNF était arrêté avant la randomisation et les traitements de fond non biologiques étaient autorisés. L'étude IV a évalué principalement le profil de sécurité de l'abatacept chez des patients présentant une polyarthrite rhumatoïde active malgré un traitement de fond biologique ou non ; les traitements de fond en cours à l'inclusion ont été poursuivis. Dans l'étude VI, l'efficacité et le profil de sécurité de l'abatacept ont été évalués chez des patients naïfs de méthotrexate, positifs au Facteur Rhumatoïde (FR) et/ou aux anti-peptides cycliques citrullinés (anti-CCP2), atteints de polyarthrite rhumatoïde précoce érosive (depuis 2 ans au plus) et randomisés afin de recevoir de l'abatacept avec du méthotrexate ou du méthotrexate avec un placebo. Dans l'étude SC-I, l'objectif était de démontrer la non-infériorité de l'efficacité et la comparabilité de la tolérance de l'abatacept par voie sous-cutanée, par rapport à l'administration intraveineuse, chez des patients avec une PR active modérée à sévère et présentant une réponse inadéquate au MTX. L'étude SC-II a évalué l'efficacité relative et le profil de sécurité de l'abatacept et de l'adalimumab, chacun administré par voie sous-cutanée, sans dose de charge par voie intraveineuse et en association au MTX, chez des patients présentant une PR active modérée à sévère, ayant une réponse inadéquate à un traitement antérieur par MTX. Dans l'étude SC-III, l'abatacept administré par voie sous-cutanée en association avec le méthotrexate, ou abatacept en monothérapie, a été évalué par rapport au traitement par MTX en monothérapie dans l'obtention de la rémission après 12 mois de traitement, et le maintien possible de la rémission sans traitement après l'arrêt complet du traitement, chez des patients adultes naïfs de MTX présentant une polyarthrite rhumatoïde récente très active et d'évolution rapide (moyenne du DAS28-CRP-CRP 5,4 ; durée moyenne des symptômes inférieure à 6,7 mois) présentant des facteurs de mauvais pronostic (par exemple des anticorps anti-protéines citrullinées [ACPA+], mesurés par un test anti-CCP2 et/ou FR+, érosions articulaires à l'inclusion).

Les patients de l'étude I ont reçu de façon randomisée de l'abatacept à la dose de 2 ou 10 mg/kg ou du placebo pendant 12 mois. Les patients des études II, III, IV et VI ont reçu de façon randomisée une dose fixe d'environ 10 mg/kg d'abatacept ou du placebo pendant 12 (études II, IV et VI) ou 6 mois (étude III). La dose d'abatacept était de 500 mg pour les patients de moins de 60 kg, de 750 mg pour les patients de 60 à 100 kg et de 1000 mg pour les patients de plus de 100 kg. Dans l'étude SC-I, l'abatacept était administré aux patients par voie sous-cutanée après une dose de charge unique d'abatacept par voie intraveineuse, puis toutes les semaines. Les patients continuaient de prendre leur dose habituelle de MTX à partir de la randomisation. Les patients de l'étude V ont reçu de façon randomisée cette même dose fixe d'abatacept ou 3 mg/kg d'infliximab ou du placebo pendant 6 mois. Cette étude a été poursuivie pendant 6 mois supplémentaires avec les seuls groupes abatacept et infliximab.

Dans les études I, II, III, IV, V, VI, SC-I, SC-II et SC-III respectivement 339, 638, 389, 1 441, 431, 509, 1 371, 646 et 351 patients adultes ont été évalués.

Réponse clinique

Réponse ACR
Le tableau 2 donne le pourcentage de patients traités par abatacept ayant atteint des réponses ACR 20, 50 et 70 dans l'étude II (patients présentant une réponse inadéquate au méthotrexate), dans l'étude III (patients présentant une réponse inadéquate à un inhibiteur du TNF) dans l'étude VI (patients naïfs de traitement par méthotrexate) et dans l'étude SC-I (abatacept par voie sous-cutanée).

Chez des patients traités par abatacept dans les études II et III, une amélioration statistiquement significative de la réponse ACR 20 versus placebo a été observée après l'administration de la première dose (jour 15) et cette amélioration est restée significative pendant toute la durée des études. Dans l'étude VI, une amélioration statistiquement significative de la réponse ACR 20 chez les patients traités par abatacept plus méthotrexate comparativement aux patients traités par méthotrexate plus placebo a été observée au 29ème jour et s'est maintenue pendant toute la durée de l'étude. Dans l'étude II, 43 % des patients qui n'avaient pas atteint une réponse ACR 20 à 6 mois ont obtenu une réponse ACR 20 à 12 mois.

Dans l'étude SC-I, l'abatacept administré par voie sous-cutanée (SC) était non-inférieur à des perfusions intraveineuses (IV) d'abatacept, en termes de réponses ACR 20 jusqu'à 6 mois de traitement. Les patients traités par l'abatacept par voie sous-cutanées ont également atteint des réponses ACR 50 et 70 similaires à celles des patients recevant de l'abatacept par voie intraveineuse à 6 mois.

Dans les 3 groupes de poids corporel, aucune différence de réponse clinique n'a été observée entre l'abatacept par voie sous-cutanée et par voie intraveineuse. Dans l'étude SC-I, au jour 169 avec abatacept sous-cutané ou intraveineux, les taux de réponse ACR 20 étaient respectivement de 78,3 % (472/603 SC) et 76,0 % (456/600 IV) chez les patients < 65 ans, versus 61,1 % (55/90 SC) et 74,4 % (58/78 IV) pour les patients ≥ 65 ans.

Tableau 2 : Réponses cliniques lors des essais contrôlés

	Pourcentage de patients							
	Administration par voie intraveineuse						Administration par voie sous-cutanée	
	MTX-Naïfs		Réponse inadéquate au MTX		Réponse inadéquate à un inhibiteur du TNF		Réponse inadéquate au MTX	
	Etude VI		Etude II		Etude III		Etude SC-I	
Taux de réponse	Abatacept[a] +MTX n = 256	Placebo +MTX n = 253	Abatacept[a] +MTX n = 424	Placebo +MTX n = 214	Abatacept[a] +DMARD[b] n = 256	Placebo +DMARD[b] n = 133	Abatacept[f] SC +MTX n = 693	Abatacept[f] IV +MTX n = 678
ACR 20								
à J15	24 %	18 %	23 %*	14 %	18 %**	5 %	25 %	25 %
à 3 mois	64 %††	53 %	62 %***	37 %	46 %***	18 %	68 %	69 %
à 6 mois	75 %†	62 %	68 %***	40 %	50 %***	20 %	76 %§	76 %
à 12 mois	76 %‡	62 %	73 %***	40 %	NA[d]	NA[d]	NA	NA
ACR 50								
à 3 mois	40 %‡	23 %	32 %***	8 %	18 %**	6 %	33 %	39 %
à 6 mois	53 %‡	38 %	40 %***	17 %	20 %***	4 %	52 %	50 %
à 12 mois	57 %‡	42 %	48 %***	18 %	NA[d]	NA[d]	NA	NA
ACR 70								
à 3 mois	19 %†	10 %	13 %***	3 %	6 %††	1 %	13 %	16 %
à 6 mois	32 %†	20 %	20 %***	7 %	10 %**	2 %	26 %	25 %
à 12 mois	43 %‡	27 %	29 %***	6 %	NA[d]	NA[d]	NA	NA
Réponse clinique majeure[c]	27 %‡	12 %	14 %***	2 %	NA[d]	NA[d]	NA	NA
Rémission DAS28-CRP[e]								
à 6 mois	28 %‡	15 %	NA	NA	NA	NA	24 %§§	25 %
à 12 mois	41 %‡	23 %	NA	NA	NA	NA	NA	NA

* p < 0,05, abatacept vs. placebo.
** p < 0,01, abatacept vs. placebo.
*** p < 0,001, abatacept vs. placebo.
† p < 0,01, abatacept plus MTX vs. MTX plus placebo.
‡ p < 0,001, abatacept plus MTX vs. MTX plus placebo.
‡ p < 0,05, abatacept plus MTX vs. MTX plus placebo.
§ IC à 95 % : -4,2, 4,8 (basé sur la marge de non-infériorité préspécifiée de -7,5 %)
§§ Données présentées en ITT dans la table
[a] dose fixe d'environ 10 mg/kg (voir rubrique 4.2).
[b] Les traitements de fond associés incluaient un ou plusieurs des médicaments suivants : méthotrexate, chloroquine/hydroxychloroquine, sulfasalazine, leflunomide, azathioprine, sels d'or et anakinra.
[c] Une réponse clinique majeure est définie comme le maintien d'une réponse ACR 70 sur une période continue de 6 mois.
[d] Après 6 mois, il était proposé aux patients de poursuivre l'essai clinique en ouvert.
[e] La rémission DAS28-CRP est définie par un score DAS28-CRP < 2,6.
[f] Données per protocol présentées dans le tableau. Pour l'analyse en ITT ; n = 736, et 721 pour abatacept par voie sous-cutanée (SC) et par voie

intraveineuse (IV), respectivement

Dans la phase d'extension en ouvert des études I, II, III, VI et SC-I, les réponses ACR 20, 50 et 70 ont été durables et se sont maintenues sur des périodes de 7 ans, 5 ans, 5 ans, 2 ans et 5 ans, respectivement, chez les patients traités par abatacept. Dans l'étude I, les réponses ACR ont été évaluées à 7 ans chez 43 patients avec 72 % de réponses ACR 20, 58 % de réponses ACR 50 et 44 % de réponses ACR 70. Dans l'étude II, les réponses ACR ont été évaluées à 5 ans chez 270 patients avec 84 % de réponses ACR 20, 61 % de réponses ACR 50 et 40 % de réponses ACR 70. Dans l'étude III, les réponses ACR ont été évaluées à 5 ans chez 91 patients avec 74 % de réponses ACR 20, 51 % de réponses ACR 50 et 23 % de réponses ACR 70. Dans l'étude VI, les réponses ACR ont été évaluées à 2 ans chez 232 patients avec 85 % de réponses ACR 20, 74 % de réponses ACR 50 et 54 % de réponses ACR 70. Dans l'étude SC-I, les réponses ACR étaient évaluées à 5 ans avec 85 % (356/421) de réponses ACR 20, 66 % (277/423) de réponses ACR 50 et 45 % (191/425) de réponses ACR 70.

Dans d'autres mesures de l'activité de la polyarthrite rhumatoïde, non incluses dans la réponse ACR, telle que la raideur matinale, l'abatacept a permis des améliorations plus importantes que le placebo.

Réponse DAS28
L'activité de la maladie a également été évaluée en utilisant le Disease Activity Score 28. Une amélioration significative du DAS a été observée dans les études II, III, V et VI comparativement au placebo ou au comparateur.

Dans l'étude VI, qui n'incluait que des adultes, une proportion significativement plus élevée de patients dans le groupe abatacept plus méthotrexate (41 %) a atteint une rémission DAS28-CRP (score < 2,6) comparativement au groupe méthotrexate plus placebo (23 %) à 1 an. La réponse à 1 an dans le groupe abatacept s'est maintenue pendant la deuxième année.

Étude V : abatacept ou infliximab versus placebo
Un essai randomisé, en double aveugle, a été conduit afin d'évaluer le profil de sécurité et l'efficacité de l'abatacept par voie intraveineuse ou de l'infliximab versus placebo chez des patients présentant une réponse inadéquate au méthotrexate (étude V). Le critère principal était la variation moyenne à 6 mois du DAS28 chez les patients traités par l'abatacept comparativement aux patients traités par placebo, complété d'une évaluation en double aveugle à 12 mois du profil de sécurité et de l'efficacité de l'abatacept et de l'infliximab. A 6 mois, l'amélioration du DAS28 a été plus importante sous abatacept et infliximab que sous placebo (p < 0,001) dans la partie de l'essai contrôlée versus placebo. Les résultats étaient similaires entre les groupes abatacept et infliximab. Les réponses ACR observées dans l'étude V sont cohérentes avec celles du DAS28. A 12 mois, sous abatacept, une amélioration supplémentaire a été observée. A 6 mois la fréquence des infections était de 48,1 % (75), 52,1 % (86) et 51,8 % (57) et celle des infections graves était de 1,3 % (2), 4,2 % (7) et 2,7 % (3) dans les groupes abatacept, infliximab et placebo, respectivement. A 12 mois, la fréquence des infections était de 59,6 % (93), 68,5 % (113) et la fréquence des infections graves était de 1,9 % (3) et 8,5 % (14) dans les groupes abatacept et infliximab, respectivement. La période en ouvert de l'étude a permis d'évaluer la capacité de l'abatacept à maintenir une efficacité chez les sujets initialement randomisés sous abatacept et l'efficacité chez les sujets passés sous abatacept après traitement par infliximab. La réduction à jour 365 par rapport à jour 0 de la moyenne du score DAS28 (- 3,06) s'est maintenue jusqu'à jour 729 (- 3,34) chez les patients qui ont continué avec l'abatacept. Chez les patients qui avaient initialement reçu de l'infliximab puis étaient passés sous abatacept, la réduction moyenne du score DAS28 par rapport à l'inclusion était de 3,29 à jour 729 et de 2,48 à jour 365.

Etude SC-II : abatacept versus adalimumab
Un essai randomisé de non infériorité, en simple aveugle (pour l'investigateur), a été conduit afin d'évaluer le profil de sécurité et l'efficacité de l'abatacept en administration sous-cutanée (SC) hebdomadaire sans dose de charge par voie intraveineuse (IV), versus l'adalimumab en administration sous-cutanée toutes les deux semaines, chacun en association au MTX, chez des patients présentant une réponse inadéquate au MTX (étude SC-II). Le critère principal montrait une non-infériorité (marge prédéfinie de 12 %) pour la réponse ACR 20 après 12 mois de traitement, 64,8 % (206/318) dans le groupe abatacept SC et 63,4 % (208/328) dans le groupe adalimumab SC. La différence entre les traitements était de 1,8 % [intervalle de confiance (IC) à 95 % : -5,6, 9,2], avec des réponses comparables durant la période de 24 mois. Les valeurs respectives de l'ACR 20 à 24 mois étaient de 59,7 % (190/318) dans le groupe abatacept SC, et de 60,1 % (197/328) dans le groupe adalimumab SC. Les valeurs respectives pour l'ACR 50 et l'ACR 70 à 12 mois et à 24 mois étaient cohérentes et similaires pour l'abatacept et l'adalimumab. La variation moyenne ajustée (erreur standard ; ES) du DAS28-CRP par rapport à la valeur initiale était de -2,35 (ES 0,08) [IC à 95 % : -2,51, -2,19], et -2,33 (ES 0,08) [IC à 95 % : -2,50, -2,17] à 24 mois dans le groupe abatacept et dans le groupe adalimumab, respectivement, avec des variations similaires au cours du temps. A 24 mois, 50,6 % (127/251) [IC à 95 % : 44,4, 56,8] des patients du groupe abatacept et 53,3 % (130/244) [IC à 95 % : 47,0, 59,5] des patients du groupe adalimumab ont atteint un DAS 28 < 2,6. L'amélioration par rapport à la valeur initiale, mesurée par le HAQ-DI au cours du temps et à 24 mois, était également similaire entre les groupes abatacept SC et adalimumab SC.

L'évaluation du profil de sécurité et des atteintes structurales a été menée à un an et à deux ans. Concernant les effets indésirables, le profil de sécurité général était similaire entre les deux groupes au cours des 24 mois. Après 24 mois, des effets indésirables ont été rapportés chez 41,5 % (132/318) et 50 % (164/328) des patients traités par l'abatacept et par l'adalimumab. Des effets indésirables graves ont été rapportés chez 3,5 % (11/318) et 6,1 % (20/328) des patients de chaque groupe respectif. A 24 mois, 20,8 % (66/318) des patients sous abatacept et 25,3 % (83/328) des patients sous adalimumab avaient arrêté le traitement.

Dans l'étude SC-II, des infections graves ont été rapportées chez 3,8 % (12/318) des patients traités par abatacept SC une fois par semaine, aucune n'ayant mené à l'arrêt du traitement, et chez 5,8 % (19/328) des patients traités par adalimumab SC toutes les deux semaines, ayant mené à 9 arrêts de traitement au cours des 24 mois.

La fréquence des réactions locales au site d'injection était de 3,8 % (12/318) et 9,1 % (30/328) à 12 mois (p = 0,006), et de 4,1 % (13/318) et 10,4 % (34/328) à 24 mois pour abatacept SC et adalimumab SC, respectivement. Au cours des 2 années de l'étude, des troubles auto-immuns de sévérité légère à modérée ont été rapportés chez 3,8 % (12/318) et 1,5 % (5/328) des patients traités par abatacept SC et adalimumab SC, respectivement (par exemple psoriasis, phénomène de Reynaud, érythème noueux).

Etude SC-III : Induction de la rémission chez les patients atteints de PR naïf de méthotrexate
Un essai randomisée, en double aveugle, a évalué l'abatacept SC administré en association avec le méthotrexate (abatacept + MTX), l'abatacept SC en monothérapie, ou le méthotrexate en monothérapie (groupe MTX) dans l'obtention de la rémission après 12 mois de traitement, et le maintien de la rémission sans traitement après l'arrêt complet du traitement chez les patients adultes, MTX-naïfs atteints de polyarthrite rhumatoïde récente très active avec des facteurs de mauvais pronostic. L'arrêt complet du traitement a conduit à l'arrêt de la rémission (retour de l'activité de la maladie) dans les trois bras de traitement (abatacept en association avec le méthotrexate, abatacept ou méthotrexate seul) chez la majorité des patients (Tableau 3).

Tableau 3 : Taux de rémission à la fin des phases de traitement médicamenteux et d'arrêt du traitement dans l'étude SC-III

Nombre de patients	Abatacept SC+ MTX n = 119	MTX n = 116	Abatacept SC n = 116
Proportion de patients randomisés avec induction de la rémission après 12 mois de traitement			
DAS28-Rémission[a] Odds Ratio (IC 95 %) vs. MTX Valeur du p	60,9 % 2,01 (1,18 ; 3,43) 0,010	45,2 % N/A N/A	42,5 % 0,92 (0,55 ; 1,57) N/A
Rémission Clinique SDAI[b] Différence Estimée (IC 95 %) vs. MTX	42,0 % 17,02 (4,30 ; 29,73)	25,0 % N/A	29,3 % 4,31 (-7,98 ; 16,61)
Rémission Clinique Booléenne Différence Estimée (IC 95 %) vs. MTX	37,0 % 14,56 (2,19 ; 26,94)	22,4 % N/A	26,7 % 4,31 (-7,62 ; 16.24)
Proportion de patients randomisés en rémission à 12 mois et à 18 mois (6 mois d'arrêt complet du traitement)			
DAS28-Rémission [a] Odds Ratio (IC 95 %) vs. MTX Valeur du p	14,8 % 2,51 (1,02 ; 6,18) 0,045	7,8 % N/A N/A	12,4 % 2,04 (0,81 ; 5,14) N/A

[a] DAS28-rémission définie (DAS28-CRP < 2,6)
[b] critère SDAI (SDAI ≤ 3,3)

Dans l'étude SC-III, les profils de sécurité des trois groupes de traitement (les groupes abatacept + MTX, abatacept en monothérapie, MTX) ont été globalement similaires. Pendant la période de traitement de 12 mois, des effets indésirables ont été rapportés chez 44,5 % (53/119), 41,4 % (48/116), et 44,0 % (51/116) et des effets indésirables graves ont été rapportés chez 2,5 % (3/119), 2,6 % (3/116) et 0,9 % (1/116) des patients traités dans les trois groupes, respectivement. Des infections graves ont été rapportées chez 0,8 % (1/119), 3,4 % (4/116) et 0 % (0/116) des patients.

Réponse radiologique

Les dommages structuraux articulaires ont été évalués radiologiquement sur une période de 2 ans dans les études II, VI et SC-II. Les résultats ont été mesurés en utilisant le score total de Sharp modifié par Genant (STS) et ses composantes, les scores d'érosion et de pincement articulaire.

Dans l'étude II, la valeur médiane à l'inclusion du STS était de 31,7 chez les patients traités par abatacept et de 33,4 chez les patients traités par placebo. 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 après 12 mois de traitement (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 sujets inclus dans l'extension à long terme après un an de traitement en double aveugle ont tous reçu un traitement par abatacept et un suivi de la progression radiographique a été mené jusqu'à la fin de la 5ème année. Les données ont été analysées par une analyse «tel qu'observé» utilisant la variation moyenne du score total par rapport à la visite annuelle précédente. La variation moyenne était de 0,41 et 0,74 entre la 1ère et la 2ème année (n = 290, 130), de 0,37 et 0,68 entre la 2ème et la 3ème année (n = 293, 130), de 0,34 et 0,43 entre la 3ème à la 4ème année (n = 290, 128) et la variation était de 0,26 et 0,29 (n = 233, 114) entre la 4ème et la 5ème année pour les patients initialement randomisés sous abatacept plus MTX et placebo plus MTX, respectivement.

Tableau 4 : Changements radiographiques moyens sur 12 mois au cours de l'étude II

Paramètre	Abatacept + MTX n = 391	Placebo + MTX n = 195	Valeur du p[a]
Score de Sharp total	1,21	2,32	0,012
Score d'érosion	0,63	1,14	0,029
Score de pincement	0,58	1,18	0,009

[a] analyses non paramétriques

Dans l'étude VI, la variation moyenne du STS à 12 mois était significativement plus faible chez les patients traités par abatacept plus méthotrexate comparativement à ceux traités par méthotrexate plus placebo. A 12 mois 61 % (148/242) des patients traités par abatacept plus méthotrexate et 53 % (128/242) des patients traités par méthotrexate plus placebo n'avaient pas de progression (STS ≤ 0). La progression des dommages structuraux était plus faible chez les patients ayant reçu un traitement en continu d'abatacept plus méthotrexate (pendant 24 mois) comparativement aux patients qui avaient initialement reçu du méthotrexate plus un placebo (pendant 12 mois) et qui étaient passés sous abatacept plus méthotrexate

pour les 12 mois suivants. Parmi les patients entrés en période de 12 mois en ouvert, 59 % (125/213) des patients ayant reçu un traitement continu par abatacept plus méthotrexate et 48 % (92/192) des patients qui avaient initialement reçu du méthotrexate et qui étaient passés à l'association avec l'abatacept n'ont pas eu de progression.

Dans l'étude SC-II, les dommages structuraux articulaires ont été évalués radiologiquement et exprimés sous forme de l'évolution par rapport à la valeur initiale du score total de Sharp modifié par van der Heijde (STS) et ses composantes. Une inhibition similaire a été observée dans les deux groupes de traitement jusqu'à 24 mois (STSm (moyenne ± écart type [ET] = 0,89 ± 4,13 vs 1,13 ± 8,66), score d'érosion (0,41 ± 2,57 vs 0,41 ± 5,04), et score de pincement articulaire (0,48 ± 2,18 vs 0,72 ± 3,81)) dans les groupes abatacept (n = 257) et adalimumab (N = 260), respectivement.

Dans l'étude SC-III, les dommages structuraux articulaires ont été évalués par IRM. Le groupe abatacept + MTX a eu moins de progression des dommages structuraux comparativement au groupe MTX, comme l'indique la différence moyenne de traitement du groupe abatacept + MTX par rapport au groupe de MTX de traitement (Tableau 5).

Tableau 5 : Evaluation structurale et inflammatoire par IRM dans l'étude SC-III

Différence Moyenne de Traitement entre Abatacept SC + MTX vs. MTX à 12 Mois (IC 95 %)*	
IRM Score d'Erosion	-1,22 (-2,20 ; -0.25)
IRM Score Ostéite/Œdème osseux	-1,43 (-2,68 ; -0.18)
IRM Score Synovite	-1,60 (-2,42 ; -0,78)

* n = 119 pour Abatacept SC + MTX ; n = 116 pour MTX

Amélioration des capacités fonctionnelles

Dans les études II, III, IV, V et VI, l'amélioration des capacités fonctionnelles a été mesurée par le HAQ-DI (Health Assessment Questionnaire Disability Index, questionnaire d'évaluation de l'état de santé et indice du handicap) alors que le HAQ-DI modifié a été utilisé dans l'étude I. Dans l'étude SC-I, l'amélioration par rapport à l'inclusion mesurée par le HAQ-DI à 6 mois et en fonction du temps était similaire entre l'administration sous-cutanée et intraveineuse. Les résultats des études II, III et VI sont présentés dans le tableau 6.

Tableau 6 : Amélioration des capacités fonctionnelles au cours des essais cliniques contrôlés

	Naïf de Méthotrexate		**Réponse inadéquate au Méthotrexate**		**Réponse inadéquate à un inhibiteur du TNF**	
	Etude VI		**Etude II**		**Etude III**	
Score HAQ DI[c]	Abatacept[a] +MTX	Placebo +MTX	Abatacept[a] +MTX	Placebo +MTX	Abatacept[a] +traitements de fond[b]	Placebo +traitements de fond[b]
Score moyen à J0	1,7 (n = 254)	1,7 (n = 251)	1,69 (n = 422)	1,69 (n = 212)	1,83 (n = 249)	1,82 (n = 130)
Amélioration moyenne par rapport à J0						
à 6 mois	0,85 (n = 250)	0,68 (n = 249)	0,59*** (n = 420)	0,40 (n = 211)	0,45*** (n = 249)	0,11 (n = 130)
à 12 mois	0,96 (n = 254)	0,76 (n = 251)	0,66*** (n = 422)	0,37 (n = 212)	NA[e]	NA[e]
Pourcentage de patients avec une amélioration cliniquement significative[d]						
à 6 mois	72 %†	63 %	61 %***	45 %	47 %***	23 %
à 12 mois	72 %†	62 %	64 %***	39 %	NA[e]	NA[e]

*** p < 0,001, abatacept versus placebo.
† p < 0,05, abatacept plus MTX versus MTX plus placebo
[a] dose fixe d'environ 10 mg/kg (voir rubrique 4.2).
[b] Les traitements de fond associés incluaient un ou plusieurs des médicaments suivants : méthotrexate, chloroquine/hydroxychloroquine, sulfasalazine, leflunomide, azathioprine, sels d'or et anakinra.
[c] Health Assessment Questionnaire (HAQ) ; meilleur score = 0, plus mauvais score = 3 ; le HAQ inclut 20 questions réparties en 8 catégories : habillement et toilette/soins corporels, lever, manger, marche à pied, hygiène, atteindre, faculté d'agripper et activités.
[d] Réduction du HAQ-DI ≥ 0,3 unités par rapport à J0.
[e] Après 6 mois, il était proposé aux patients d'entrer en phase d'extension en ouvert.

Dans l'étude II, parmi les patients présentant une amélioration cliniquement significative à 12 mois, respectivement 88 % et 85 % des patients ont conservé cette réponse à 18 et 24 mois. Pendant les périodes en ouvert des études I, II, III et VI, l'amélioration des capacités fonctionnelles s'est maintenue sur des périodes de 7 ans, 5 ans, 5 ans et 2 ans, respectivement.

Dans l'étude SC-III, la proportion de patients avec une réponse HAQ, comme mesure d'amélioration cliniquement significative de la fonction physique (réduction par rapport au score HAQ-D1 initial de ≥ 0,3) était plus importante dans le groupe abatacept + MTX par rapport au groupe MTX au mois 12 (65,5 % vs 44,0 %, respectivement ; la différence de traitement de 21,6 % [IC 95 % : 8,3 ; 34,9]) par rapport au groupe MTX.

Résultats de qualité de vie

La qualité de vie a été évaluée par le questionnaire SF-36 à 6 et 12 mois dans les études I et II et à 6 mois dans l'étude III. Dans ces études, une amélioration cliniquement et statistiquement significative a été observée dans le groupe abatacept comparé au groupe placebo dans tous les 8 sous-domaines du SF-36 (4 domaines physiques : les capacités fonctionnelles, le rôle physique, la douleur corporelle, l'état général ; et 4 domaines mentaux : vitalité, fonction sociale, rôle émotionnel, santé mentale), aussi bien que le Résumé des Composantes Physiques (RCP) et le Résumé des Composantes Mentales (RCM). Dans l'étude VI, une amélioration a été observée à 12 mois dans le groupe abatacept plus méthotrexate comparativement au groupe méthotrexate plus placebo à la fois pour le RCP et le RCM et s'est maintenue pendant deux ans.

Etude VII : Profil de sécurité de l''abatacept chez les patients avec ou sans fenêtre thérapeutique après traitement préalable par un inhibiteur du TNF

Une étude en ouvert d'abatacept par voie intraveineuse en association à des DMARDs non-biologiques a été menée chez des patients avec une polyarthrite rhumatoïde active qui avaient eu une réponse inadéquate à des traitements antérieurs (fenêtre thérapeutique d'au moins 2 mois ; n = 449) ou à des traitements actuels (pas de fenêtre thérapeutique ; n = 597) par un inhibiteur du TNF (étude VII). Le critère principal, la fréquence des effets indésirables, des effets indésirables graves et les arrêts de traitements dus à des effets indésirables au cours des 6 mois de traitement étaient similaires entre ceux ayant reçu un traitement par un inhibiteur du TNF avant l'inclusion et ceux recevant un tel traitement au moment de l'inclusion, tout comme la fréquence des infections graves.

Etude SC-I : Etude avec le stylo prérempli

Dans l'étude d'extension de l'étude SC-I en ouvert, les patients (n = 117) ont reçu une dose de 125 mg d'abatacept par voie sous-cutanée administrée toute les semaines par le biais d'une seringue préremplie pendant au moins 4 mois puis ont reçu une dose de 125 mg d'abatacept SC administrée toutes les semaines par le biais d'un stylo prérempli pendant 12 semaines. La moyenne géométrique ajustée de la concentration d'abatacept à l'état d'équilibre (Cmin ss) était de 25,3 mcg/mL pour le stylo prérempli par voie sous-cutanée et de 27,8 mcg/mL pour la seringue préremplie par voie par voie sous-cutanée avec un ratio de 0,91 [IC à 90 % : 0,83, 1,00]. Durant les 12 semaines de l'étude avec le stylo prérempli, il n'y a eu aucun décès ou événements indésirables graves évalués liés. Trois patients ont présentés des événements indésirables graves (infection de la plaie postopératoire, grippe due au virus H1N1 et ischémie myocardique, chacun chez un patient) qui n'ont pas été considérés comme imputables au médicament étudié. Durant cette période, il y a eu au total six arrêts de traitement, dont un seul a été considéré imputable à un événement indésirable (l'infection de la plaie postopératoire citée comme événement indésirable grave). Deux patients (2/117, 1,7 %) utilisant le stylo prérempli par voie SC ont présenté des réactions locales au site d'injection.

Efficacité clinique et profil de sécurité chez les adultes atteints de rhumatisme psoriasique

L'efficacité et le profil de sécurité de l'abatacept ont été évalués dans des deux essais cliniques randomisés, en double aveugle, contrôlés versus placebo (études RPs-I et RPs-II) chez l'adulte, âgé de 18 ans et plus. Les patients avaient une RPs active (≥ 3 articulations gonflées et ≥ 3 articulations douloureuses) malgré un traitement antérieur par DMARD et avaient une lésion cutanée psoriasique caractéristique d'au moins 2 cm de diamètre.

Dans l'étude RPs-I, 170 patients ont reçu du placebo ou de l'abatacept par voie intraveineuse le jour 1, 15, 29 et puis tous les 28 jours par la suite en double aveugle pendant 24 semaines, suivie d'une période en ouvert abatacept 10 mg/kg par voie intraveineuse tous les 28 jours. Les patients ont été randomisés pour recevoir du placebo ou l'abatacept 3 mg/kg, 10 mg/kg ou deux doses de 30 mg/kg suivi de 10 mg/kg, sans modification de doses pendant 24 semaines, suivi d'une période en ouvert à la dose d'abatacept par voie intraveineuse 10 mg/kg mensuel. Les patients pouvaient recevoir de façon concomitante des doses stables de méthotrexate, de corticostéroïdes à faible dose (équivalent à ≤ 10 mg de prednisone) et/ou des AINS pendant l'essai.

Dans l'étude RPs-II, 424 patients ont été randomisés 1:1 pour recevoir en double aveugle des doses hebdomadaires par voie sous-cutanée de placebo ou d'abatacept 125 mg sans dose de charge pendant 24 semaines, suivi d'une période en ouvert dose d'abatacept 125 mg par voie sous-cutanée hebdomadaire. Les patients pouvaient recevoir de façon concomitante des doses stables de méthotrexate, de sulfasalazine, de leflunomide, d'hydroxychloroquine, de corticostéroïdes à faible dose (équivalent à ≤ 10 mg de prednisone) et/ou d'AINS pendant l'essai. Les patients qui n'ont pas atteint au moins 20 % d'amélioration par rapport à l'inclusion du nombre d'articulation gonflées et douloureuses à la Semaine 16 ont reçu de l'abatacept par voie sous-cutanée 125 mg par semaine en ouvert.

Le critère d'évaluation principal à la fois pour l'étude RPs-I et l'étude RPs-II était la proportion de patients ayant une réponse ACR 20 à la Semaine 24 (jour 169).

Réponse clinique

Signes et symptômes
Le pourcentage de patients ayant réponse ACR 20, 50 ou 70 à la dose recommandée d'abatacept dans les études RPs-I (10 mg/kg par voie intraveineuse) et RPs-II (125 mg par voie sous-cutanée) sont présentés dans le Tableau 7 ci-dessous.

Tableau 7 : Proportion de patients ayant une réponse ACR à la semaine 24 dans les études RPs-I et RPs-II

	RPs-I[a]			RPs-II[b,c]		
	Abatacept 10 mg/kg IV N = 40	**Placebo N = 42**	**Différence estimée (IC 95 %)**	**Abatacept 125 mg SC N = 213**	**Placebo N = 211**	**Différence estimée (IC 95 %)**
ACR 20	47,5 %*	19,0 %	28,7 (9,4 ; 48,0)	39,4 %*	22,3 %	17,2 (8,7 ; 25,6)
ACR 50	25,0 %	2,4 %	22,7 (8,6 ; 36,9)	19,2 %	12,3 %	6,9 (0,1 ; 13,7)
ACR 70	12,5 %	0 %	12,5 (2,3 ; 22,7)	10,3 %	6,6 %	3,7 (-1,5 ; 8,9)

* p < 0,05 vs placebo, p valeurs non évaluées pour ACR 50 et ACR 70.
[a] 37 % des patients avaient déjà été traités avec un inhibiteur du TNF.
[b] 61 % des patients avaient déjà été traités avec un inhibiteur du TNF.
[c] Les patients qui avaient moins de 20 % d'amélioration du nombre d'articulation douloureuses ou gonflées à la Semaine 16 ont atteint les critères d'échappement et ont été considérés comme non-répondeurs

Une proportion significativement plus élevée de patients a obtenu une réponse ACR 20 après un traitement par abatacept 10 mg/kg par voie intraveineuse dans l'étude RPs-I ou 125 mg par voie sous-cutanée dans l'étude RPsII par rapport au placebo à la semaine 24 dans l'ensemble des populations étudiées. Dans les deux études, des réponses ACR 20 plus élevées ont été observées avec l'abatacept versus le placebo indépendamment du traitement antérieur par inhibiteur du TNF. Dans la plus petite étude RPs-I, les réponses ACR 20 avec abatacept 10 mg/kg par voie intraveineuse versus placebo chez les patients naifs de traitement par inhibiteur du TNF étaient de 55,6 % vs 20,0 %, respectivement, et chez les patients ayant déjà traités par inhibiteur du TNF étaient de 30,8 % vs 16,7 %, respectivement. Dans l'étude RPs-II, les réponses ACR 20 avec abatacept 125 mg par voie sous-cutanée versus placebo chez les patients naifs de traitement inhibiteur du TNF étaient de 44,0 % vs 22,2 % (différence estimée [IC 95 %] 21,9 [8,3 ; 35,6]), et chez les patients ayant déjà été traités par inhibiteurs du TNF étaient de 36,4 % vs 22,3 % respectivement (différence estimée [IC 95 %] 14,0 [3,3 ; 24,8]).

Des réponses ACR 20 plus élevées dans l'étude RPs-II ont été observées avec l'abatacept 125 mg par voie sous-cutanée versus placebo, quel que soit le traitement DMARD non biologique concomitant. Les réponses ACR 20 avec abatacept 125 mg par voie sous-cutanée versus placebo chez les patients qui n'utilisaient pas de DMARD non biologique étaient de 27,3 % vs 12,1 %, respectivement (différence estimée [IC 95 %], 15,15 [1,83 ; 28,47]) et chez les patients qui avaient utilisé des DMARD non biologiques étaient de 44,9 % vs 26,9 %, respectivement (différence estimée [IC 95 %] 18,00 [7,20 ; 28,81]). Les réponses cliniques ont été maintenues ou ont continué à s'améliorer jusqu'à un an dans les études RPs-I et RPs-II.

Evaluation structurale

Dans l'étude RPs-II, la proportion de non progression radiographique (≤ 0 par rapport à l'inclusion) évaluée sur radiographies, par le score total SHS modifié pour le RPs à la Semaine 24, était plus élevée avec abatacept 125 mg par voie sous-cutanée (42,7 %) comparé au placebo (32,7 %) (différence estimée [IC 95 %] 10,0 [1,0 ; 19,1]).

Amélioration des capacités fonctionnelles

Dans l'étude RPs-I, la proportion de patients ayant une diminution ≥ 0,30 par rapport l'inclusion du score HAQ-DI était de 45,0 % avec l'abatacept par voie intraveineuse vs 19,0 % avec le placebo (différence estimée [IC 95 %] 26,1 [6,8, 45,5]) à la Semaine 24. Dans l'étude RPs-II, la proportion de patients avec au moins une diminution ≥ 0,35 par rapport à l'inclusion du score HAQ-DI était de 31,0 % avec abatacept vs 23,7 % avec placebo (différence estimée [IC 95 %] 7,2 [-1,1 ; 15,6]). L'amélioration des scores HAQ-DI a été maintenue ou s'est améliorée jusqu'à 1 an avec un traitement continu par abatacept dans les études RPs-I et RPs-II.

Aucun changement significatif dans les scores PASI avec le traitement par abatacept n'a été observé au cours de la période en double aveugle de 24 semaines. Les patients inclus dans les deux études RPs avaient un psoriasis léger à modéré avec des scores médians de PASI de 8,6 dans l'étude RPs-I et de 4,5 dans l'étude RPs-II. Dans l'étude RPs-I, les proportions de patients ayant la réponse PASI 50 ont été de 28,6 % avec l'abatacept vs 14,3 % avec le placebo (différence estimée [IC 95 %] 14,3 [-15,3 ; 43,9]) et la proportion de patients ayant obtenu une réponse PASI 75 a été de 14,3 % avec l'abatacept vs 4,8 % avec le placebo (différence estimée [IC 95 %] 9,5 [-13,0 ; 32,0]). Dans l'étude RPs-II, la proportion de patients ayant obtenu une réponse PASI 50 était de 26,7 % avec abatacept vs 19,6 % avec placebo (différence estimée [IC 95 %] 7,3 [-2,2 ; 16,7]) et la proportion de patients ayant obtenu une réponse PASI 75 était de 16,4 % avec abatacept contre 10,1 % avec placebo (différence estimée [IC 95 %] 6,4 [-1,3 ; 14,1]).

Population pédiatrique

ORENCIA, poudre pour solution à diluer pour perfusion et ORENCIA, solution injectable en seringue préremplie sont indiqués chez les patients pédiatriques atteints de AJIp. Veuillez vous référer aux Résumé des Caractéristique du Produit ORENCIA 250mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion et ORENCIA 125 mg, 85,5 mg et 50 mg, solution injectable en seringue préremplie.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Polyarthrite rhumatoïde chez l'adulte

La moyenne géométrique estimant (intervalle de confiance à 90 %) la biodisponibilité de l'abatacept suivant une administration sous-cutanée par rapport à une administration intraveineuse est de 78,6 % (64,7 %, 95,6 %). La moyenne (fourchette) des c_{min} et c_{max} à l'état d'équilibre observée après 85 jours de traitement était de 32,5 mcg/mL (6,6 à 113,8 mcg/mL) et 48,1 mcg/mL (9,8 à 132,4 mcg/mL), respectivement. Les moyennes estimées de la clairance systémique (0,28 mL/h/kg), du volume de distribution (0,11 L/kg), et de la demi-vie terminale (14,3 jours) étaient comparables entre l'administration sous-cutanée et intraveineuse.

Une seule étude a été conduite pour déterminer l'effet de l'utilisation de l'abatacept en monothérapie sur l'immunogénicité après administration sous-cutanée sans dose de charge par voie intraveineuse. Lorsque la dose de charge par voie intraveineuse n'était pas administrée, une concentration minimale de 12,6 mcg/mL était atteinte après 2 semaines de traitement. Dans cette étude, la réponse d'efficacité dans le temps est apparue comparable avec les études qui comprenaient l'administration d'une dose de charge par voie intraveineuse. Cependant, l'effet de l'absence de dose de charge par voie intraveineuse sur le début de l'efficacité n'a pas été formellement étudié.

En cohérence avec les données de la voie intraveineuse, des analyses pharmacocinétiques de population avec l'abatacept par voie sous-cutanée chez des patients atteints de PR ont révélé que la clairance de l'abatacept a tendance à augmenter en fonction du poids corporel. L'âge et le sexe (après correction en fonction du poids corporel) n'ont pas affecté la clairance apparente. L'utilisation concomitante de MTX, d'AINS, de corticoïdes et d'inhibiteurs du TNF n'ont pas influencé la clairance apparente de l'abatacept.

Rhumatisme psoriasique chez l'adulte

Dans l'étude RPs-I, les patients ont été randomisés pour recevoir par voie intraveineuse le placebo ou l'abatacept 3 mg/kg (3/3 mg/kg), 10 mg/kg (10/10 mg/kg) ou deux doses de 30 mg/kg suivies de 10 mg/kg (30/10 mg/kg), le jour 1, 15, 29, puis tous les 28 jours par la suite. Dans cette étude, les concentrations d'abatacept à l'état d'équilibre étaient dose-dépendantes. La moyenne géométrique (CV%) de la c_{min} au jour 169 était de 7,8 mcg/mL (56,3 %) pour la dose 3/3 mg/kg, 24,3 mcg/mL (40,8 %) pour la dose 10/10 mg/kg et 26,6 mcg/mL (39,0 %) pour les traitements de 30/10 mg/kg.

Dans l'étude RPs-II suite à l'administration hebdomadaire de d'abatacept par voie sous-cutanée à 125 mg, l'état d'équilibre d'abatacept a été atteint au jour 57 avec la moyenne géométrique (CV%) de la c_{min} allant de 22,3 (54,2 %) à 25,6 (47,7 %) mcg/mL les jours 57 à 169, respectivement.

En cohérence avec les résultats observés plus tôt chez les patients atteints de PR, les analyses pharmacocinétiques de la population pour l'abatacept chez les patients atteints de RPs ont révélé une tendance à une clairance plus élevée (L/h) d'abatacept avec une augmentation du poids corporel.

5.3 Données de sécurité précliniques

Aucune mutagénicité ou clastogénicité n'a été observée dans une batterie d'études *in vitro* menées avec l'abatacept. Dans une étude de carcinogénicité chez la souris, des augmentations de l'incidence des lymphomes et des tumeurs des glandes mammaires (chez les femelles) ont été observées. L'augmentation de l'incidence des lymphomes et des tumeurs mammaires observées chez des souris traitées avec l'abatacept peut avoir été associée à un contrôle moins important, respectivement du virus de la leucémie murine et du virus de la tumeur mammaire de la souris, due à une immunomodulation prolongée. Dans une étude de toxicité d'un an chez des singes cynomolgus, l'abatacept n'a été associé à aucune toxicité significative. Les effets pharmacologiques réversibles allaient de légères diminutions passagères des IgG sériques et minimes à une déplétion lymphoïde sévère des centres germinaux dans la rate et/ou dans les ganglions lymphatiques. Au cours de cette étude, aucun signe de lymphome ou de changement morphologique prénéoplasique n'a été observé malgré la présence du virus lymphocryptovirus, connu pour causer de telles lésions chez les singes immunodéprimés. L'extrapolation de ces résultats à l'utilisation clinique de l'abatacept n'a pas été étudiée.

Chez les rats, l'abatacept n'a provoqué aucun effet indésirable sur la fertilité masculine ou féminine. Des études sur le développement embryo-fœtal ont été menées avec l'abatacept chez les souris, les rats et les lapins à des doses 20 à 30 fois supérieures à la dose de 10 mg/kg administrée chez l'homme et aucun effet indésirable n'a été observé sur la descendance. Chez les rats et les lapins, l'exposition à l'abatacept, basée sur l'AUC, a été jusqu'à 29 fois supérieure à une exposition chez l'homme de 10 mg/kg. L'abatacept traverse la barrière placentaire chez les rats et les lapins. Dans une étude de développement pré-postnatal menée avec l'abatacept chez les rats, aucun effet indésirable n'a été observé chez les petits ayant reçu l'abatacept à des doses allant jusqu'à 45 mg/kg, correspondant à 3 fois une exposition de 10 mg/kg administrée chez l'homme basée sur l'AUC. À une dose de 200 mg/kg, correspondant à 11 fois une exposition humaine de 10 mg/kg basé sur l'AUC, des modifications limités de la fonction immunitaire (la réponse humorale dépendante des lymphocytes T est multipliée par 9 chez les petits femelles et une inflammation de la thyroïde chez une petite femelle sur 10 petits mâles et 10 petit femelles étudiés à cette dose) ont été observées.

Etudes pré-cliniques pertinentes pour une utilisation dans la population pédiatrique

Des études menées chez des rats exposés à abatacept ont montré des anomalies du système immunitaire incluant une faible incidence des infections entrainant la mort (jeunes rats). De plus, une inflammation de la thyroïde et du pancréas était fréquemment observée chez les rats jeunes et adultes exposés à abatacept. Les rats jeunes semblaient plus sensibles à une inflammation lymphocytaire de la thyroïde. Des études menées chez la souris et le singe adulte n'ont pas révélé d'obsersations similaires. Il est probable qu'une prédisposition plus importante aux infections opportunistes observée chez les rats jeunes soit associée à une exposition à l'abatacept avant le développement d'une réponse mémoire. L'extrapolation de ces résultats aux humains n'a pas été étudiée.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Saccharose
Poloxamer 188
Phosphate monosodique monohydraté,
Phosphate disodique anhydre
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

2 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Ne pas congeler.
À conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Stylo prérempli de un mL (verre de Type I). La seringue en verre de type I comporte un bouchon recouvert et une aiguille fixe en acier inoxydable recouverte par un protège aiguille rigide.

Boîte de 4 stylos préremplis, et emballage multiple contenant 12 stylos préremplis (3 boîtes de 4).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Ce médicament est à usage unique seulement. Après avoir sorti le stylo prérempli du réfrigérateur, le stylo prérempli doit être amené à température ambiante en attendant 30 minutes avant d'injecter ORENCIA. Le stylo ne doit pas être secoué.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irlande

8. NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/07/389/011-012

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 21 mai 2007
Date de dernier renouvellement : 15 mars 2012

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

12 mars 2026

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments : https://www.ema.europa.eu.