Orencia

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

ORENCIA 125 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke voorgevulde pen bevat 125 mg abatacept in één ml.

Abatacept is een fusie-eiwit verkregen door recombinant DNA technologie uit ovariumcellen van Chinese hamsters.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie (injectie) in een voorgevulde pen (ClickJect).

De oplossing is helder, kleurloos tot lichtgeel met een pH van 6,8 tot 7,4.

4 KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Reumatoïde artritis

ORENCIA in combinatie met methotrexaat is geïndiceerd voor:

- de behandeling van matig ernstige tot ernstige reumatoïde artritis (RA) bij volwassen patiënten met onvoldoende respons op eerdere therapie met één of meer Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs (DMARD's) inclusief methotrexaat (MTX) of een tumornecrosefactor (TNF)-alfa-remmer.
- de behandeling van hoog actieve en progressieve ziekte bij volwassen patiënten met reumatoïde artritis die niet eerder behandeld zijn met methotrexaat.

Een reductie in de progressie van gewrichtsschade en verbetering van fysieke functies zijn aangetoond tijdens gecombineerd gebruik van abatacept en methotrexaat.

Artritis psoriatica

ORENCIA, alleen of in combinatie met methotrexaat, is geïndiceerd voor de behandeling van actieve artritis psoriatica (PsA) bij volwassen patiënten wanneer de respons op eerdere DMARD-behandeling inclusief MTX onvoldoende was en voor wie extra systemische therapie voor psoriatische huidletsels niet vereist is.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Behandeling dient te worden begonnen en onder toezicht plaats te vinden van artsen gespecialiseerd in de diagnosticering en behandeling van reumatoïde artritis.

Indien er geen respons op abatacept is binnen een behandelduur van 6 maanden, dient voortzetting van de therapie heroverwogen te worden (zie rubriek 5.1).

Dosering

Reumatoïde artritis

Volwassenen
Subcutaan (s.c.) toegediende Orencia kan zowel met als zonder een intraveneuze oplaaddosis (i.v.) worden gestart. Orencia s.c. dient wekelijks in een dosis van 125 mg te worden toegediend door middel van subcutane injectie, onafhankelijk van het gewicht (zie rubriek 5.1). Als een enkelvoudige i.v. infusie wordt gegeven om de behandeling te starten (i.v. oplaaddosis voorafgaand aan s.c. toediening), dient de eerste subcutane injectie van 125 mg abatacept te worden toegediend binnen een dag na de i.v. infusie, gevolgd door de wekelijkse 125 mg abatacept s.c. injecties (voor de dosering van de intraveneuze oplaaddosis wordt verwezen naar punt 4.2 van ORENCIA 250 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie).

Patiënten die switchen van intraveneuze behandeling met ORENCIA naar subcutane toediening, dienen de eerste dosis subcutaan toe te dienen in plaats van de eerstvolgende geplande intraveneuze toediening.

Geen doseringscorrectie is nodig bij gelijktijdig gebruik van andere DMARD's, corticosteroïden, salicylaten, niet-steroïde ontstekingsremmers (NSAID's) of pijnstillers.

Artritis psoriatica

Volwassenen
ORENCIA moet wekelijks worden toegediend bij een dosis van 125 mg door subcutane (SC) injectie zonder dat er een intraveneuze (IV) oplaaddosis nodig is. Patiënten die van intraveneuze ORENCIA behandeling naar subcutane toediening overschakelen, dienen de eerste subcutane dosis te geven in plaats van de volgende geplande intraveneuze dosis.

Gemiste dosis
Als een patiënt een injectie van Orencia heeft gemist en het nog binnen 3 dagen na de geplande datum is, moet hij/zij geïnstrueerd worden om onmiddellijk de gemiste dosis toe te dienen en zich verder aan het oorspronkelijke wekelijkse schema te houden. Als de gemiste dosis na meer dan drie dagen wordt opgemerkt, dient de patiënt geadviseerd te worden over wanneer hij/zij de volgende dosis moet nemen, op basis van medische beoordeling (conditie van de patiënt, status van ziekteactiviteit, etc.).

Speciale patiëntengroepen

Oudere patiënten
Een doseringsaanpassing is niet nodig (zie rubriek 4.4).

Nier- en leverfunctiestoornissen
ORENCIA is niet onderzocht in deze patiëntenpopulatie. Er kunnen geen doseringsadviezen worden gegeven.

Pediatrische patiënten
De veiligheid en werkzaamheid van ORENCIA oplossing voor injectie in een voorgevulde pen voor subcutane toediening bij kinderen jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

ORENCIA poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie is beschikbaar voor pediatrische patiënten van 6 jaar en ouder voor de behandeling van pJIA (zie de samenvatting van productkenmerken van ORENCIA poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie).

ORENCIA oplossing voor injectie in voorgevulde spuit voor subcutane toediening is beschikbaar voor pediatrische patiënten van 2 jaar en ouder voor de behandeling van pJIA (zie de samenvatting van productkenmerken van ORENCIA oplossing voor injectie in voorgevulde spuit).

Wijze van toediening

Voor subcutane toediening.
ORENCIA is bestemd voor gebruik onder begeleiding van een medische beroepsbeoefenaar. Na de benodigde training in de subcutane toedieningstechniek, kan een patiënt zichzelf injecteren met ORENCIA indien een arts of andere medische beroepsbeoefenaar heeft bepaald dat dat kan.

De totale inhoud (1 ml) van de voorgevulde pen dient alleen als subcutane injectie te worden toegediend. Injectieplaatsen moeten afgewisseld worden en injecties mogen nooit toegediend worden op plaatsen waar de huid gevoelig, gekneusd, rood of hard is.

Uitgebreide instructies voor het voorbereiden en toedienen van ORENCIA in een voorgevulde pen worden gegeven in de bijsluiter en "Belangrijke instructies voor gebruik". Voor instructies over bereiding van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Ernstige en onbeheersbare infecties zoals sepsis en opportunistische infecties (zie rubriek 4.4).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Combinatie met TNF-remmers

Er is beperkte ervaring met het gebruik van abatacept in combinatie met TNF-remmers (zie rubriek 5.1). In placebogecontroleerde klinische onderzoeken, waarin de combinatie van TNF-remmers en placebo is vergeleken met de combinatie van TNF-remmers en abatacept, ondervonden de patiënten die werden behandeld met de combinatie van TNF-remmers en abatacept een verhoging van het totale aantal infecties en ernstige infecties (zie rubriek 4.5). Abatacept wordt niet aangeraden voor gebruik in combinatie met TNF-remmers.

Bij de overstap van behandeling met TNF-remmers naar ORENCIA dienen patiënten te worden gecontroleerd op tekenen van infectie (zie rubriek 5.1 onderzoek VII).

Allergische reacties

Allergische reacties zijn niet vaak gemeld bij abatacept tijdens klinische onderzoeken, waarbij patiënten geen voorbehandeling nodig hadden om allergische reacties te voorkomen (zie rubriek 4.8). Anafylactische of anafylactoïde reacties kunnen optreden na de eerste infusie en kunnen levensbedreigend zijn. In postmarketingervaring is een geval van fatale anafylaxie na de eerste infusie van ORENCIA gemeld. Indien een ernstige allergische of anafylactische reactie optreedt, dient het gebruik van ORENCIA intraveneus of subcutaan onmiddellijk te worden gestaakt en dient een passende behandeling te worden ingesteld, en het gebruik van ORENCIA dient permanent te worden gestaakt (zie rubriek 4.8).

Effecten op het immuunsysteem

Geneesmiddelen die het immuunsysteem beïnvloeden, waaronder ORENCIA, beïnvloeden mogelijk het afweersysteem tegen infecties en maligniteiten en de respons op vaccinaties.

Gelijktijdig gebruik van ORENCIA en biologische immunosuppressieve of immunomodulerende middelen kunnen het effect van abatacept op het immuunsysteem versterken (zie rubriek 4.5).

Infecties
Ernstige infecties, waaronder sepsis en longontsteking, zijn gemeld bij het gebruik van abatacept (zie rubriek 4.8). Sommige van deze infecties hadden een fatale afloop. Veel van deze ernstige infecties traden op bij patiënten die tegelijkertijd behandeld werden met immunosuppressiva, hetgeen hen naast de onderliggende aandoening vatbaarder kon maken voor infecties. Behandeling met ORENCIA dient niet te worden gestart bij patiënten met actieve infecties voordat deze onder controle zijn. Artsen dienen voorzichtigheid te betrachten bij het gebruik van ORENCIA bij patiënten met een voorgeschiedenis van recidiverende infecties of onderliggende aandoeningen die hen vatbaar kunnen maken voor infecties. Patiënten die een nieuwe infectie ontwikkelen tijdens de behandeling met ORENCIA dienen nauwlettend in de gaten te worden gehouden. Toediening van ORENCIA dient te worden gestopt indien een patiënt een ernstige infectie krijgt.

Toename van tuberculose werd niet waargenomen in de placebogecontroleerde hoofdonderzoeken; echter, alle ORENCIA-patiënten werden gecontroleerd op tuberculose. De veiligheid van ORENCIA bij patiënten met latente tuberculose is onbekend. Er zijn meldingen geweest van tuberculose bij patiënten die ORENCIA kregen (zie rubriek 4.8). Patiënten dienen te worden gecontroleerd op latente tuberculose voorafgaand aan behandeling met ORENCIA. De beschikbare medische richtlijnen dienen tevens in acht te worden genomen.

Antireumatische therapie is in verband gebracht met hepatitis B-reactivatie. Daarom dient er te worden gecontroleerd op virale hepatitis volgens de gepubliceerde richtlijnen voordat therapie met ORENCIA wordt gestart.

Progressieve multifocale leukencefalopathie (PML)
Er zijn gevallen van PML gemeld bij patiënten die abatacept kregen, meestal in combinatie met andere immunosuppressieve medicatie. PML kan fataal zijn en moet worden overwogen in de differentiële diagnose bij patiënten met immunosuppressie met nieuw optredende of verergerende neurologische, psychiatrische en cognitieve symptomen. Als er tijdens het gebruik van ORENCIA symptomen optreden die duiden op PML, dient de ORENCIA-behandeling onmiddellijk te worden gestaakt en dienen de daarvoor bestemde diagnostische maatregelen te worden genomen.

Maligniteiten
In de placebogecontroleerde klinische onderzoeken waren de frequenties van maligniteiten bij met abatacept en placebo behandelde patiënten respectievelijk 1,2% en 0,9% (zie rubriek 4.8). Patiënten met bekende maligniteiten waren in deze onderzoeken niet opgenomen. In carcinogeniteitsonderzoeken bij muizen werd een toename in lymfomen en mammatumoren waargenomen. De klinische significantie van deze waarneming is onbekend (zie rubriek 5.3). De mogelijke rol van abatacept bij de ontwikkeling van maligniteiten, waaronder lymfomen, bij mensen is onbekend. Er zijn meldingen geweest van niet-melanome huidkankers bij patiënten die ORENCIA kregen (zie rubriek 4.8). Regelmatige controle van de huid is aangeraden voor alle patiënten, in het bijzonder voor diegenen met risicofactoren voor huidkanker.

Vaccinaties
Patiënten die behandeld worden met ORENCIA kunnen gelijktijdig vaccinaties toegediend krijgen, maar geen levende vaccins. Levende vaccins dienen niet gelijktijdig te worden gegeven met abatacept of binnen 3 maanden na staken van de therapie. Geneesmiddelen die het immuunsysteem beïnvloeden, waaronder abatacept, kunnen de werkzaamheid van sommige immunisaties verlagen (zie rubriek 4.5).

Oudere patiënten

In totaal kregen 404 patiënten van 65 jaar of ouder, inclusief 67 patiënten van 75 jaar en ouder, abatacept intraveneus in placebogecontroleerde klinische onderzoeken. In totaal ontvingen 270 patiënten van 65 jaar en ouder, waaronder 46 patiënten van 75 jaar en ouder, abatacept subcutaan in gecontroleerde klinische studies. De frequenties van ernstige infecties en maligniteiten ten opzichte van placebo bij met intraveneus abatacept behandelde patiënten ouder dan 65 waren hoger dan bij patiënten jonger dan 65 jaar. De frequenties van ernstige infectie en maligniteit onder met subcutaan abatacept behandelde patiënten ouder dan 65 waren hoger dan bij degenen onder 65 jaar. Vanwege de over het algemeen hogere incidentie van infecties en maligniteiten bij ouderen is voorzichtigheid geboden bij de behandeling van oudere patiënten (zie rubriek 4.8)

Auto-immuunprocessen

Theoretisch bestaat de kans dat behandeling met abatacept auto-immuunprocessen kan verhogen bij volwassenen, bijvoorbeeld verslechtering van multiple sclerose. In placebogecontroleerde klinische onderzoeken leidde abatacept niet tot een verhoogde aanmaak van antilichamen, waaronder antinucleaire en anti-dsDNA-antilichamen ten opzichte van placebo (zie rubrieken 4.8 en 5.3)

Patiënten met een natriumarm dieet

Dit geneesmiddel bevat 0,014 mmol natrium (0,322 mg) per voorgevulde pen, en is dus in wezen "natriumvrij".

Traceerbaarheid

Om de traceerbaarheid van biologische geneesmiddelen te verbeteren moeten de naam en het serienummer van het toegediende product duidelijk worden vastgelegd.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

De combinatie met TNF-remmers

Er is beperkte ervaring met het gebruik van abatacept in combinatie met TNF-remmers (zie rubriek 5.1). Hoewel TNF-remmers de klaring van abatacept niet beïnvloedden, was in placebogecontroleerde klinische onderzoeken de frequentie van infecties en ernstige infecties bij patiënten die gelijktijdig behandeld werden met abatacept en een TNF-remmer hoger dan bij patiënten die alleen behandeld werden met TNF-remmers. Daarom wordt gelijktijdig gebruik van abatacept en een TNF-remmer niet aanbevolen.

De combinatie met andere geneesmiddelen

Farmacokinetische onderzoeken in populaties toonde geen effecten aan van methotrexaat, NSAID's en corticosteroïden op de klaring van abatacept (zie rubriek 5.2).

Er werden geen grote veiligheidsrisico's geïdentificeerd bij het gebruik van abatacept in combinatie met sulfasalazine, hydroxychloroquine of leflunomide.

De combinatie met andere geneesmiddelen die het immuunsysteem beïnvloeden en met vaccins

Gelijktijdige toediening van abatacept met biologische immunosuppressiva of immunomodulerende middelen kan het effect van abatacept op het immuunsysteem versterken. Er is onvoldoende bewijs om de veiligheid en werkzaamheid van abatacept in combinatie met anakinra of rituximab te beoordelen (zie rubriek 4.4).

Vaccinaties
Levende vaccins mogen niet gelijktijdig of binnen 3 maanden na beëindiging van de behandeling met abatacept gegeven worden. Er zijn geen gegevens beschikbaar over secundaire infectieoverdracht van personen die levende vaccins krijgen op patiënten die abatacept krijgen. Geneesmiddelen die invloed hebben op het immuunsysteem, waaronder abatacept, kunnen de werkzaamheid van sommige immunisaties verlagen (zie rubrieken 4.4 en 4.6).

Verkennende studies om het effect van abatacept op de antilichaamrespons bij vaccinatie van gezonde proefpersonen evenals de antilichaamrespons bij griep- en pneumokokkenvaccinatie van RA-patiënten te beoordelen suggereren dat abatacept de werkzaamheid van de immuunrespons kan verminderen, maar het vermogen om een klinisch significante of positieve immuunreactie te ontwikkelen werd niet significant afgeremd.

Abatacept werd geëvalueerd in een open-label studie bij RA-patiënten die het 23-valent pneumokokkenvaccin toegediend kregen. Na pneumokokkenvaccinatie, waren 62 van de 112 met abatacept behandelde patiënten in staat om een adequate immuunrespons van ten minste een 2-voudige toename in de antistoftiters tegen het pneumokokkenpolysaccharidevaccin te ontwikkelen.

Abatacept werd ook geëvalueerd in een open-label studie bij RA-patiënten die het trivalente virusvaccin tegen seizoensgriep toegediend kregen. Na griepvaccinatie, waren 73 van de 119 met abatacept behandelde patiënten die geen beschermende hoeveelheid antistof hadden bij aanvang, in staat om een adequate immuunrespons van ten minste een 4-voudige toename van de antistoftiters tegen het trivalente griepvaccin te ontwikkelen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap en vrouwen die zwanger kunnen worden

Er is onvoldoende informatie over het gebruik van abatacept bij zwangere vrouwen. In preklinische embryo-foetale ontwikkelingsonderzoeken werden er geen ongewenste effecten waargenomen bij een tot 29 maal de humane dosis van 10 mg/kg gebaseerd op de AUC. In een pre- en postnataal ontwikkelingsonderzoek bij ratten werden beperkte veranderingen in de immuunfunctie waargenomen bij een dosis 11 maal hoger dan de humane dosis van 10 mg/kg gebaseerd op de AUC (zie rubriek 5.3).

Orencia moet niet worden gebruikt tijdens de zwangerschap tenzij de klinische toestand van de vrouw behandeling met abatacept vereist.

Vruchtbare vrouwen moeten passende anticonceptiemaatregelen nemen gedurende de behandeling met abatacept tot en met 14 weken na toediening van de laatste dosis abatacept.

Abatacept kan de placenta passeren en terechtkomen in het bloedserum van kinderen geboren uit vrouwen die zijn behandeld met abatacept tijdens de zwangerschap. Als gevolg hiervan kunnen deze kinderen een verhoogd risico op infecties lopen. De veiligheid van het toedienen van levende vaccins aan kinderen die *in utero* zijn blootgesteld aan abatacept is onbekend. Het toedienen van levende vaccins aan kinderen die *in utero* zijn blootgesteld aan abatacept wordt niet aanbevolen gedurende 14 weken na de laatste toediening van abatacept aan de moeder tijdens de zwangerschap.

Borstvoeding

Het is aangetoond dat abatacept overgaat in de moedermelk bij ratten.

Het is echter onbekend of abatacept overgaat in de moedermelk bij de mens.

Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten.

Borstvoeding moet worden gestaakt tijdens behandeling met ORENCIA tot en met 14 weken na toediening van de laatste toediening van abatacept.

Vruchtbaarheid

Formeel onderzoek naar mogelijke effecten van abatacept op de vruchtbaarheid is niet uitgevoerd.
Bij ratten gaf abatacept geen ongewenste effecten op de vruchtbaarheid, noch bij mannelijke noch bij vrouwelijke dieren (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Op basis van het werkingsmechanisme, wordt verwacht dat abatacept geen of een verwaarloosbare invloed heeft op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Duizeligheid en verminderde gezichtsscherpte zijn echter gemeld als respectievelijk vaak en soms voorkomende bijwerking bij patiënten die met ORENCIA worden behandeld. Autorijden en het gebruik van machines moet daarom worden vermeden als een patiënt dergelijke symptomen ervaart.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel bij reumatoïde artritis

Abatacept is onderzocht bij patiënten met actieve reumatoïde artritis in placebogecontroleerde klinische onderzoeken (2.653 patiënten met abatacept, 1.485 met placebo).

In placebogecontroleerde klinische onderzoeken met intraveneus abatacept werden bijwerkingen gemeld bij 49,4% van de met abatacept behandelde patiënten en bij 45,8% in de placebogroep. De frequentst gemelde bijwerkingen (≥ 5%) bij de met abatacept behandelde patiënten waren hoofdpijn, misselijkheid en bovenste luchtweginfecties (inclusief sinusitis). Het deel van de patiënten dat stopte met de behandeling in verband met bijwerkingen was 3,0% voor de met abatacept behandelde patiënten en 2,0% voor de placebogroep.

Lijst met bijwerkingen in tabelvorm

In Tabel 1 zijn de bijwerkingen, waargenomen in klinische studies en postmarketingervaring, weergegeven per systeem/orgaanklasse en frequentie waarbij de volgende categorieën zijn gebruikt: zeer vaak (≥ 1/10), vaak (≥ 1/100, < 1/10), soms (≥ 1/1.000, < 1/100), zelden (≥ 1/10.000, < 1/1.000), zeer zelden (< 1/10.000). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Tabel 1: Bijwerkingen

Infecties en parasitaire aandoeningen	Zeer Vaak	Bovenste luchtweginfectie (waaronder tracheïtis, nasopharyngitis en sinusitis)

	Vaak	Infectie van de onderste luchtwegen (waaronder bronchitis), urineweginfectie, herpes infecties (waaronder herpes simplex, orale herpes en herpes zoster), pneumonie, influenza
	Soms	Tandinfectie, onychomycose, sepsis, skeletspierstelselinfecties, huidabces, pyelonefritis, rhinitis, oorinfectie
	Zelden	Tuberculose, bacteriëmie, gastro-intestinale infectie, bekkenontsteking
Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)	Soms	Basaalcelcarcinoom, huidpapilloom
	Zelden	Lymfoom, maligne longneoplasma, plaveiselcelcarcinoom
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Soms	Trombocytopenie, leukopenie
Immuunsysteemaandoeningen	Soms	Overgevoeligheid
Psychische stoornissen	Soms	Depressie, angst, slaapstoornis (inclusief slapeloosheid)
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak	Hoofdpijn, duizeligheid
	Soms	Migraine, paresthesieën
Oogaandoeningen	Soms	Conjuctivitis, droge ogen, verminderde gezichtsscherpte
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Soms	Duizeligheid
Hartaandoeningen	Soms	Palpitaties, tachycardie, bradycardie
Bloedvataandoeningen	Vaak	Hypertensie, verhoogde bloeddruk
	Soms	Hypotensie, opvliegers, blozen, vasculitis, verlaagde bloeddruk
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Vaak	Hoest
	Soms	Exacerbatie chronische aspecifieke respiratoire aandoening, bronchospasme, piepen, dyspneu, keelbeklemming
Maagdarmstelselaandoeningen	Vaak	Buikpijn, diarree, misselijkheid, dyspepsie, mondulceratie, afteuze stomatitis, braken
	Soms	Gastritis
Lever- en galaandoeningen	Vaak	Leverfunctietest abnormaal (waaronder verhoogde transaminases)

Huid- en onderhuidaandoeningen	Vaak	Uitslag (inclusief dermatitis)
	Soms	Verhoogde kans op bloeduitstortingen, droge huid, alopecia, pruritus, urticaria, psoriasis, acne, erytheem, hyperhidrose
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Soms	Artralgie, pijn in de extremiteiten
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Soms	Amenorroe, menorragie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vaak	Vermoeidheid, asthenie, lokale reacties op de injectieplaats, systemische reacties op de injectie*
	Soms	Influenza-achtige symptomen, gewichtstoename

*(bijv. pruritus, beklemmend gevoel in de keel, dyspneu)

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Infecties
In placebogecontroleerde klinische onderzoeken met abatacept zijn infecties gemeld die mogelijk gerelateerd waren aan de behandeling bij 22,7% van de met abatacept behandelde patiënten en 20,5% bij de placebogroep.

Ernstige infecties die mogelijk gerelateerd waren aan de behandeling werden gemeld bij 1,5% van de met abatacept behandelde patiënten; dit was 1,1% bij de placebogroep. Het type ernstige infecties was vergelijkbaar tussen de abatacept- en placebobehandelgroepen (zie rubriek 4.4).

In de dubbelblinde onderzoeken was de incidentie (95% BI) van ernstige infecties 3,0 (2,3, 3,8) per 100 patiëntjaren bij met abatacept behandelde patiënten en 2,3 (1,5, 3,3) per 100 patiëntjaren bij met placebo behandelde patiënten.

In de cumulatieve periode in de klinische onderzoeken bij 7.044 patiënten behandeld met abatacept gedurende 20.510 patiëntjaren bedroeg de incidentie van ernstige infecties 2,4 per 100 patiëntjaren en de geannualiseerde incidentie bleef stabiel.

Maligniteiten
In placebogecontroleerde klinische onderzoeken werden maligniteiten gemeld bij 1,2% (31/22.653) van de met abatacept behandelde patiënten en bij 0,9% (14/1.485) van de met placebo behandelde patiënten. De incidentie van maligniteiten was 1,3 (0,9, 1,9) per 100 patiëntjaren bij met abatacept behandelde patiënten en 1,1 (0,6, 1,9) per 100 patiëntjaren bij met placebo behandelde patiënten.

In de cumulatieve periode bij 7.044 met abatacept behandelde patiënten gedurende 21.011 patiëntjaren (waarvan meer dan 1.000 langer dan 5 jaar behandeld waren met abatacept), was de incidentie van maligniteiten 1,2 (1,1, 1,4) per 100 patiëntjaren en de geannualiseerde incidenties bleven stabiel.

De meest voorkomende vorm van maligniteiten in de placebogecontroleerde klinische onderzoeken was niet-melanome huidkanker; 0,6 (0,3, 1,0) per 100 patiëntjaren bij de met abatacept behandelde patiënten en 0,4 (0,1, 0,9) per 100 patiëntjaren bij de met placebo behandelde patiënten en 0,5 (0,4, 0,6) per 100 patiëntjaren in de cumulatieve periode.

De meest voorkomende vorm van orgaantumoren in de placebogecontroleerde klinische onderzoeken was longkanker; 0,17 (0,05, 0,43) per 100 patiëntjaren bij de met abatacept behandelde patiënten, 0 voor met placebo behandelde patiënten en 0,12 (0,08, 0,17) per 100 patiëntjaren in de cumulatieve periode. De meest voorkomende hematologische maligniteiten waren lymfomen; 0,04 (0, 0,24) per 100 patiëntjaren bij met abatacept behandelde patiënten, 0 bij met placebo behandelde patiënten en 0,06 (0,03, 0,1) per 100 patiëntjaren in de cumulatieve periode.

In registeronderzoek in Denemarken en Zweden werd een hoger risico op niet-melanome huidkanker gemeld bij patiënten met reumatoïde arthritis die behandeld werden met abatacept vergeleken met andere DMARD's. In Denemarken waren de gestandaardiseerde incidentiecijfers voor basaalcelcarcinoom (BCC) en plaveiselcelcarcinoom (SCC) van patiënten die werden behandeld met abatacept (n = 1280) 0,86/100 patiëntjaren (95% BI 0,66-1,11) en 0,21/100 patiëntjaren (95% BI 0,12-0,36) en de *hazard ratio* (HR) – met inachtneming van leeftijd, geslacht en medische geschiedenis voor BCC en SCC – bij patiënten die werden behandeld met abatacept 1,49 (95% BI 1,07-2,09) en 2,49 (1,26-4,91) in vergelijking tot doelgerichte DMARD's (n = 9256). In Zweedse gegevens waren de incidentiecijfers van patiënten die werden behandeld met abatacept (n = 5052) 1,13/100 patiëntjaren (95% BI 1,01-1,26) en 0,38/100 patiëntjaren (95% BI 0,32-0,46) voor BCC en SCC, en de bijbehorende gecorrigeerde HR's waren 1,11 (95% BI 0,98-1,25) en 1,61 (95% BI 1,29-1,99) bij patiënten die werden behandeld met abatacept in vergelijking tot patiënten die werden behandeld met biologische/doelgerichte DMARD's (n = 43096). Met abatacept-behandelde patiënten hadden meestal ernstigere reumatoïde artritis en een hogere comorbiditeitslast bij baseline. In deze registergegevens is geen verhoogd risico gevonden voor andere maligniteiten.

Bijwerkingen bij patiënten met chronic obstructive pulmonary disease (COPD)
In onderzoek IV werden 37 patiënten met COPD behandeld met intraveneus abatacept en 17 met placebo. De COPD-patiënten behandeld met abatacept hadden vaker bijwerkingen dan de placebogroep (respectievelijk 51,4% vs. 47,1%). Respiratoire aandoeningen kwamen vaker voor bij de met abatacept behandelde patiënten dan in de placebogroep (respectievelijk 10,8% vs. 5,9%); deze aandoeningen betroffen onder meer exacerbaties van de COPD-klachten en dyspneu. Vergeleken met COPD-patiënten in de placebogroep ontwikkelde een hoger percentage met abatacept behandelde COPD-patiënten ernstige bijwerkingen (5,4% vs. 0%) waaronder COPD-exacerbaties (1 van de 37 patiënten [2,7%]) en bronchitis (1 van de 37 patiënten [2,7%]).

Auto-immuunprocessen
Therapie met abatacept leidde niet tot een toename van de aanmaak van autoantilichamen waaronder antinucleaire en anti-dsDNA-antilichamen vergeleken met de placebogroep.

De incidentie van auto-immuunziekten was bij met abatacept behandelde patiënten gedurende de dubbelblinde periode 8,8 (7,6, 10,1) per 100 patiëntjaren aan

blootstelling en 9,6 (7,9, 11,5) per 100 patiëntjaren aan blootstelling bij met placebo behandelde patiënten. De incidentie in de cumulatieve periode bij met abatacept behandelde patiënten was 3,8 per 100 patiëntjaren. De meest gemelde auto-immuungerelateerde aandoeningen naast de onderzochte indicatie tijdens de cumulatieve periode waren psoriasis, nodulus rheumaticus en het syndroom van Sjögren.

Immunogeniciteit bij volwassenen die behandeld worden met intraveneus abatacept
De hoeveelheid antilichamen gericht tegen het abataceptmolecuul werden gemeten met ELISA-assays bij 3.985 patiënten met reumatoïde artritis die tot 8 jaar lang behandeld waren met abatacept. 187 van de 3.877 (4,8%) patiënten ontwikkelden anti-abataceptantilichamen tijdens de behandeling. Bij controle op anti-abataceptantilichamen na beëindiging van abataceptbehandeling (> 42 dagen na de laatste dosering) waren 103 van de 1.888 (5,5%) patiënten seropositief.

Monsters met vastgestelde bindingsactiviteit aan CTLA-4 werden onderzocht op aanwezigheid van neutraliserende antilichamen. Bij 22 van 48 evalueerbare patiënten was sprake van significante neutraliserende activiteit. De potentiële klinische relevantie van de vorming van neutraliserende antilichamen is niet bekend.

Over het geheel gezien was er geen duidelijke correlatie tussen de ontwikkeling van antilichamen en klinische respons of bijwerkingen. Het aantal patiënten dat antilichamen vormt, is echter te beperkt om een definitieve uitspraak te doen. Omdat immunogeniciteitanalyses productspecifiek zijn, kunnen cijfers voor antilichamen niet vergeleken worden met die van andere producten.

Immunogeniciteit bij volwassenen die behandeld worden met subcutaan abatacept
Studie SC-I vergeleek de immunogeniciteit na subcutane of intraveneuze toediening van abatacept zoals beoordeeld met behulp van een ELISA-assay. Tijdens de initiële dubbelblinde periode (kortetermijnperiode) van 6 maanden was de frequentie van immunogeniciteit voor abatacept over het algemeen 1,1% (8/725) in de subcutane groep en 2,3% (16/710) in de intraveneuze groep. Het percentage komt overeen met eerdere ervaring en er was geen effect van de immunogeniciteit op de farmacokinetiek, veiligheid of werkzaamheid.

Immunogeniciteit na langdurige subcutane toediening van abatacept werd beoordeeld met behulp van een nieuwe elektrochemiluminescence (ECL)-assay. Vergelijking van incidenties tussen verschillende assays is niet passend, omdat het ECL-assay ontwikkeld is als gevoeliger en geneesmiddeltoleranter dan de voorgaande ELISA-assay. De cumulatieve frequentie van immunogeniciteit voor abatacept volgens de ECL-assay met minstens één positief monster van de gecombineerde korte- en langetermijnperiodes was 15,7% (215/1.369) tijdens behandeling met abatacept, met een gemiddelde blootstellingsperiode van 48,8 maanden en 17,3% (194/1121) na stopzetting (> 21 dagen tot 168 dagen na laatste dosis). Het incidentiepercentage aangepast naar blootstelling (uitgedrukt per 100 persoonjaren) bleef stabiel gedurende de behandelduur.

Overeenkomend met eerdere ervaring, waren titers en aanhoudende antilichaamresponsen in het algemeen laag, hielden niet aan en stegen niet bij het voortzetten van de toediening (6,8% van de patiënten was seropositief bij 2 opeenvolgende bezoeken) en er was geen duidelijke correlatie tussen het ontwikkelen van antilichamen en klinische respons, bijwerkingen of farmacokinetiek.

In onderzoek SC-III werden vergelijkbare immunogeniciteitspercentages gezien in patiënten die werden behandeld in de abatacept+MTX en abatacept monotherapiegroepen (respectievelijk 2,9% (3/103) en 5,0% (5/101) tijdens de dubbelblinde periode van 12 maanden. Net zoals in onderzoek SC-I was er geen immunogeniciteitseffect op de veiligheid of werkzaamheid.

Immunogeniciteit en veiligheid van abatacept na staken en opnieuw starten van de behandeling
Binnen het subcutane programma werd een studie uitgevoerd om het effect op de immunogeniciteit te onderzoeken van staken (3 maanden) en herstarten van behandeling met subcutaan abatacept. Na staken van de behandeling met subcutaan abatacept, was de verhoogde immunogeniciteit consistent met hetgeen werd gezien bij het staken van de behandeling met intraveneus abatacept. Na herstarten van de behandeling, waren er geen reacties op de injectieplaats of andere veiligheidsproblemen bij patiënten bij wie de subcutane behandeling gedurende maximaal drie maanden was gestaakt vergeleken met patiënten die doorgingen met subcutane behandeling. Dit was ongeacht of de behandeling opnieuw werd gestart met of zonder intraveneuze oplaaddosis. De veiligheid zoals waargenomen in de behandelarm waarbij de behandeling opnieuw gestart werd zonder intraveneuze oplaaddosis was ook consistent met die in de andere studies.

In SC-III, werden hogere immunogeniciteitspercentages gezien in patiënten die werden getest tijdens de 6 maanden van volledig staken van geneesmiddelen in de abatacept+MTX en abatacept monotherapiegroepen (respectievelijk 37,7% [29/77] en 44,1 [27/59]) met algemeen lage antilichaamrespons-titers. Er werd geen klinische impact van deze antilichaamresponses gevonden en er werden geen veiligheidsissues waargenomen na opnieuw opstarten van de behandeling met abatacept.

Reacties op de injectie bij volwassen patiënten behandeld met subcutaan abatacept
Studie SC-I vergeleek de veiligheid van abatacept waaronder reacties op de injectieplaats na subcutane of intraveneuze toediening. De totale frequentie van reacties op de injectieplaats was 2,6% (19/736) voor de groep met subcutaan abatacept en 2,5% (18/721) voor de groep met subcutaan placebo (intraveneus abatacept). Alle injectieplaatsreacties werden beschreven als licht tot matig (hematoom, pruritus of erytheem) en behoefden over het algemeen geen onderbreking van de behandeling. Gedurende de cumulatieve periode, op het moment dat alle proefpersonen behandeld met abatacept waren geïncludeerd in de 7 SC-onderzoeken, was de frequentie van reacties op de injectieplaats 4,6% (116/2.538) met een incidentie van 1,32 per 100 patiëntjaren. Postmarketingmeldingen van systemische reacties op de injectie (bijv. pruritus, beklemmend gevoel in de keel, dyspneu) werden ontvangen na het gebruik van ORENCIA subcutaan.

Veiligheidsinformatie gerelateerd aan de farmacologische klasse
Abatacept is de eerste selectieve co-stimulatiemodulator. Informatie over de relatieve veiligheid in een klinisch onderzoek ten opzichte van infliximab is samengevat in rubriek 5.1.

Samenvatting van het veiligheidsprofiel bij artritis psoriatica

Abatacept is onderzocht bij patiënten met actieve artritis psoriatica in twee placebogecontroleerde klinische onderzoeken (341 patiënten met abatacept, 253 patiënten met placebo) (zie rubriek 5.1). Gedurende de 24-weekse placebogecontroleerde periode in de grotere PsA-II studie was het percentage patiënten met bijwerkingen vergelijkbaar tussen de abatacept- en placebobehandelgroepen (respectievelijk 15,5% en 11,4%). Er waren geen bijwerkingen die ≥ 2% voorkwamen in een van de behandelingsgroepen tijdens de 24-weekse placebogecontroleerde periode. Het algehele veiligheidsprofiel was vergelijkbaar tussen studies PsA-I en PsA-II en in overeenstemming met het veiligheidsprofiel bij reumatoïde artritis (Tabel 1).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V.

4.9 Overdosering

Doseringen tot 50 mg/kg zijn intraveneus toegediend zonder duidelijk toxisch effect. In geval van overdosering wordt aangeraden om de patiënt te monitoren op tekenen of symptomen van bijwerkingen en passende symptomatische behandeling in te stellen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Immunosuppressiva, selectieve immunosuppressiva, ATC-code: L04AA24

Abatacept is een fusie-eiwit dat bestaat uit het extracellulaire domein van humaan cytotoxisch T-lymfocytgeassocieerd antigeen 4 (CTLA-4) gebonden aan een gemodificeerd Fc-deel van humaan immunoglobuline G1 (IgG1). Abatacept wordt geproduceerd middels recombinant-DNA-technologie in ovariumcellen van de Chinese hamster.

Werkingsmechanisme

Abatacept moduleert selectief een belangrijk costimulatoir signaal dat nodig is voor volledige activatie van T-lymfocyten met CD28-expressie. Voor volledige activatie van T lymfocyten zijn twee signalen van antigeenpresenterende cellen nodig: herkenning van een specifiek antigeen door een T-celreceptor (signaal 1) en een tweede, costimulatiesignaal. Een belangrijke costimulatoire weg omvat de binding van CD80- en CD86-moleculen op het oppervlak van de antigeenpresenterende cellen aan de CD28-receptor op T-lymfocyten (signaal 2). Abatacept remt deze costimulatoire weg selectief door specifiek te binden aan CD80 en CD86. Onderzoeken laten zien dat naïeve T-lymfocyt responsen meer worden beïnvloed door abatacept dan geheugen T-lymfocyt responsen.

In-vitro onderzoeken en diermodellen tonen aan dat abatacept T-lymfocytenafhankelijke antilichaamresponsen en ontsteking moduleert. *In vitro* vermindert abatacept de activering van humane T-lymfocyten zoals gemeten aan de hand van verminderde proliferatie en cytokineproductie. Abatacept vermindert de productie van antigeenspecifiek TNFα, interferon-γ en interleukine-2 door T-lymfocyten.

Farmacodynamische effecten

Dosisafhankelijke afnames werden gezien met abatacept in serumspiegels van oplosbare interleukine-2-receptor, een marker van T-lymfocytactivatie; seruminterleukine-6, een product van geactiveerde synoviale macrofagen en fibroblastachtige synoviocyten bij reumatoïde artritis; reumafactor, een autoantilichaam aangemaakt door plasmacellen; en C-reactief eiwit, een acute fasereactant van ontsteking. Tevens was sprake van verlaagde serumspiegels van matrixmetalloproteïnase-3, dat kraakbeenvernietiging en weefselremodellering, veroorzaakt. Afnames in serum-TNFα werden ook gezien.

Klinische werkzaamheid en veiligheid bij volwassenen met reumatoïde artritis

De werkzaamheid en veiligheid van intraveneus abatacept werden beoordeeld in gerandomiseerde, dubbel-blinde, placebogecontroleerde klinische onderzoeken bij volwassen patiënten met actieve reumatoïde artritis gediagnosticeerd volgens de criteria van het American College of Rheumatology (ACR). De onderzoeken I, II, III, V en VI hadden als inclusiecriterium bij randomisatie de aanwezigheid van ten minste 12 pijnlijke en 10 gezwollen gewrichten. Onderzoek IV vereiste geen specifiek aantal pijnlijke of gezwollen gewrichten. Studie SC-I was een gerandomiseerde, dubbelblinde, dubbel-dummy non-inferioriteitsstudie bij patiënten gestratificeerd naar lichaamsgewicht (< 60 kg, 60 tot 100 kg, > 100 kg) waarin de werkzaamheid en veiligheid werden vergeleken van subcutaan en intraveneus toegediend abatacept bij patiënten met reumatoïde artritis (RA), die als achtergrondbehandeling methotrexaat (MTX) ontvingen en die een ontoereikende respons op MTX (MTX-IR) lieten zien.

In onderzoeken I, II, en V werden de werkzaamheid en veiligheid van abatacept vergeleken met placebo bij patiënten met een ontoereikende respons op methotrexaat en die hun stabiele dosis methotrexaat continueerden. Bovendien werden in onderzoek V de veiligheid en werkzaamheid van abatacept of infliximab ten opzichte van placebo onderzocht. In onderzoek III werden de werkzaamheid en de veiligheid van abatacept beoordeeld bij patiënten met een ontoereikende respons op TNF-remmers, waarbij gebruik van de TNF-remmer voorafgaand aan de randomisatie werd beëindigd; andere DMARD's waren toegestaan. Onderzoek IV beoordeelde hoofdzakelijk veiligheid bij patiënten met actieve reumatoïde artritis die ondanks huidige therapie met niet biologische en/of biologische DMARD's extra interventie vereisen; alle DMARD's die bij inclusie werden gebruikt werden voortgezet. In onderzoek VI werden de effectiviteit en veiligheid van abatacept beoordeeld bij patiënten met erosieve reumatoïde artritis in een vroeg stadium (duur van de aandoening ≤ 2 jaar), die methotrexaatnaïef waren en positief testten op reumafactor (RF) en/of anticyclisch gecitrulineerd peptide 2 (anti-CCP2). De patiënten werden gerandomiseerd naar abatacept plus methotrexaat of methotrexaat plus placebo. In studie SC-I, was het doel om non-inferioriteit van de werkzaamheid aan te tonen en om de veiligheid te vergelijken van subcutaan abatacept en intraveneus abatacept bij patiënten met lichte tot ernstige actieve RA die een ontoereikende respons hadden op MTX. In onderzoek SC-II werden de relatieve werkzaamheid en veiligheid van abatacept en adalimumab, beide subcutaan gegeven zonder een intraveneuze oplaaddosis en met als achtergrondbehandeling MTX, onderzocht bij patiënten met matig tot ernstige actieve RA en onvoldoende respons op eerdere behandeling met MTX. In onderzoek SC-III werd subcutaan abatacept onderzocht in combinatie met methotrexaat (MTX), of als abatacept monotherapie, en vergeleken met MTX monotherapie op remissie-inductie na 12 maanden van behandeling, en op het mogelijk behouden van geneesmiddelvrije remissie na volledig staken van geneesmiddelen bij volwassen MTX-naïeve patiënten met hoog actieve vroege reumatoïde artritis (gemiddelde DAS28-CRP van 5,4; gemiddelde duur van de symptomen minder dan 6,7 maanden) met slechte prognostische factoren voor snel progressieve ziekte (bijv. anti-gecitrullineerd-eiwit-antilichamen [ACPA+], gemeten d.m.v. anti-CCP2 meting en/of RF+, gewrichtserosies bij baseline).

In onderzoek I werden patiënten gerandomiseerd naar abatacept 2 of 10 mg/kg of placebo gedurende 12 maanden. Patiënten in onderzoek II, III, IV en VI werden gerandomiseerd naar een vaste dosis overeenkomend met ongeveer 10 mg/kg abatacept of placebo gedurende 12 (onderzoeken II, IV en VI) of 6 maanden (onderzoek III). De dosis abatacept was 500 mg voor patiënten die minder wogen dan 60 kg, 750 mg voor patiënten die 60 tot 100 kg wogen en 1.000 mg voor patiënten die meer dan 100 kg wogen. In studie SC-I werd abatacept wekelijks subcutaan toegediend aan patiënten na een enkele oplaaddosis van intraveneus abatacept. Patiënten bleven hun gebruikelijke dosis MTX gebruiken vanaf de dag van randomisatie. Patiënten in onderzoek V werden gerandomiseerd naar deze zelfde vaste dosis abatacept of 3 mg/kg infliximab of placebo gedurende 6 maanden. Onderzoek V werd nog eens 6 extra maanden voortgezet met alleen de abatacept- en infliximab-armen.

De onderzoeken I, II, III, IV, V, VI, SC-I, SC-II en SC-III evalueerden respectievelijk 339, 638, 389, 1.441, 431, 509, 1.371, 646 en 351 volwassen patiënten.

Klinische respons

ACR-respons
Het percentage met abatacept behandelde patiënten die een ACR 20-, 50- en 70-respons bereiken in onderzoek II (patiënten met een ontoereikende respons op methotrexaat), onderzoek III (patiënten met een ontoereikende respons op een TNF-remmer), onderzoek VI (methotrexaatnaïeve patiënten) en studie SC-I (subcutaan abatacept) wordt getoond in tabel 2.

Bij met abatacept behandelde patiënten in de onderzoeken II en III, werd een statistisch significante verbetering van de ACR 20-respons versus placebo waargenomen (dag 15) na toediening van de eerste dosis, en deze verbetering bleef significant gedurende deze onderzoeken. In onderzoek VI werd een statistisch significante verbetering gezien in de ACR 20-respons op dag 29 bij patiënten behandeld met abatacept plus methotrexaat ten opzichte van de met methotrexaat plus placebo behandelde patiënten. De respons bleef gehandhaafd tijdens de gehele duur van het onderzoek. In onderzoek II werd na 12 maanden een ACR 20-respons bereikt bij 43% van de patiënten die bij 6 maanden nog geen ACR 20-respons hadden bereikt.

In studie SC-I was subcutaan (s.c.) abatacept non-inferieur aan intraveneuze (i.v.) infusies van abatacept voor wat betreft ACR 20-responsen na 6 maanden behandelen. Patiënten die behandeld waren met abatacept subcutaan bereikten ook vergelijkbare ACR 50- en 70- responsen als patiënten die gedurende 6 maanden met intraveneus abatacept behandeld waren.

Er werd geen verschil in klinische respons waargenomen tussen subcutaan en intraveneus abatacept in de 3 gewichtsklassen. In studie SC-I, was het responspercentage voor ACR 20 op dag 169 voor subcutaan en intraveneus toegediend abatacept respectievelijk 78,3% (472/603 s.c.) en 76,0% (456/600 i.v.) bij patiënten < 65 jaar, versus 61,1% (55/90 s.c.) en 74,4% (58/78 i.v.) voor patiënten ≥ 65 jaar.

Tabel 2: Klinische responsen in gecontroleerde onderzoeken

	Percentage patiënten							
	Intraveneuze toediening						**Subcutane toediening**	
	MTX-naïef		**Ontoereikende respons op MTX**		**Ontoereikende respons op TNF-remmer**		**Ontoereikende respons op MTX**	
	Onderzoek VI		**Onderzoek II**		**Onderzoek III**		**Studie SC-I**	
Mate van Respons	Abatacept[a] +MTX n = 256	Placebo +MTX n = 253	Abatacept[a] +MTX n = 424	Placebo +MTX n = 214	Abatacept[a] +DMARD's[b] n = 256	Placebo +DMARD's[b] n = 133	Abatacept[f] SC +MTX n = 693	Abatacept[f] IV +MTX n = 678
ACR 20								
Dag 15	24%	18%	23%*	14%	18%**	5%	25%	25%
Maand 3	64%††	53%	62%***	37%	46%***	18%	68%	69%
Maand 6	75%†	62%	68%***	40%	50%***	20%	76%§	76%
Maand 12	76%‡	62%	73%***	40%	n.v.t.[d]	n.v.t.[d]	n.v.t.	n.v.t.
ACR 50								
Maand 3	40%‡	23%	32%***	8%	18%**	6%	33%	39%
Maand 6	53%‡	38%	40%***	17%	20%***	4%	52%	50%
Maand 12	57%‡	42%	48%***	18%	n.v.t.[d]	n.v.t.[d]	n.v.t.	n.v.t.
ACR 70								
Maand 3	19%†	10%	13%***	3%	6%††	1%	13%	16%
Maand 6	32%†	20%	20%***	7%	10%**	2%	26%	25%
Maand 12	43%‡	27%	29%***	6%	n.v.t.[d]	n.v.t.[d]	n.v.t.	n.v.t.
Belangrijke klinische respons[c]	27%‡	12%	14%***	2%	n.v.t.[d]	n.v.t.[d]	n.v.t.	n.v.t.
DAS28-CRP remissie[e]								
Maand 6	28%‡	15%	n.v.t.	n.v.t.	n.v.t.	n.v.t.	24%§§	25%
Maand 12	41%‡	23%	n.v.t.	n.v.t.	n.v.t.	n.v.t.	n.v.t.	n.v.t.

* 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
§ 95% CI: −4,2, 4.8 (gebaseerd op vooraf gespecificeerde marge voor non-inferioriteit van −7.5%)
§§ITT gegevens zijn weergegeven in tabel
[a] Vaste dosis bij benadering 10 mg/kg (zie rubriek 4.2).
[b] Gelijktijdig gebruik van DMARD's waaronder een of meer van de volgende: methotrexaat, chloroquine/hydroxychloroquine, sulfasalazine, leflunomide, azathioprine, goud en anakinra.
[c] Belangrijke klinische respons wordt gedefinieerd als het bereiken van een ACR 70 respons voor een aaneengesloten periode van 6 maanden.
[d] Na 6 maanden werd de patiënten de gelegenheid geboden om aan een open-label onderzoek mee te doen.
[e] DAS28-CRP remissie is gedefinieerd als een DAS28-CRP score < 2,6
[f] Per protocolgegevens zijn weergegeven in de tabel. Voor ITT; n = 736 voor subcutaan (s.c.) abatacept en 721 voor intraveneus (i.v.) abatacept.

In de open-label verlenging van de onderzoeken I, II, III, VI en SC-I werden duurzame en aanhoudende ACR 20-, 50- en 70-responsen waargenomen na respectievelijk 7, 5, 5, 2 en 5 jaren behandeling met abatacept. In onderzoek I werden de ACR-responsen beoordeeld na 7 jaar bij 43 patiënten van wie 72% een ACR 20-respons, 58% een ACR 50-respons en 44% een ACR 70-respons had. In onderzoek II, werden de ACR-responsen beoordeeld na 5 jaar bij 270 patiënten van wie 84% een ACR 20-respons, 61% een ACR 50 respons en 40% een ACR 70-respons had. In onderzoek III werden de ACR responsen beoordeeld na 5 jaar bij 91 patiënten van wie 74% een ACR 20-respons, 51% een ACR 50-respons en 23% een ACR 70-respons had. In onderzoek VI werden de ACR responsen beoordeeld na 2 jaar bij 232 patiënten van wie 85% een ACR 20-respons, 74% een ACR 50-respons en 54% een ACR 70-respons had. In onderzoek SC-I werden de ACR-responsen beoordeeld na 5 jaar met 85% (356/421) ACR-20 responsen, 66% (277/423) ACR-responsen, en 45% (191/425) ACR-70 responsen.

Met abatacept werden grotere verbeteringen gezien dan met placebo voor andere parameters van de activiteit van de reumatoïde artritis die niet vallen onder de ACR-responscriteria, zoals ochtendstijfheid.

DAS28-respons
Ziekteactiviteit werd ook beoordeeld aan de hand van de Disease Activity Score 28. Er was een significante verbetering van DAS in de onderzoeken II, III, V en VI vergeleken met placebo of comparator.

In onderzoek VI, met uitsluitend volwassenen, bereikte een significant groter deel van de patiënten behandeld met abatacept en methotrexaat (41%) een DAS28 (CRP)-gedefinieerde remissie (score < 2,6) dan de groep behandeld met methotrexaat en placebo (23%) na 1 jaar. De respons bij jaar 1 in de abataceptgroep werd gehandhaafd tot en met jaar 2.

Onderzoek V: abatacept of infliximab versus placebo
Een gerandomiseerd, dubbelblind onderzoek werd uitgevoerd om de veiligheid en de werkzaamheid van abatacept of infliximab ten opzichte van placebo te beoordelen bij patiënten met een ontoereikende respons op methotrexaat (onderzoek V). De primaire uitkomst was de gemiddelde verandering in ziekteactiviteit bij met abatacept behandelde patiënten in vergelijking met patiënten behandeld met placebo na 6 maanden met een daaropvolgende dubbelblinde beoordeling van de veiligheid en werkzaamheid van abatacept en infliximab na 12 maanden. Na 6 maanden werd in het placebogecontroleerde gedeelte van het onderzoek met abatacept en met infliximab een grotere verbetering (p < 0,001) in DAS28 waargenomen dan met placebo; de resultaten tussen de abatacept- en infliximabgroep waren vergelijkbaar. De ACR-responsen in onderzoek V kwamen overeen met de DAS28-score. Een verdere verbetering werd gezien na 12 maanden met abatacept. Na 6 maanden was de incidentie van infecties als bijwerking 48,1% (75), 52,1% (86) en 51,8% (57) en de incidentie van ernstige infecties als bijwerking was 1,3% (2), 4,2% (7) en 2,7% (3) voor respectievelijk de groep met abatacept, met infliximab en met placebo. Na 12 maanden was de incidentie van infecties als bijwerking 59,6% (93), 68,5% (113) en de incidentie van ernstige infecties als bijwerking was 1,9% (3) en 8,5% (14) voor respectievelijk de groep met abatacept en met infliximab. De open-label periode van het onderzoek leverde een beoordeling op van het vermogen van abatacept om de werkzaamheid te handhaven bij patiënten die oorspronkelijk waren gerandomiseerd naar abatacept. Daarnaast kon de effectiviteitsrespons worden beoordeeld van patiënten die waren overgezet op abatacept na behandeling met infliximab. De afname ten opzichte van baseline van de gemiddelde DAS28-score na 365 dagen (-3,06) werd gehandhaafd tot en met 729 (-3,34) bij de patiënten die doorbehandeld werden met abatacept. Bij de patiënten die gestart waren met infliximab en daarna waren overgezet op abatacept, was de afname ten opzichte van baseline van de gemiddelde DAS28-score 3,29 na 729 dagen en 2,48 na 365 dagen.

Onderzoek SC-II: abatacept versus adalimumab
Een gerandomiseerd, eenzijdig (onderzoeker)-geblindeerd, non-inferioriteitsonderzoek werd uitgevoerd om de veiligheid en werkzaamheid te onderzoeken van wekelijks subcutaan (s.c) toegediende abatacept zonder een abatacept intraveneuze (i.v.) oplaaddosis versus om de week subcutane toediening van adalimumab, beiden met MTX als achtergrondbehandeling, bij patiënten met een onvoldoende respons op methotrexaat (Onderzoek SC-II): Het primaire eindpunt liet non-inferioriteit zien (vooraf gedefinieerde marge van 12%) van ACR 20 respons na 12 maanden behandeling, 64,8% (206/318) voor de s.c. abatacept groep en 63,4% (208/328) voor de s.c adalimumab groep. Het behandelingsverschil was 1,8% [95% betrouwbaarheidsinterval (BI): -5,9, 9,2], met vergelijkbare responsen gedurende de periode van 24 maanden. De respectievelijke waarden voor ACR 20 na 24 maanden waren 59,7% (190/318) voor de s.c. abatacept-groep en 60,1% (197/238) voor de s.c. adalimumab-groep. De respectievelijke waarden voor ACR 50 en ACR 70 bij 12 maanden en 24 maanden waren consistent en vergelijkbaar voor abatacept en adalimumab. De gecorrigeerde gemiddelde veranderingen (standard error, SE) ten opzichte van beginpunt in DAS28-CRP waren respectievelijk -2,35 (SE 0,08) [95% BI: -2,51, -2,19) en -2,33 (SE 0,08) [95% BI: -2,50, -2,17] in de S.C. abatacept-groep en de adalimumab-groep na 24 maanden, met vergelijkbare veranderingen in de loop van de tijd. Na 24 maanden, had 50,6% (127/251) [95% BI: 44,4, 56,8] van de patiënten in de abatacept-groep en 53,3% (130/224) [95% BI: 47,0, 59,5] van de patiënten in de adalimumab-groep DAS 28< 2,6 bereikt. Verbetering t.o.v. uitgangswaarde zoals gemeten door middel van HAQ-DI na 24 maanden en na verloop van tijd was ook vergelijkbaar tussen s.c. abatacept en s.c. adalimumab.

Beoordelingen van veiligheid en structurele schade werden uitgevoerd na 1 en 2 jaar. Het algemene veiligheidsprofiel met betrekking tot bijwerkingen was vergelijkbaar tussen de twee groepen gedurende de periode van 24 maanden. Na 24 maanden werden bijwerkingen gemeld bij 41,5% (132/318) en 50% (164/328) van de met abatacept en adalimumab behandelde patiënten. Ernstige bijwerkingen werden gemeld bij respectievelijk 3,5% (11/318) en 6,1% (20/328) van de groepen. Na 24 maanden was 20,8% (66/318) van de patiënten op abatacept en 25,3% (83/328) van de patiënten op adalimumab gestopt.

In SC-II werden ernstige infecties gemeld bij 3,8% (12/318) van de patiënten die werden behandeld met wekelijks subcutaan toegediende abatacept, geen daarvan heeft geleid tot staken, en bij 5,8% (19/328) van de patiënten die waren behandeld met om de week subcutaan toegediende adalimumab, wat heeft geleid tot staken van de behandeling in 9 gevallen in de periode van 24 maanden.

De frequentie van lokale injectieplaatsreacties was respectievelijk 3,8% (12/318) en 9,1% (30/328) na 12 maanden (p=0,006) en 4,1% (13/318) en 10,4% (34/328) na 24 maanden voor abatacept s.c. en adalimumab s.c. Gedurende de studieperiode van 2 jaar hebben respectievelijk 3,8% (12/318) en 1,5% (5/328) van de patiënten die met subcutaan toegediende abatacept en subcutaan toegediende adalimumab waren behandeld auto-immuunaandoeningen gemeld die mild tot matig in ernst waren (bijv. psoriasis, fenomeen van Raynaud, erythema nodosum).

Studie SC-III: Inductie van remissie bij methotrexaat-naïeve RA-patiënten
Dit was een gerandomiseerd en dubbelblind onderzoek waarin abatacept s.c. in combinatie met methotrexaat (abatacept + MTX), abatacept s.c. monotherapie, of methotrexaat monotherapie (MTX-groep) werden onderzocht op inductie van remissie na 12 maanden van behandeling, en op behoud van geneesmiddelvrije remissie na volledig staken van medicatie bij MTX-naïeve volwassen patiënten met hoog actieve vroege reumatoïde artritis met slechte prognostische factoren. Volledig staken van medicatie leidde tot verlies van remissie (terug naar ziekte-activiteit) in alle drie de behandelarmen (abatacept met methotrexaat, abatacept of methotrexaat alleen) bij een meerderheid van patiënten (Tabel 3).

Tabel 3: Remissiepercentages aan het einde van de behandeling met geneesmiddelen en na de fase van staken van de behandeling in onderzoek SC-III

Aantal patiënten	Abatacept s.c.+ MTX n = 119	MTX n = 116	Abatacept s.c. n = 116
Deel van gerandomiseerde patiënten met remissie-inductie na 12 maanden van behandeling			
DAS28-remissie[a]	60,9%	45,2%	42,5%
Odds Ratio (95%-BI) vs. MTX	2,01 (1,18, 3,43)	n.v.t.	0,92 (0,55, 1,57)
p-waarde	0,010	n.v.t.	n.v.t.
SDAI klinische remissie[b]	42,0%	25,0%	29,3%
Schatting van het verschil (95%-BI) vs. MTX	17,02 (4,30, 29,73)	n.v.t.	4,31 (-7,98, 16,61)
Boolean klinische remissie	37,0%	22,4%	26,7%
Schatting van verschil (95%-BI) vs. MTX	14,56 (2,19, 26,94)	n.v.t.	4,31 (-7,62, 16,24)
Deel van gerandomiseerde patiënten in remissie na 12 maanden en na 18 maanden (6 maanden van volledig staken van medicatie)			
DAS28-remissie [a]	14,8%	7,8%	12,4%
Odds Ratio (95%-BI) vs. MTX	2,51 (1,02, 6,18)	n.v.t.	2,04 (0,81, 5,14)
p-waarde	0,045	n.v.t.	n.v.t.

[a] DAS28-gedefiniëerde remissie (DAS28-CRP <2,6)
[b] SDAI criterium (SDAI ≤ 3,3)

In SC-III waren de veiligheidsprofielen van de drie behandelgroepen (abatacept + MTX, abatacept monotherapie, MTX-groep) over het algemeen gelijk. Tijdens de behandelperiode van 12 maanden werden bijwerkingen gemeld bij respectievelijk 44,5% (53/119), 41,4% (48/116) en 44,0% (51/116) en ernstige bijwerkingen bij 2,5% (3/119), 2,6% (3/116) en 0,9% (1/116) van de patiënten die behandeld werden in de drie behandelgroepen. Ernstige infecties werden gemeld bij 0,8% (1/119), 3,4% (4/116) en 0% (0/116) van de patiënten.

Radiologische respons

Structurele gewrichtsschade werd radiologisch beoordeeld gedurende een periode van twee jaar in de onderzoeken II, VI en SC-II. De resultaten werden gemeten door gebruik te maken van de Genant-modified total Sharp score (TSS) en zijn onderdelen, de erosiescore en joint space narrowing (JSN)-score.

In onderzoek II was de mediane baseline-TSS 31,7 bij met abatacept behandelde patiënten en 33,4 bij placebobehandelde patiënten. Abatacept/methotrexaat remde de progressie van structurele beschadiging af in vergelijking met placebo/methotrexaat na 12 maanden van behandeling zoals getoond in de Tabel 4. De progressiesnelheid van structurele beschadiging in jaar 2 was significant lager dan in jaar 1 voor patiënten die waren gerandomiseerd naar abatacept ($p < 0,0001$). Patiënten die na 1 jaar dubbelblinde behandeling startten met de langdurige verlenging, kregen allemaal abatacept waarbij de radiologische progressie werd onderzocht tot en met jaar 5. De gegevens werden geanalyseerd in een as-treated-analyse waarbij gebruikgemaakt werd van de gemiddelde verandering in de totaalscore ten opzichte van het vorige jaarlijkse bezoek. De gemiddelde verandering voor patiënten die oorspronkelijk gerandomiseerd waren naar abatacept plus methotrexaat en placebo plus methotrexaat was respectievelijk 0,41 en 0,74 van jaar 1 tot jaar 2 (n = 290, 130), 0,37 en 0,68 van jaar 2 tot jaar 3 (n = 293, 130), 0,34 en 0,43 van jaar 3 tot jaar 4 (n = 290, 128) en 0,26 en 0,29 (n = 233, 114) van jaar 4 tot jaar 5.

Tabel 4: Gemiddelde radiologische veranderingen gedurende 12 maanden in onderzoek II

Parameter	Abatacept/MTX n = 391	Placebo/MTX n = 195	p-waarde[a]
Totale Sharp-score	1,21	2,32	0,012
Erosiescore	0,63	1,14	0,029
JSN-score	0,58	1,18	0,009

[a] Gebaseerd op niet-parametrische analyse.

In onderzoek VI was de gemiddelde verandering in TSS na 12 maanden significant lager bij patiënten die behandeld waren met abatacept plus methotrexaat in vergelijking met patiënten die behandeld waren met methotrexaat plus placebo. 61% (148/242) van de patiënten behandeld met abatacept plus methotrexaat en 53% (128/242) van de patiënten behandeld met methotrexaat plus placebo hadden geen progressie (TTS ≤ 0) na 12 maanden. De progressie van structurele schade was lager bij patiënten die continu abatacept plus methotrexaat kregen (gedurende 24 maanden) vergeleken met patiënten die oorspronkelijk alleen methotrexaat plus placebo kregen (gedurende 12 maanden) en daarna werden overgezet op abatacept plus methotrexaat voor de volgende 12 maanden. Van de patiënten die deelnamen aan de 12 maanden durende open-labelperiode vertoonde 59% (125/213) die continu abatacept plus methotrexaat hadden gekregen en 48% (92/192) van degenen die oorspronkelijk methotrexaat hadden gekregen en daarna waren overgezet op abatacept geen progressie.

In onderzoek SC-II werd de structurele gewrichtsschade radiologisch beoordeeld en uitgedrukt als een verandering t.o.v. de uitgangswaarde in de van der Heijde-modified Total Sharp Score (mTSS) en de onderdelen daarvan. Eenzelfde remming werd gezien bij beide behandelarmen tot 24 maanden (mTSS (gemiddelde ± standaarddeviatie [SD] = 0,89 ± 4,13 vs. 1,13 ± 8,66, erosiescore (0,41 ± 2,57 vs. 0,41 ± 5,04) en JNS-score (0,48 ± 2,18 vs. 0,72 ± 3,81)) voor

respectievelijk de abatacept- (n = 257) en adalimumab- (n = 260) groepen.

In onderzoek SC-III werd structurele gewrichtsschade beoordeeld d.m.v. MRI. De abatacept + MTX-groep had minder progressie in structurele schade vergeleken met de MTX-groep zoals weergegeven in gemiddeld verschil in behandeling van de abatacept + MTX-groep vs. de MTX-groep (Tabel 5).

Tabel 5: Structurele en ontstekings-MRI-beoordeling in onderzoek SC-III

Gemiddeld behandelverschil tussen abatacept s.c.+MTX vs. MTX na 12 maanden (95%- BI)*	
MRI erosie-score	-1,22 (-2,20, -0,25)
MRI osteïtis/botoedeem-score	-1,43 (-2,68, -0,18)
MRI synovitis-score	-1,60 (-2,42, -0,78)

* n = 119 voor abatacept s.c. + MTX; n = 116 voor MTX

Respons in fysieke functie

Verbetering van de fysieke functie werd bepaald middels de Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI) in de onderzoeken II, III, IV, V en VI en de gemodificeerde HAQ-DI in onderzoek I. In onderzoek SC-I was de verbetering gemeten vanaf baseline, aan de hand van de HAQ-DI bij 6 maanden en in de loop van de tijd, gelijk tussen subcutane en intraveneuze toediening. De resultaten van de onderzoeken II, III en VI worden weergegeven in Tabel 6.

Tabel 6: Verbetering van fysieke functie in placebogecontroleerd onderzoek

	Methotrexaatnaïef		**Ontoereikende respons op methotrexaat**		**Ontoereikende respons op TNF-remmer**	
	Onderzoek VI		**Onderzoek II**		**Onderzoek III**	
HAQ[c] Disability Index	Abatacept[a] +MTX	Placebo +MTX	Abatacept[a] +MTX	Placebo +MTX	Abatacept[a] +DMARD's[b]	Placebo +DMARD's[b]
Baseline (gemiddelde)	1,7 (n = 254)	1,7 (n = 251)	1,69 (n = 422)	1,69 (n = 212)	1,83 (n = 249)	1,82 (n = 130)
Gemiddelde verbetering ten opzichte van Baseline						
Maand 6	0,85 (n = 250)	0,68 (n = 249)	0,59*** (n = 420)	0,40 (n = 211)	0,45*** (n = 249)	0,11 (n = 130)
Maand 12	0,96 (n = 254)	0,76 (n = 251)	0,66*** (n = 422)	0,37 (n = 212)	n.v.t.[e]	n.v.t.[e]
Aantal patiënten met een klinisch relevante verbetering[d]						
Maand 6	72%†	63%	61%***	45%	47%***	23%
Maand 12	72%†	62%	64%***	39%	n.v.t.[e]	n.v.t.[e]

*** p < 0,001, abatacept vs. placebo.
† p < 0,05, abatacept plus MTX vs MTX plus placebo
[a] Vaste dosis bij benadering 10 mg/kg (zie rubriek 4.2).
[b] Gelijktijdig gebruik van DMARD's waaronder een of meer van de volgende: methotrexaat, chloroquine/hydroxychloroquine, sulfasalazine, leflunomide, azathioprine, goud en anakinra.
[c] Health Assessment Questionnaire; 0 = beste, 3 = slechtste; 20 vragen; 8 categorieën: aankleden en verzorgen van uiterlijk, opstaan, eten, lopen, hygiëne, reikwijdte, grip en activiteiten.
[d] Reductie in HAQ-DI van ≥ 0,3 eenheden ten opzichte van baseline.
[e] Na 6 maanden hadden patiënten de mogelijkheid om mee te doen met een open-label onderzoek.

Tijdens onderzoek II behield 88% van de patiënten met een klinisch relevante verbetering bij maand 12 de verbetering tot maand 18 en 85% behield de respons tot maand 24. Gedurende de open-label perioden van de onderzoeken I, II, III en VI is de verbetering van fysieke functie behouden gedurende respectievelijk 7, 5, 5 en 2 jaren.

In onderzoek SC-III was het percentage deelnemers met een HAQ-respons als maat voor klinisch betekenisvolle verbetering in fysieke functie (reductie vanaf

baseline in HAQ-D1-score van ≥ 0,3) hoger voor de abatacept+MTX-groep vs. de MTX-groep op maand 12 (respectievelijk 65,5% vs 44,0%; behandelverschil vs. MTX-groep van 21,6% [95%-BI: 8,3, 34,9]).

Gezondheidsgerelateerde uitkomsten en kwaliteit van leven

Gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven werd beoordeeld op basis van de SF-36-vragenlijst bij 6 maanden in onderzoek I, II en III en bij 12 maanden in onderzoek I en II. Tijdens deze onderzoeken werd een klinisch en statistisch significante verbetering waargenomen in de abataceptgroep ten opzichte van de placebogroep voor alle 8 domeinen van de SF-36 (4 fysieke domeinen: fysieke functie, algemene fysieke toestand, lichaamspijn, algemene gezondheid; en 4 mentale domeinen: vitaliteit, sociaal functioneren, emotioneel, geestelijke gezondheid), evenals de Physical Component Summary (PCS) en de Mental Component Summary (MCS). In onderzoek VI werd een verbetering waargenomen bij 12 maanden in de groep behandeld met abatacept plus methotrexaat in vergelijking met de groep behandeld met methotrexaat plus placebo in zowel de PCS als de MCS en deze bleef gehandhaafd gedurende 2 jaar.

Onderzoek VII: Veiligheid van abatacept bij patiënten met of zonder 'wash-out' van eerdere behandeling met een TNF-remmer

Er werd een open-label onderzoek uitgevoerd met intraveneus abatacept op een achtergrond van niet-biologische DMARD's bij patiënten met actieve RA die een ontoereikende respons hadden op eerdere behandeling met een TNF-remmer ('wash-out' minimaal 2 maanden; n = 449) of op huidige behandeling met een TNF-remmer (zonder 'wash-out' periode; n = 597) (onderzoek VII). De primaire uitkomst, de incidentie van AE's, SAE's en discontinuering vanwege AE's gedurende 6 maanden behandeling, was vergelijkbaar tussen de al eerder met TNF-remmers behandelde groep en de huidige met TNF-remmers behandelde groep. Hetzelfde geldt ook voor de frequentie van ernstige infecties.

Onderzoek SC-I: Voorgevulde pen substudie

Patiënten in de substudie (n = 117) van de open-label extensie van onderzoek SC-I kregen 125 mg subcutane abatacept wekelijks toegediend via de voorgevulde injectiespuit gedurende minstens 4 maanden en werden daarna overgezet en kregen 125 mg subcutane abatacept wekelijks toegediend via de voorgevulde pen gedurende 12 weken. Het aangepaste geometrische gemiddelde van abatacept bij de steady state dalconcentratie (Cminss) was 25,3 µg/ml voor de subcutane voorgevulde pen en 27,8 µg/ml voor de subcutane voorgevulde spuit met een ratio van 0,91 [90% BI: 0,83, 1,00]. Tijdens de 12 weken waarin de voorgevulde pen werd gebruikt in de substudie waren er geen gevallen van overlijden of gerelateerde ernstige bijwerkingen (SAE's). Drie patiënten hadden SAE's (postoperatieve wondinfectie, H1N1 griep en myocardiale ischemie, elk bij 1 patiënt) en deze werden niet beschouwd als gerelateerd aan het onderzoeksmiddel. De behandeling werd in totaal zes keer gestaakt tijdens deze periode, waarvan slechts één als gevolg van een bijwerking (de SAE van postoperatieve wondinfectie). Twee patiënten (2/117, 1,7%) die de subcutane voorgevulde spuit gebruikten, hadden last van lokale injectieplaatsreacties.

Klinische werkzaamheid en veiligheid bij volwassenen met artritis psoriatica

De werkzaamheid en veiligheid van abatacept werden beoordeeld in twee gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde onderzoeken (Studies PsA-I en PsA-II) bij volwassen patiënten in de leeftijd van 18 jaar en ouder. De patiënten hadden actieve PsA (≥ 3 gezwollen gewrichten en ≥ 3 gevoelige gewrichten) ondanks eerdere behandeling met DMARD-therapie en hadden één kwalificerende psoriatische huidlaesie met een diameter van ten minste 2 cm.

In studie PsA-I ontvingen 170 patiënten dubbelblind placebo of intraveneus (IV) abatacept op dag 1, 15, 29 en vervolgens elke 28 dagen gedurende 24 weken, gevolgd door open-label intraveneus abatacept 10 mg/kg elke 28 dagen. De patiënten werden gerandomiseerd om placebo of abatacept 3 mg/kg, 10 mg/kg, of twee doses van 30 mg/kg gevolgd door 10 mg/kg, zonder escape, gedurende 24 weken te ontvangen, gevolgd door maandelijks open-label intraveneus abatacept 10 mg/kg. De patiënten mochten tijdens het onderzoek stabiele doses van gelijktijdig methotrexaat, laag gedoseerde corticosteroïden (equivalent aan ≤ 10 mg prednison) en/of NSAID's ontvangen.

In studie PsA-II werden 424 patiënten 1:1 gerandomiseerd om dubbelblind wekelijkse doses subcutane placebo of abatacept 125 mg zonder oplaaddosis gedurende 24 weken te ontvangen gevolgd door wekelijks open-label abatacept 125 mg subcutaan. Patiënten mochten tijdens het onderzoek stabiele doses van gelijktijdig methotrexaat, sulfasalazine, leflunomide, hydroxychloroquine, laag gedoseerde corticosteroïden (equivalent aan ≤ 10 mg prednison) en/of NSAID's ontvangen. Patiënten die in Week 16 niet minstens 20% verbetering ten opzichte van baseline hadden bereikt in het aantal gezwollen en gevoelige gewrichten werden overgezet naar wekelijks open-label abatacept 125 mg subcutaan.

Het primaire eindpunt voor zowel PsA-I als PsA-II was het percentage van patiënten dat ACR 20-respons op Week 24 (dag 169) bereikte.

Klinische respons

Klachten en verschijnselen
Het percentage patiënten dat ACR 20-, 50- of 70-responsen bereikte bij de aanbevolen abataceptdosis in Studies PsA-I (10 mg/kg intraveneus) en PsA-II (125 mg subcutaan) worden hieronder getoond in Tabel 7.

Tabel 7: Percentage patiënten met ACR-responsen op week 24 in Studies PsA-I en PsA-II

	PsA-I[a]			**PsA-II[b,c]**		
	Abatacept 10 mg/kg IV n = 40	**Placebo n = 42**	**Schatting van verschil (95% CI)**	**Abatacept 125 mg SC n = 213**	**Placebo n = 211**	**Schatting van verschil (95% CI)**
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-waarden niet beoordeeld voor ACR 50 en ACR 70.
[a] 37% van de patiënten was eerder behandeld met een TNF-remmer.
[b] 61% van de patiënten was eerder behandeld met een TNF-remmer.
[c] Patiënten die minder dan 20% verbetering hadden van het aantal gevoelige of gezwollen gewrichten op Week 16 hadden ontsnappingscriteria en werden beschouwd als non-responders.

Een significant hoger percentage patiënten bereikte een ACR 20-respons na behandeling met abatacept 10 mg/kg intraveneus in PsA-I of 125 mg subcutaan in PsA-II in vergelijking tot placebo op Week 24 in de totale studiepopulaties. In beide studies werden hogere ACR 20-responsen waargenomen met abatacept vs

placebo, ongeacht de voorafgaande TNF-remmerbehandeling. In de kleinere studie PsA-I waren de ACR 20-responsen met abatacept 10 mg/kg intraveneus vs placebo bij patiënten die nog niet eerder behandeld waren met een TNF-remmer respectievelijk 55,6% vs 20,0% en bij patiënten die al eerder behandeld waren met een TNF-remmer respectievelijk 30,8% vs 16,7%. In studie PsA-II waren de ACR 20-responsen met abatacept 125 mg subcutaan vs placebo bij patiënten die nog niet eerder behandeld waren met een TNF-remmer respectievelijk 44,0% vs 22,2% (21,9 [8,3, 35,6], schatting van verschil [95% CI]) en bij patiënten die al eerder behandeld waren met een TNF-remmer respectievelijk 36,4% vs 22,3% (14,0 [3,3, 24,8], schatting van verschil [95% CI]).

In studie PsA-II werden hogere ACR 20-responsen gezien bij abatacept 125 mg subcutaan vs. placebo ongeacht de gelijktijdige niet-biologische DMARD-behandeling. De ACR 20-responsen met abatacept 125 mg subcutaan vs placebo bij patiënten die geen niet-biologische DMARD's gebruikten waren respectievelijk 27,3% vs 12,1% (15,15 [1,83, 28,47], schatting van verschil [95% CI]) en bij patiënten die wel niet-biologische DMARD's gebruikten waren respectievelijk 44,9% vs 26,9% (18,00 [7,20, 28,81], schatting van verschil [95% CI]). In studies PsA-I en PsA-II werden klinische responsen gehandhaafd of bleven verbeteren tot aan één jaar.

Structurele respons

In studie PsA-II was het percentage patiënten zonder radiologisch aantoonbare ziekteprogressie (≤ 0 verschil ten opzichte van baseline) in totaal PsA-gemodificeerde SHS op röntgenfoto's op Week 24 groter met abatacept 125 mg subcutaan (42,7%) dan placebo (32,7%) (10,0 [1,0, 19,1] schatting van verschil [95% CI]).

Respons in fysieke functie

In studie PsA-I was op Week 24 het percentage patiënten met ≥ 0,30 daling ten opzichte van baseline in de HAQ-DI-score 45,0% met intraveneus abatacept vs 19,0% met placebo (26,1 [6,8, 45,5], schatting van verschil [95% CI]). In studie PsA-II was het percentage patiënten met ten minste ≥ 0,35 daling ten opzichte van baseline in de HAQ-DI 31,0% met abatacept vs. 23,7% met placebo (7,2 [-1,1, 15,6], schatting van verschil [95% CI]). In zowel de PsA-I als PsA-II studie werden met voortgezette abataceptbehandeling verbetering van HAQ-DI-scores gehandhaafd of verbeterd tot aan één jaar.

Tijdens de 24-weekse dubbelblinde periode werden bij de abataceptbehandeling geen significante veranderingen gezien in PASI-scores. Patiënten die de twee PsA-studies startten hadden lichte tot matige psoriasis met mediane PASI-scores van 8,6 in PsA-I en 4,5 in PsA-II. In studie PsA-I was het percentage patiënten dat PASI 50-respons bereikte 28,6% met abatacept vs. 14,3% met placebo (14,3 [-15,3, 43,9], schatting van verschil [95% CI]) en het percentage patiënten dat PASI 75-respons bereikte was 14,3% met abatacept vs. 4,8% met placebo (9,5 [-13,0, 32,0], schatting van verschil [95% CI]). In studie PsA-II was het percentage patiënten dat PASI 50-respons bereikte 26,7% met abatacept vs. 19,6% met placebo (7,3 [-2,2, 16,7], schatting van verschil [95% CI]) en het percentage patiënten dat PASI 75-respons bereikte was 16,4% met abatacept vs. 10,1% met placebo (6,4 [-1,3, 14,1], schatting van verschil [95% CI]).

Pediatrische patiënten

ORENCIA poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie en ORENCIA oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit zijn goedgekeurd voor pediatrische patiënten met pJIA. Zie hiervoor de SmPC's van ORENCIA poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie 250 mg en ORENCIA oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit 125 mg, 87,5 mg en 50 mg.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Volwassenen met reumatoïde artritis

De geometrische gemiddelde schatting (90% betrouwbaarheidsinterval) voor de biologische beschikbaarheid van abatacept na subcutane toediening vergeleken met intraveneuze toediening is 78,6% (64,7%, 95,6%). Het gemiddelde (bereik) voor C_{min} en C_{max}¬bij steady state waargenomen na 85 dagen behandelen was respectievelijk 32,5 µg/ml (6,6 tot 113,8 µg/ml) en 48,1 µg/ml (9,8 tot 132,4 µg/ml). Gemiddelde schattingen voor systemische klaring (0,28 ml/uur/kg), distributievolume (0,11 l/kg) en terminale halfwaardetijd (14,3 dagen) waren vergelijkbaar tussen subcutane en intraveneuze toediening.

Er werd een enkele studie uitgevoerd om het effect van abatacept als monotherapie op de immunogeniciteit te bepalen na subcutane toediening zonder intraveneuze oplaaddosis. Wanneer de intraveneuze oplaaddosis niet was toegediend, werd een gemiddelde dalconcentratie van 12,6 µg/ml bereikt na 2 weken toediening. De respons voor wat betreft werkzaamheid over langere tijd bleek in dit onderzoek consistent met studies waarbij wel een intraveneuze oplaaddosis werd gegeven, hoewel het effect van geen intraveneuze oplaaddosis op de aanvang van de werkzaamheid niet formeel is onderzocht.

Consistent met de intraveneuze gegevens, lieten populatiefarmacokinetische analyses voor subcutaan abatacept bij RA-patiënten zien dat er een trend was naar een hogere klaring van abatacept met toenemend lichaamsgewicht. Leeftijd en geslacht (na correctie voor lichaamsgewicht) hadden geen invloed op de fictieve klaring. Gelijktijdige toediening van methotrexaat, NSAID's, corticosteroïden en TNF-remmers bleek geen invloed op de fictieve klaring van abatacept te hebben.

Volwassenen met artritis psoriatica

In PsA-I werden patiënten gerandomiseerd om intraveneus placebo of abatacept 3 mg/kg (3/3 mg/kg), 10 mg/kg (10/10 mg/kg) of twee doses van 30 mg/kg gevolgd door 10 mg/kg (30/10 mg/kg) op dag 1, 15, 29 en vervolgens elke 28 dagen daarna te ontvangen. In deze studie waren de steady-state concentraties van abatacept dosisgerelateerd. Het geometrisch gemiddelde (CV%) C_{min} op dag 169 was 7,8 µg/ml (56,3%) voor de 3/3 mg/kg, 24,3 µg/ml (40,8%) voor 10/10 mg/kg en 26,6 µg/ml (39,0%) voor de 30/10 mg/kg behandelarmen.

In studie PsA-II waarbij wekelijkse subcutane toediening van abatacept 125 mg plaatsvond, werd steady-state van abatacept bereikt op dag 57 met het geometrische gemiddelde (CV%) C_{min} variërend van 22,3 (54,2%) tot 25,6 (47,7%) µg/ml op dag 57 tot 169, respectievelijk.

Overeenkomend met de resultaten die eerder bij RA-patiënten werden waargenomen, toonden populatiefarmacokinetische analyses van abatacept bij PsA-patiënten aan dat er een trend was richting hogere klaring (l/u) van abatacept bij toenemend lichaamsgewicht.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Er werd geen mutageniteit of clastogeniteit waargenomen tijdens een serie *in-vitro*-onderzoeken. In een carcinogeniteitsonderzoek bij muizen werd een toename in de incidentie van maligne lymfomen en borstkliertumoren (bij vrouwelijke dieren) waargenomen. De toegenomen incidentie van lymfomen en mammatumoren waargenomen bij muizen behandeld met abatacept zou mogelijk geassocieerd zijn geweest met verminderde controle van respectievelijk het muriene leukemievirus en muis-mammatumorvirus in aanwezigheid van langdurige immunomodulatie. In een eenjarige toxiciteitsonderzoek bij cynomolgusapen werd abatacept niet in verband gebracht met enige significante toxiciteit. Reversibele farmacologische effecten bestonden uit minimale voorbijgaande afnames in serum-IgG en minimale tot ernstige lymfoïde depletie van kiemcentra in de milt en/of lymfeknopen. Binnen het tijdsbestek van dit onderzoek waren er geen aanwijzingen voor lymfomen of preneoplastische morfologische veranderingen waargenomen, ondanks de aanwezigheid van een virus, lymfocryptovirus, waarvan bekend is dat het zulke laesies veroorzaakt bij apen waarvan het immuunsysteem onderdrukt is. De relevantie van deze bevindingen voor het klinische gebruik van abatacept is onbekend.

Bij ratten had abatacept geen ongewenste effecten op de mannelijke en vrouwelijke vruchtbaarheid. Embryo-foetale ontwikkelingsonderzoeken werden uitgevoerd met abatacept bij muizen, ratten en konijnen met doses van maximaal 20 tot 30 maal de humane dosis van 10 mg/kg en geen ongewenste effecten werden waargenomen bij de nakomelingen. Bij ratten en konijnen was de blootstelling aan abatacept tot 29 maal de humane blootstelling van 10 mg/kg gebaseerd op de AUC. Van abatacept is aangetoond dat het de placenta van ratten en konijnen passeert. In pre- en postnatale ontwikkelingsonderzoeken met abatacept bij ratten werden er geen ongewenste effecten waargenomen in de pups van de vrouwtjes die abatacept kregen in doses tot 45 mg/kg, overeenkomend met een blootstelling die 3 maal zo hoog was als met 10 mg/kg bij de mens gebaseerd op de AUC. Bij een dosis van 200 mg/kg overeenkomend met een 11-voudige humane blootstelling met 10 mg/kg gebaseerd op de AUC werden beperkte veranderingen in de immuunfunctie waargenomen (een 9-voudige toename in de gemiddelde T-cel-afhankelijke antilichaamrespons bij vrouwelijke pups en ontsteking van de schildklier bij 1 vrouwelijke pup van de 10 mannelijke en 10 vrouwelijke pups geëvalueerd bij deze dosis).

Niet-klinische onderzoeken relevant voor gebruik in de pediatrische populatie

Uit onderzoek bij ratten bleken deze bij blootstelling aan abatacept immuunsysteemafwijkingen te vertonen, waaronder een lage incidentie van infecties met de dood als gevolg (jonge ratten). Daarbij werden schildklierontsteking en pancreasontsteking vaak gezien bij zowel jonge als volwassen ratten die waren blootgesteld aan abatacept. Jonge ratten bleken gevoeliger te zijn voor lymfocytaire ontsteking van de schildklier. Onderzoeken bij volwassen muizen en apen vertoonden geen vergelijkbare resultaten. Het is mogelijk dat de verhoogde gevoeligheid voor opportunistische infecties waargenomen bij jonge ratten verband houdt met blootstelling aan abatacept vóór de ontwikkeling van de geheugenrespons. De relevantie van deze resultaten bij mensen is onbekend.

6 FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Sucrose
Poloxameer 188
Natriumdiwaterstoffosfaatmonohydraat.
Watervrij dinatriumfosfaat
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

In verband met het ontbreken van onderzoek naar verenigbaarheid, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C - 8°C). Niet in de vriezer bewaren.
Bewaren in oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Eén ml voorgevulde spuit (type 1-glas) in een voorgevulde pen. De spuit van type 1-glas heeft een gecoate stop en een vaste roestvrijstalen naald met een hard naaldomhulsel.

Verpakking van 4 voorgevulde pennen en meerstuksverpakking met 12 voorgevulde pennen (3 verpakkingen van 4).

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Het geneesmiddel is voor eenmalig gebruik. Nadat de voorgevulde pen uit de koelkast genomen is, dient de voorgevulde pen op kamertemperatuur te komen door 30 minuten te wachten voordat Orencia geïnjecteerd wordt. De pen mag niet geschud worden.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/07/389/011-012

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 21 mei 2007
Datum van laatste verlenging: 15 maart 2012

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

12 maart 2026

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau https://www.ema.europa.eu.