

**ANNEXE I**

**RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

## 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

ORENCIA 250 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon contient 250 mg d'abatacept.

Chaque mL contient 25 mg d'abatacept, après reconstitution.

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

### Excipient à effet notoire

sodium : 0,375 mmol (8,625 mg) par flacon.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour solution à diluer pour perfusion.

La poudre est un lyophilisat blanc à blanc cassé.

## 4. INFORMATIONS 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.

#### Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire

ORENCIA, en association avec le méthotrexate, est indiqué dans le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire (AJIp) active modérée à sévère chez les patients pédiatriques âgés de 6 ans et plus ayant présenté une réponse inadéquate à un traitement antérieur par DMARD.

ORENCIA peut être administré en monothérapie en cas d'intolérance au méthotrexate ou si le traitement par méthotrexate est inadapté.

## 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 ou de l'AJIp.

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

Doit être administré en perfusion intraveineuse de 30 minutes à la dose indiquée dans le tableau 1. Après la première perfusion, ORENCIA doit être administré aux semaines 2 et 4, et puis toutes les 4 semaines.

**Tableau 1 : Dose d'ORENCIA<sup>a</sup>**

| Poids du patient   | Dose     | Nombre de Flacons <sup>b</sup> |
|--------------------|----------|--------------------------------|
| < 60 kg            | 500 mg   | 2                              |
| ≥ 60 kg à ≤ 100 kg | 750 mg   | 3                              |
| > 100 kg           | 1 000 mg | 4                              |

<sup>a</sup> Environ 10 mg/kg.

<sup>b</sup> Chaque flacon contient 250 mg d'abatacept.

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

Doit être administré en perfusion intraveineuse de 30 minutes à la dose indiquée dans le Tableau 1. Après la première perfusion, ORENCIA doit être administré aux semaines 2 et 4, et puis toutes les 4 semaines.

#### Population pédiatrique

##### *Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire*

La dose recommandée chez les patients âgés de 6 à 17 ans ayant une arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire et pesant moins de 75 kg est de 10 mg/kg calculée en fonction du poids corporel lors de chaque administration. Les patients pédiatriques pesant 75 kg ou plus doivent recevoir une dose d'ORENCIA correspondant à celle de l'adulte, sans dépasser la dose maximale de 1 000 mg. ORENCIA doit être administré en perfusion intraveineuse de 30 minutes. Après la première perfusion, ORENCIA doit être administré aux semaines 2 et 4, et puis toutes les 4 semaines.

La tolérance et l'efficacité d'ORENCIA par voie intraveineuse chez les enfants de moins de 6 ans n'ont pas été étudiées ; par conséquent, l'utilisation d'ORENCIA par voie intraveineuse n'est pas recommandée chez les enfants de moins de 6 ans.

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).

### Populations spéciales

#### *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.

### Mode d'administration

Pour administration intraveineuse.

La solution diluée d'ORENCIA doit être administrée en totalité sur une période de 30 minutes en utilisant un set de perfusion et un filtre stérile, apyrogène, à faible liaison aux protéines (diamètre des pores de 0,2 à 1,2 µm). Pour les instructions concernant la reconstitution et la dilution du médicament avant administration, voir 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.

#### 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 influencer 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 immunosuppresseur 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.

Il est recommandé, pour les patients atteints d'arthrite juvénile idiopathique, que toutes les vaccinations soient à jour conformément aux recommandations vaccinales en vigueur, avant l'instauration du traitement par ORENCIA (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 lors d'essais cliniques contrôlés versus placebo. L'efficacité chez ces patients a été similaire à celle observée chez des patients plus jeunes. 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. 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 et l'enfant, 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).

## Mesure de la glycémie

Les médicaments administrés par voie parentérale contenant de maltose peuvent interférer avec la mesure de la glycémie sur des appareils utilisant des bandelettes contenant la glucose-déshydrogénase pyrroloquinoléine quinone (GDH PQQ). Les lecteurs de glycémie utilisant la GDH-PQQ peuvent réagir avec le maltose présent dans ORENCIA et donner de valeurs de glycémie faussement élevées le jour de la perfusion. On conseillera aux patients sous ORENCIA devant faire un test de glycémie d'envisager des méthodes ne réagissant pas avec le maltose, telles que celles utilisant la glucose-déshydrogénase nicotine adénine dinucléotide (GDH-NAD), la glucose oxydase ou la glucose-hexokinase.

## Patients sous régime pauvre en sel

Ce médicament contient 34,5 mg de sodium pour une dose maximale de 4 flacons (8,625 mg de sodium par flacon), ce qui équivaut à 1,7 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte.

## 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 tolérance 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 embryon-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 ( $\geq 5$  %) 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.

#### 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  $\geq 2$  % 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 2).

#### Liste des effets indésirables

Le tableau 2 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 ( $\geq 1/10$ ) ; fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ) ; peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$  à  $< 1/100$ ) ; rare

( $\geq 1/10\ 000$  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 2 : 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 inflammatoire pelvienne  |
| 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, alopecie, 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  |
|   | Peu fréquent | Etat grippal, prise de poids   |

#### 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 effets indésirables 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 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 de la peau 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, 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, 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.

#### *Réactions liées à la perfusion*

Les événements aigus liés à la perfusion (effets indésirables survenus dans l'heure suivant le début de la perfusion) dans les sept études intraveineuses poolées (pour les études II, III, IV et V voir rubrique 5.1) ont été plus fréquents chez les patients traités par l'abatacept que chez les patients traités par placebo (5,2 % pour l'abatacept, 3,7 % pour le placebo). Les événements les plus fréquemment rapportés avec l'abatacept (1 à 2 %) étaient des sensations vertigineuses.

Les événements aigus liés à la perfusion qui ont été rapportés chez > 0,1 % et ≤ 1 % de patients traités par l'abatacept comprenaient des symptômes cardio-pulmonaires tels que : hypotension, baisse de la pression artérielle, tachycardie, bronchospasme et dyspnée ; les autres symptômes incluaient myalgie, nausées, érythème, flush, urticaire, hypersensibilité, prurit, sensation de gorge serrée, oppression thoracique, frisson, extravasation au site de perfusion, douleur au site de perfusion, gonflement au site de perfusion, réaction à la perfusion et éruption cutanée. La plupart de ces réactions étaient légères à modérées.

La survenue d'anaphylaxie est restée rare pendant l'expérience en double-aveugle et la période cumulative. Les réactions d'hypersensibilité ont été rarement rapportées. D'autres réactions potentiellement associées à une hypersensibilité au médicament, telles qu'hypotension, urticaire et dyspnée, survenues dans les 24 heures suivant la perfusion d'ORENCIA, ont été peu fréquentes.

L'arrêt du traitement en raison d'une réaction aiguë liée à la perfusion est survenu chez 0,3 % des patients recevant l'abatacept et chez 0,1 % des patients traités par placebo.

### *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 la période cumulée ont été psoriasis, nodules rhumatoïdes et syndrome de Sjogren.

### *Immunogénicité*

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.

### *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.

### Population pédiatrique

L'abatacept a été étudié chez des patients atteints d'AJIp au cours de deux essais cliniques (étude SC sur l'AJIp et étude IV sur l'AJIp). L'étude SC sur l'AJIp incluait 46 patients au sein de la cohorte 2 à 5 ans et 173 patients au sein de la cohorte 6 à 17 ans. L'étude IV sur l'AJIp incluait 190 patients au sein de la cohorte 6 à 17 ans. Durant les 4 mois de la première période en ouvert, le profil de sécurité global de ces 409 patients atteints d'AJIp était similaire à celui observé dans la population atteinte de PR, avec les exceptions suivantes pour les patients atteints d'AJIp :

- Effets indésirables fréquents : fièvre
- Effets indésirables peu fréquents : hématurie, otites (moyennes et externes).

## Description des effets indésirables sélectionnés

### *Infections*

Les infections étaient les événements indésirables les plus fréquemment rapportés chez les patients atteints d'AJIp. La nature des infections a été comparable avec celle généralement observée dans les populations pédiatriques ambulatoires. Durant les 4 mois de la première période de traitement par administration intraveineuse et sous-cutanée d'abatacept à 409 patients atteints d'AJIp, les effets indésirables les plus fréquents étaient la rhinopharyngite (3,7 % des patients) et les infections des voies respiratoires supérieures (2,9 % des patients). Deux infections graves (varicelle et sepsis) ont été rapportées dans les 4 premiers mois de traitement par l'abatacept.

### *Réactions liées à la perfusion*

Parmi les 190 patients atteints d'AJIp traités par ORENCIA par voie intraveineuse, un patient (0,5 %) a arrêté le traitement suite à des réactions non consécutives à la perfusion, comprenant bronchospasme et urticaire. Au cours des Périodes A, B et C, des réactions aiguës à la perfusion sont respectivement apparues à une fréquence de 4 %, 2 % et 4 % et étaient comparables avec les types de réactions rapportés chez l'adulte.

### *Immunogénicité*

Les anticorps dirigés contre la molécule entière d'abatacept ou la portion CTLA-4 d'abatacept ont été dosés par le test ELISA chez des patients atteints d'AJIp suite à un traitement répété avec ORENCIA par voie intraveineuse. Le taux de séropositivité chez des patients recevant un traitement par abatacept a été de 0,5 % (1/189) pendant la Période A ; 13 % (7/54) pendant la Période B et 12,8 % (19/148) pendant la Période C. Chez les patients randomisés en Période B dans le groupe placebo (donc jusqu'à 6 mois sans traitement), le taux de séropositivité a été de 40,7 % (22/54). La présence d'anticorps anti-abatacept a été passagère et leur concentration faible. L'absence d'un traitement concomitant par méthotrexate (MTX) n'est pas apparue comme associée à un taux de séropositivité plus important chez les patients recevant du placebo en Période B. La présence d'anticorps n'a pas été associée à des effets indésirables ou à des réactions à la perfusion, ni à des modifications de l'efficacité ou des concentrations sériques d'abatacept. Parmi les 54 patients qui ont interrompu leur traitement par ORENCIA jusqu'à 6 mois pendant la période en double-aveugle, aucun n'a eu de réaction à la perfusion lors de la réintroduction d'ORENCIA.

### *Période d'extension à long terme*

Durant la période d'extension à long terme des études sur l'AJIp, (20 mois pour l'étude SC en cours sur l'AJIp et 5 ans pour l'étude IV sur l'AJIp), le profil de sécurité des patients souffrant d'AJIp, âgés de 6 à 17 ans, était comparable à celui observé chez les patients adultes. Un patient a été diagnostiqué avec une sclérose en plaques pendant la période d'extension de l'étude IV sur l'AJIp. Une infection, effet indésirable grave (abcès d'un membre), a été rapportée dans la cohorte âgée de 2 à 5 ans durant la période d'extension de 20 mois de l'étude SC sur l'AJIp.

Les données de sécurité à long terme dans la cohorte âgée de 2 à 5 ans atteints d'AJIp étaient limitées, mais les données existantes n'ont révélé aucun nouveau problème de sécurité au sein de cette population pédiatrique plus jeune. Durant la période cumulée de 24 mois de l'étude SC sur l'AJIp (période à court terme de 4 mois plus période d'extension de 20 mois), une fréquence plus élevée des infections a été rapportée dans la cohorte âgée de 2 à 5 ans (87,0 %) comparé à ce qui a été rapporté dans la cohorte 6 à 17 ans (68,2 %). Cela s'explique principalement par les infections des voies respiratoires supérieures non graves dans la cohorte âgée de 2 à 5 ans.

## 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 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 (2<sup>ème</sup> 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 TNF $\alpha$ , de l'interféron- $\gamma$  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 TNF $\alpha$  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.

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. 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. 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-II et SC-III respectivement 339, 638, 389, 1 441, 431, 509, 646 et 351 patients adultes ont été évalués.

### Réponse clinique

#### *Réponse ACR*

Le tableau 3 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) et l'étude VI (patients naïfs de traitement par méthotrexate).

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 29<sup>ème</sup> 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.

**Tableau 3 : Réponses cliniques lors des essais contrôlés**

| Pourcentage de patients                     |   |                            |   |                            |  |   |
|---|---|----------------------------|---|----------------------------|--|---|
|   | MTX-Naïfs                                 |                            | Réponse inadéquate au MTX                 |                            | Réponse inadéquate à un inhibiteur du TNF                |   |
|   | Etude VI                                  |                            | Etude II                                  |                            | Etude III  |   |
| Taux de réponse                             | Abatacept <sup>a</sup><br>+MTX<br>n = 256 | Placebo<br>+MTX<br>n = 253 | Abatacept <sup>a</sup><br>+MTX<br>n = 424 | Placebo<br>+MTX<br>n = 214 | Abatacept <sup>a</sup><br>+DMARD <sup>b</sup><br>n = 256 | Placebo<br>+DMARD <sup>b</sup><br>n = 133 |
| <b>ACR 20</b>                               |   |                            |   |                            |  |   |
| à J15                                       | 24 %                                      | 18 %                       | 23 %*                                     | 14 %                       | 18 %**   | 5 %                                       |
| à 3 mois                                    | 64 % <sup>††</sup>                        | 53 %                       | 62 %***                                   | 37 %                       | 46 %***  | 18 %                                      |
| à 6 mois                                    | 75 % <sup>†</sup>                         | 62 %                       | 68 %***                                   | 40 %                       | 50 %***  | 20 %                                      |
| à 12 mois                                   | 76 % <sup>‡</sup>                         | 62 %                       | 73 %***                                   | 40 %                       | NA <sup>d</sup>  | NA <sup>d</sup>                           |
| <b>ACR 50</b>                               |   |                            |   |                            |  |   |
| à 3 mois                                    | 40 % <sup>‡</sup>                         | 23 %                       | 32 %***                                   | 8 %                        | 18 %**   | 6 %                                       |
| à 6 mois                                    | 53 % <sup>‡</sup>                         | 38 %                       | 40 %***                                   | 17 %                       | 20 %***  | 4 %                                       |
| à 12 mois                                   | 57 % <sup>‡</sup>                         | 42 %                       | 48 %***                                   | 18 %                       | NA <sup>d</sup>  | NA <sup>d</sup>                           |
| <b>ACR 70</b>                               |   |                            |   |                            |  |   |
| à 3 mois                                    | 19 % <sup>†</sup>                         | 10 %                       | 13 %***                                   | 3 %                        | 6 % <sup>††</sup>  | 1 %                                       |
| à 6 mois                                    | 32 % <sup>†</sup>                         | 20 %                       | 20 %***                                   | 7 %                        | 10 %**   | 2 %                                       |
| à 12 mois                                   | 43 % <sup>‡</sup>                         | 27 %                       | 29 %***                                   | 6 %                        | NA <sup>d</sup>  | NA <sup>d</sup>                           |
| <b>Réponse clinique majeure<sup>c</sup></b> | 27 % <sup>‡</sup>                         | 12 %                       | 14 %***                                   | 2 %                        | NA <sup>d</sup>  | NA <sup>d</sup>                           |
| <b>Rémission DAS28-CRP<sup>e</sup></b>      |   |                            |   |                            |  |   |
| à 6 mois                                    | 28 % <sup>‡</sup>                         | 15 %                       | NA  | NA                         | NA   | NA  |
| à 12 mois                                   | 41 % <sup>‡</sup>                         | 23 %                       | 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.

<sup>a</sup> Dose fixe d'environ 10 mg/kg (voir rubrique 4.2).

<sup>b</sup> Les traitements de fond associés incluaient un ou plusieurs des médicaments suivants : méthotrexate, chloroquine/hydroxychloroquine, sulfasalazine, leflunomide, azathioprine, sels d'or et anakinra.

<sup>c</sup> Une réponse clinique majeure est définie comme le maintien d'une réponse ACR 70 sur une période continue de 6 mois.

<sup>d</sup> Après 6 mois, il était proposé aux patients de poursuivre l'essai clinique en ouvert.

<sup>e</sup> La rémission DAS28-CRP est définie par un score DAS28-CRP < 2,6.

Dans la phase d'extension en ouvert des études I, II, III et VI, les réponses ACR 20, 50 et 70 ont été durables et se sont maintenues sur des périodes de 7 ans, 5 ans, 5 ans et 2 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 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.

Dans la sous-étude de l'étude VI, les patients ayant atteint une rémission à 2 ans (DAS 28 VS < 2,6), étaient éligibles pour entrer dans une sous-étude, après au moins 1 an de traitement par l'abatacept dans l'étude VI. Dans cette sous-étude, 108 patients ont été randomisés en double aveugle (randomisation 1:1) pour recevoir de l'abatacept à des doses proches de 10 mg/kg (ABA 10) ou 5 mg/kg (ABA 5). Après 1 an de traitement, le maintien de la rémission était évalué par la récurrence de la maladie. Le délai observé de récurrence de la maladie et la proportion observée de patients avec une récurrence de la maladie étaient similaires entre les deux groupes.

#### *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 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.

#### *Étude 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 randomisé, 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 4).

**Tableau 4 : 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<br>n = 119 | MTX<br>n = 116 | Abatacept SC<br>n = 116 |
|---|------------------------------|----------------|-------------------------|
| <b>Proportion de patients randomisés avec induction de la rémission après 12 mois de traitement</b>                 |                              |                |                         |
| DAS28-Rémission <sup>a</sup>  | 60,9 %                       | 45,2 %         | 42,5 %                  |
| Odds Ratio (IC 95 %) vs. MTX  | 2,01 (1,18 ; 3,43)           | N/A            | 0,92 (0,55 ; 1,57)      |
| Valeur du p   | 0,010                        | N/A            | N/A                     |
| Rémission Clinique SDAI <sup>b</sup>  | 42,0 %                       | 25,0 %         | 29,3 %                  |
| Différence Estimée (IC 95 %) vs. MTX  | 17,02 (4,30 ; 29,73)         | N/A            | 4,31 (-7,98 ; 16,61)    |
| Rémission Clinique Booléenne  | 37,0 %                       | 22,4 %         | 26,7 %                  |
| Différence Estimée (IC 95 %) vs. MTX  | 14,56 (2,19 ; 26,94)         | N/A            | 4,31 (-7,62 ; 16,24)    |
| <b>Proportion de patients randomisés en rémission à 12 mois et à 18 mois (6 mois d'arrêt complet du traitement)</b> |                              |                |                         |
| DAS28-Rémission <sup>a</sup>  | 14,8 %                       | 7,8 %          | 12,4 %                  |
| Odds Ratio (IC 95 %) vs. MTX  | 2,51 (1,02 ; 6,18)           | N/A            | 2,04 (0,81 ; 5,14)      |
| Valeur du p   | 0,045                        | N/A            | N/A                     |

<sup>a</sup> DAS28-rémission définie (DAS28-CRP < 2,6)

<sup>b</sup> critère SDAI (SDAI ≤ 3,3)

Dans l'étude SC-III, le profil 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 et VI. 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 5). 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 5<sup>ème</sup> 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 1<sup>ère</sup> et la 2<sup>ème</sup> année ( $n = 290, 130$ ), de 0,37 et 0,68 entre la 2<sup>ème</sup> et la 3<sup>ème</sup> année ( $n = 293, 130$ ), de 0,34 et 0,43 entre la 3<sup>ème</sup> à la 4<sup>ème</sup> année ( $n = 290, 128$ ) et la variation était de 0,26 et 0,29 ( $n = 233, 114$ ) entre la 4<sup>ème</sup> et la 5<sup>ème</sup> année pour les patients initialement randomisés sous abatacept plus MTX et placebo plus MTX, respectivement.

**Tableau 5 : Changements radiographiques moyens sur 12 mois au cours de l'étude II**

| Paramètre            | Abatacept + MTX<br>n = 391 | Placebo + MTX<br>n = 195 | Valeur du p <sup>a</sup> |
|----------------------|----------------------------|--------------------------|--------------------------|
| 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                    |

<sup>a</sup> 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-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 6).

**Tableau 6 : Evaluation structurale et inflammatoire par IRM dans l'Etude 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. Les résultats des études II, III et VI sont présentés dans le tableau 7.

**Tableau 7 : 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  |   |
|   | Abatacept <sup>a</sup><br>+MTX | Placebo<br>+MTX   | Abatacept <sup>a</sup><br>+MTX     | Placebo<br>+MTX   | Abatacept <sup>a</sup><br>+traitements<br>de fond <sup>b</sup> | Placebo<br>+traitements<br>de fond <sup>b</sup> |
| Score<br>HAQ DI <sup>c</sup>  |                                |                   |                                    |                   |  |   |
| Score moyen à J0  | 1,7<br>(n = 254)               | 1,7<br>(n = 251)  | 1,69<br>(n = 422)                  | 1,69<br>(n = 212) | 1,83<br>(n = 249)  | 1,82<br>(n = 130)                               |
| Amélioration<br>moyenne<br>par rapport à J0   |                                |                   |                                    |                   |  |   |
| à 6 mois  | 0,85<br>(n = 250)              | 0,68<br>(n = 249) | 0,59***<br>(n = 420)               | 0,40<br>(n = 211) | 0,45***<br>(n = 249)   | 0,11<br>(n = 130)                               |
| à 12 mois   | 0,96<br>(n = 254)              | 0,76<br>(n = 251) | 0,66***<br>(n = 422)               | 0,37<br>(n = 212) | NA <sup>e</sup>  | NA <sup>e</sup>                                 |
| Pourcentage de<br>patients avec une<br>amélioration<br>cliniquement<br>significative <sup>d</sup> |                                |                   |                                    |                   |  |   |
| à 6 mois  | 72 % <sup>†</sup>              | 63 %              | 61 %***                            | 45 %              | 47 %***  | 23 %  |
| à 12 mois   | 72 % <sup>†</sup>              | 62 %              | 64 %***                            | 39 %              | NA <sup>e</sup>  | NA <sup>e</sup>                                 |

\*\*\* p < 0,001, abatacept versus placebo.

† p < 0,05, abatacept plus MTX versus MTX plus placebo

<sup>a</sup> dose fixe d'environ 10 mg/kg (voir rubrique 4.2).

<sup>b</sup> Les traitements de fond associés incluaient un ou plusieurs des médicaments suivants : méthotrexate, chloroquine/hydroxychloroquine, sulfasalazine, leflunomide, azathioprine, sels d'or et anakinra.

<sup>c</sup> 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.

<sup>d</sup> Réduction du HAQ-DI ≥ 0,3 unités par rapport à J0.

<sup>e</sup> 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 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.

#### 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 (Etudes RPs-I et RPs-II) chez l'adulte, âgé de 18 ans et plus. Les patients avaient une RP active ( $\geq 3$  articulations gonflées et  $\geq 3$  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  $\leq 10$  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  $\leq 10$  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 8 ci-dessous.

**Tableau 8 : Proportion de patients ayant une réponse ACR à la semaine 24 dans les études RPs-I et RPs-II**

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

<sup>a</sup> 37 % des patients avaient déjà été traités avec un inhibiteur du TNF.

<sup>b</sup> 61 % des patients avaient déjà été traités avec un inhibiteur du TNF.

<sup>c</sup> 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 naïfs 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 naïfs 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 ( $\leq 0$  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  $\geq 0,30$  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  $\geq 0,35$  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 dans l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire

Des enfants et adolescents atteints d'AJIp active modérée à sévère, âgés de 6 à 17 ans ayant présenté une réponse insuffisante ou une intolérance à au moins un DMARD, pouvant inclure des produits biologiques, ont été inclus. Le profil de sécurité et l'efficacité de l'abatacept par voie intraveineuse ont été évalués par une étude en trois parties. La Période A était une période d'induction de 4 mois en ouvert destinée à induire une réponse ACR Pedi 30. Les patients qui atteignaient au moins une réponse ACR Pedi 30 à la fin de la Période A étaient randomisés dans une phase de retrait du traitement en double aveugle (Période B) et recevaient soit de l'abatacept, soit du placebo pendant 6 mois ou jusqu'à une poussée d'AJIp telle que définie dans l'étude. A moins qu'ils soient sortis d'essai pour des raisons d'intolérance, tous les patients qui ont terminé ou qui ont eu une poussée pendant la Période B ou qui étaient non-répondeurs pendant la Période A avaient la possibilité d'entrer dans la Période C d'extension en ouvert qui évaluait le profil de sécurité et l'efficacité à long terme.

Pendant la période A, tous les patients recevaient 10 mg/kg d'abatacept aux jours 1, 15, 29, 57 et 85 et étaient évalués au jour 113. Durant la Période A, 74 % des patients prenaient du méthotrexate (dose moyenne au début de l'essai : 13,2 mg/m<sup>2</sup>/semaine) tandis que 26 % recevaient de l'abatacept en monothérapie. Parmi les 190 patients entrés dans l'essai, 57 (30 %) avaient précédemment reçu un traitement par inhibiteur du TNF.

Les répondeurs ACR Pedi 30 à la fin de la Période A étaient randomisés dans la Période B, phase de retrait en double-aveugle, pour recevoir soit de l'abatacept soit le placebo pendant 6 mois ou jusqu'à une poussée d'AJI.

Une poussée était définie par :

- Une aggravation de 30 % ou plus d'au moins 3 des 6 composants du score ACR Pedi
- Une amélioration de 30 % ou plus d'au maximum 1 des 6 composants du score ACR Pedi
- Une aggravation d'au moins 2 cm (sur 10 cm) sur l'échelle visuelle analogique si l'évaluation globale par les parents ou par le médecin était utilisée pour définir la poussée
- Une aggravation d'au moins 2 articulations si le nombre des articulations actives ou les articulations avec limitation de la mobilité étaient utilisés pour définir la poussée

Les patients inclus dans l'essai avaient en moyenne 12,4 ans avec une durée moyenne de la maladie de 4,4 ans. Ils avaient une pathologie active, avec, à l'inclusion, un nombre moyen d'articulations actives de 16 et un nombre moyen d'articulations avec perte de mobilité de 16 ; et des niveaux élevés de protéine C réactive (CRP) (moyenne : 3,2 mg/dl) et de VS (moyenne : 32 mm/h). Lorsque la maladie s'est déclarée, ils présentaient les sous-types d'AJIp suivants : oligoarticulaire (16 %), polyarticulaire (64 % ; 20 % du nombre total étaient facteur rhumatoïde positifs), et systémique (20 %).

Parmi les 190 patients inclus, 170 ont terminé la Période A, 65 % (123/190) ont atteint une réponse ACR Pedi 30 et 122 ont été randomisés en Période B. Les réponses étaient similaires pour tous les sous-types d’AJIp étudiés et pour les patients traités avec ou sans méthotrexate. Parmi les 133 patients (70 %) sans traitement inhibiteur du TNF préalable, 101 (76 %) ont au moins atteint une réponse ACR Pedi 30 ; parmi les 57 patients qui avaient reçu un traitement inhibiteur du TNF préalable, 22 (39 %) ont au moins atteint une réponse ACR Pedi 30.

Pendant la Période B, le délai jusqu’à une poussée de la maladie pour les patients randomisés dans le bras placebo était significativement plus court que pour ceux randomisés dans le bras abatacept (critère principal,  $p = 0,0002$ , log-rank test). Durant la Période B, un nombre significativement plus important de patients recevant le placebo ont eu une poussée (33/62 ; 53 %) versus ceux maintenus sous abatacept (12/60 ; 20 % ; test du  $\chi^2$  ;  $p < 0,001$ ). Le risque de survenue d’une poussée pour les patients poursuivant abatacept était inférieur à un tiers de ce qu’il était pour les patients traités par placebo (estimation du risque relatif = 0,31 ; IC à 95 % 0,16, 0,59).

La plupart des patients randomisés dans la Période B sont entrés dans la Période C (58/60 ayant reçu de l’abatacept dans la Période B ; 59/62 ayant reçu le placebo), comme l’ont fait 36 des 47 patients non répondeurs dans la Période A ( $n = 153$  patients au total).

Les taux de réponse à la fin de la Période A, à la fin de la Période B et après 5 ans d’exposition en Période C sont résumés dans le Tableau 9 :

**Tableau 9 : Proportion (%) de patients atteints d’AJI polyarticulaire avec une réponse ACR ou une maladie inactive**

|                  | Fin de la Période A (jour 113) | Fin de la Période B <sup>a</sup> (jour 169) |          | Période C <sup>b</sup> (jour 1765) |                             |                             |
|------------------|--------------------------------|---|----------|------------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
|                  | Abatacept                      | Abatacept                                   | Placebo  | Groupe abatacept en Période B      | Groupe placebo en Période B | Non-répondeurs en Période A |
|                  | $n = 190$                      | $n = 58$                                    | $n = 59$ | $n = 33$                           | $n = 30$                    | $n = 13$                    |
| ACR30            | 65                             | 85  | 68       | 97                                 | 87                          | 69                          |
| ACR50            | 50                             | 79  | 53       | 94                                 | 80                          | 69                          |
| ACR70            | 28                             | 55  | 31       | 79                                 | 63                          | 54                          |
| ACR90            | 13                             | 41  | 15       | 67                                 | 40                          | 39                          |
| Maladie Inactive | Non évalué                     | 31  | 10       | 52                                 | 33                          | 31                          |

<sup>a</sup> jour 169 : Report de la dernière valeur observée (LOCF) pour les patients traités en Période C

<sup>b</sup> Tel qu’observé

Les participants à la Période C au jour 1765 incluaient 33 des 58 patients ayant reçu de l’abatacept en Période B, 30 des 59 patients ayant reçu le placebo en Période B et 13 des 36 patients non-répondeurs en Période A. La durée moyenne de traitement par abatacept dans la Période C était de 1815 jours (fourchette de 57-2415 jours ; environ 61 mois). Cent deux patients (67 %) avaient reçu au moins 1080 jours (~ 36 mois) de traitement par abatacept en Période C. Tous les patients avaient reçu au préalable au moins 4 mois de traitement par abatacept en ouvert lors de la Période A.

Abatacept chez le patient atteint d’AJIp a également été étudié en formulation sous-cutanée pour les enfants et les adolescents souffrants d’AJIp active modérée à sévère, âgé de 2 à 17 ans et présentant une réponse inadéquate ou une intolérance à au moins un DMARD, pouvant inclure des produits biologiques. La sécurité d’emploi ainsi que l’efficacité de l’abatacept dans le cadre de l’étude SC en cours étaient compatibles avec les résultats observés avec l’abatacept dans le cadre de l’étude IV (voir rubrique 5.1 du RCP d’ORENCIA solution injectable en seringue préremplie pour la description complète et les résultats de l’étude).

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

### Polyarthrite rhumatoïde chez l'adulte

Après une succession de perfusions intraveineuses (jours 1, 15, 30 et toutes les 4 semaines par la suite), la pharmacocinétique de l'abatacept chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde a montré des augmentations proportionnelles à la dose des  $C_{max}$  et AUC pour des doses allant de 2 mg/kg à 10 mg/kg. A 10 mg/kg, la demi-vie terminale moyenne était de 13,1 jours, allant de 8 à 25 jours. Le volume de distribution moyen ( $V_{ss}$ ) était de 0,07 L/kg, variant de 0,02 à 0,13 L/kg. La clairance systémique était d'environ 0,22 mL/h/kg. Les concentrations  $C_{min}$  moyennes à l'état d'équilibre était d'environ 25 mcg/mL et les concentrations  $C_{max}$  moyennes étaient d'environ 290 mcg/mL. Aucune accumulation systémique de l'abatacept n'a été observée après un traitement continu à des doses mensuelles de 10 mg/kg chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde.

Des analyses pharmacocinétiques de population 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. Le méthotrexate, les AINS, les corticoïdes et les inhibiteurs du TNF ne modifient pas la clairance d'abatacept. Aucune étude n'a été conduite pour examiner les effets de l'insuffisance rénale ou hépatique sur la pharmacocinétique d'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.

### Population pédiatrique

Les analyses pharmacocinétiques de population des concentrations sériques d'abatacept chez des patients atteints d'AJIp âgés de 6 à 17 ans, suite à une administration de 10 mg/kg d'abatacept par voie intraveineuse ont révélé que la clairance estimée d'abatacept, lorsqu'elle est normalisée sur le poids à l'inclusion, est plus élevée chez les patients atteints d'AJIp (0,4 mL/h/kg pour un enfant pesant 40 kg) que chez les patients adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde. Les valeurs estimées du volume de distribution et de la demi-vie d'élimination étaient respectivement de 0,12 L/kg et 11,4 jours pour un enfant pesant 40 kg. Ce qui résulte d'une clairance normalisée sur le poids corporel et d'un volume de distribution plus élevés chez les patients atteints d'AJIp, c'est une exposition systémique d'abatacept estimée et observée plus basse que celle observée chez l'adulte, ainsi les  $C_{max}$  et  $C_{min}$  moyennes (fourchette) étaient respectivement de 204 (66 à 595) mcg/mL et 10,6 (0,15 à 44,2) mcg/mL chez les patients pesant moins de 40 kg, et 229 (58 à 700) mcg/mL et 13,1 (0,34 à 44,6) mcg/mL chez les patients pesant 40 kg ou plus.

## 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 minimales 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 embryon-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 limitées 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 petits 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 entraînant 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'observations 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**

Maltose,  
Phosphate monosodique monohydraté,  
Chlorure de sodium.

### **6.2 Incompatibilités**

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments. ORENCIA ne doit pas être perfusé simultanément avec d'autres médicaments sur la même ligne intraveineuse.

ORENCIA NE doit PAS être utilisé avec des seringues siliconées (voir rubrique 6.6).

### 6.3 Durée de conservation

#### Flacon non ouvert :

3 ans

#### Après reconstitution :

Après reconstitution : la stabilité chimique et physique dans les conditions d'utilisation a été démontrée pendant 24 heures entre 2 °C et 8 °C. D'un point de vue microbiologique, la solution reconstituée doit être diluée immédiatement.

#### Après dilution :

Quand la solution reconstituée est diluée immédiatement, la stabilité chimique et physique dans les conditions d'utilisation de la solution diluée pour perfusion a été démontrée pendant 24 heures entre 2 °C et 8 °C. D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement.

### 6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière.

Pour les conditions de conservation du médicament après reconstitution et dilution, voir rubrique 6.3.

### 6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon (15 mL, verre de Type I) avec un bouchon (en caoutchouc halobutyl) et une capsule (aluminium) de type flip-off.

Boîte de 1 flacon et 1 seringue sans silicone (polyéthylène), et emballages multiples contenant 2, ou 3 flacons et 2, ou 3 seringues sans silicone (2 ou 3 boîtes de 1).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### 6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

La reconstitution et la dilution doivent être effectuées conformément aux règles de bonnes pratiques, particulièrement en ce qui concerne l'asepsie.

#### Reconstitution

1. Déterminer la dose et le nombre de flacons d'ORENCIA nécessaires (voir rubrique 4.2).
2. Dans des conditions aseptiques, reconstituez chaque flacon avec 10 mL d'eau pour préparations injectables en utilisant **la seringue jetable sans silicone fournie avec chaque flacon** (voir rubrique 6.2) et une aiguille 18-21 gauge.
  - Retirer l'opercule du flacon et en essuyer le sommet à l'aide d'une lingette alcoolisée.
  - Insérer l'aiguille de la seringue dans le flacon à travers le centre du bouchon en caoutchouc et diriger le flux d'eau pour préparations injectables contre la paroi de verre du flacon.
  - Ne pas utiliser le flacon s'il n'y a pas de vide.
  - Retirer la seringue et l'aiguille après que les 10 mL d'eau pour préparations injectables ont été injectés dans le flacon.
  - Pour minimiser la formation de mousse dans les solutions d'ORENCIA, remuer doucement le flacon jusqu'à ce que le contenu soit complètement dissous. **Ne pas secouer.** Évitez l'agitation prolongée ou vigoureuse.

- Après une dissolution complète de la poudre, faites une prise d'air dans le flacon avec une aiguille pour dissiper la mousse éventuellement présente.
- Après la reconstitution, la solution doit être claire et incolore à jaune pâle. Ne pas utiliser si des particules opaques, un jaunissement ou des corps étrangers sont présents.

### Dilution

3. Immédiatement après la reconstitution, la solution doit être diluée dans une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) jusqu'à un volume total de 100 mL.
  - Retirer de la poche ou de la bouteille pour perfusion de 100 mL un volume de solution de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) équivalent au volume total de solution d'ORENCIA reconstituée.
  - Transférer lentement la solution d'ORENCIA reconstituée de chaque flacon dans la poche ou bouteille pour perfusion en utilisant, pour chaque flacon, la même **seringue jetable sans silicone fournie utilisée pour la reconstitution**.
  - Mélanger doucement. La concentration finale d'abatacept dans la poche ou la bouteille dépendra de la quantité de principe actif ajouté mais ne dépassera pas 10 mg/mL.
  - Toute fraction inutilisée dans les flacons doit être immédiatement éliminée conformément à la réglementation en vigueur.
  
4. Quand la reconstitution et la dilution sont effectuées dans des conditions aseptiques, la solution pour perfusion d'ORENCIA peut être utilisée immédiatement ou dans les 24 heures si elle est conservée au réfrigérateur entre 2 °C et 8 °C. Avant l'administration, la solution d'ORENCIA doit être inspectée visuellement pour détecter la présence de particules étrangères ou un jaunissement. Jeter la solution si des particules étrangères ou un jaunissement sont observés.
  - Ne pas conserver de solution inutilisée en vue d'une réutilisation.

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/1/07/389/001-003

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

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

## **10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

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

## 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

ORENCIA 50 mg, solution injectable en seringue préremplie  
ORENCIA 87,5 mg, solution injectable en seringue préremplie  
ORENCIA 125 mg, solution injectable en seringue préremplie

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

ORENCIA 50 mg, solution injectable en seringue préremplie

Chaque seringue préremplie contient 50 mg d'abatacept dans 0,4 mL.

ORENCIA 87,5 mg, solution injectable en seringue préremplie

Chaque seringue préremplie contient 87,5 mg d'abatacept dans 0,7 mL.

ORENCIA 125 mg, solution injectable en seringue préremplie

Chaque seringue préremplie 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).

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

## 4. INFORMATIONS 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.

## Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire

ORENCIA, en association avec le méthotrexate, est indiqué dans le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire (AJIp) active modérée à sévère chez les patients pédiatriques âgés de 2 ans et plus ayant présenté une réponse inadéquate à un traitement antérieur par DMARD.

ORENCIA peut être administré en monothérapie en cas d'intolérance au méthotrexate ou si le traitement par méthotrexate est inadapté.

### **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 d'abatacept, 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 l'abatacept 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.

#### Population pédiatrique

##### *Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire*

La dose hebdomadaire recommandée d'ORENCIA solution injectable en seringue préremplie pour les patients âgés de 2 à 17 ans atteints d'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire doit être instaurée

sans dose de charge intraveineuse et administrée en suivant une posologie selon le poids, tel qu'indiqué dans le tableau ci-dessous :

**Tableau 1 : Dose hebdomadaire d'ORENCIA**

| Poids du patient       | Dose    |
|------------------------|---------|
| 10 kg à moins de 25 kg | 50 mg   |
| 25 kg à moins de 50 kg | 87,5 mg |
| 50 kg ou plus          | 125 mg  |

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

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).

#### Dose manquée

Si un patient manque une injection d'abatacept 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 n'ont pas été établis chez l'enfant de moins de 2 ans. Aucune donnée n'est disponible.

Il n'existe pas d'utilisation justifiée d'ORENCIA chez les enfants âgés de moins de deux ans.

#### 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 ou un aidant peut injecter ORENCIA si le médecin/professionnel de santé considère que cela est approprié.

Le contenu de la seringue préremplie 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 seringue préremplie sont fournies dans la notice et les "Instructions d'utilisation importante".

### 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 influencer 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 immunosuppresseur 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 moins d'1 mmol (23 mg) de sodium par seringue préremplie, 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 ( $\geq 5$  %) 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 2 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 ( $\geq 1/10$ ) ; fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ) ; peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$  à  $< 1/100$ ) ; rare ( $\geq 1/10\ 000$  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 2 : 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 inflammatoire pelvienne  |
| 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<br>Peu fréquent | Céphalées, sensations vertigineuses<br>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<br>Peu fréquent | Hypertension, augmentation de la pression artérielle<br>Hypotension, bouffées de chaleur, flush, vasculite, diminution de la pression artérielle         |
| Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales | Fréquent<br>Peu fréquent | Toux<br>Exacerbation de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO), bronchospasmes, respiration sifflante, dyspnées, sensation de gorge serrée     |
| Affections gastro-intestinales                         | Fréquent<br>Peu fréquent | Douleur abdominale, diarrhées, nausées, dyspepsie, ulcération buccale, stomatite aphteuse, vomissements<br>Gastrite                                      |
| Affections hépatobiliaires                             | Fréquent                 | Anomalie des tests hépatiques (incluant l'augmentation des transaminases)  |
| Affections de la peau et du tissu sous-cutané          | Fréquent<br>Peu fréquent | Rash (dont dermatite),<br>Susceptibilité accrue aux ecchymoses, sécheresse cutanée, alopecie, 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   |

\*(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 effets indésirables 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 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) 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 de la peau 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.

### *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 la période cumulée 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 évaluable présentait 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 % (194/1121) 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 de 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 de réponse 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  $\geq 2$  % 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 2).

### Population pédiatrique

L'abatacept a été étudié chez des patients atteints d'AJIp au cours de 2 essais cliniques (étude SC en cours sur l'AJIp et étude IV sur l'AJIp). L'étude SC sur l'AJIp incluait 46 patients au sein de la cohorte 2 à 5 ans et 173 patients au sein de la cohorte 6 à 17 ans. L'étude IV sur l'AJIp incluait 190 patients au sein de la cohorte 6 à 17 ans. Durant les 4 mois de la première période en ouvert, le profil de sécurité global de ces 409 patients atteints d'AJIp était similaire à celui observé dans la population atteinte de PR, avec les exceptions suivantes pour les patients atteints d'AJIp :

- Effets indésirables fréquents : fièvre
- Effets indésirables peu fréquents : hématurie, otites (moyennes et externes).

### Description des effets indésirables sélectionnés

#### *Infections*

Les infections étaient les événements indésirables les plus fréquemment rapportés chez les patients atteints d'AJIp. La nature des infections a été comparable avec celle généralement observée dans les populations pédiatriques ambulatoires. Durant les 4 mois de la première période de traitement par administration intraveineuse et sous-cutanée d'abatacept à 409 patients atteints d'AJIp, les effets indésirables les plus fréquents étaient la rhinopharyngite (3,7 % des patients) et les infections des voies respiratoires supérieures (2,9 % des patients). Deux infections graves (varicelle et sepsis) ont été rapportées durant les 4 premiers mois de traitement par abatacept.

#### *Réactions à l'injection*

Sur les 219 patients atteints d'AJIp, traités par abatacept sous-cutané durant les 4 premiers mois de traitement par abatacept, la fréquence des réactions locales à l'injection était de 4,6 % (10/219) ; une douleur et un érythème au niveau du site d'injection étaient les réactions locales à l'injection les plus fréquemment rapportées. Aucune réaction d'hypersensibilité systémique n'a été rapportée.

#### *Immunogénicité chez les patients atteints d'AJIp, traités par abatacept sous-cutané*

Les anticorps dirigés contre la molécule entière d'abatacept ou la portion CTLA-4 de l'abatacept ont été évalués par un test ECL chez les patients atteints d'AJIp après un traitement répété par abatacept sous-cutané. D'une manière générale, 6,9 % (15/218) des personnes (cohortes combinées) ont eu une réponse d'immunogénicité positive par rapport à la valeur initiale pendant la période cumulative, y compris la période de traitement à court terme de 4 mois, la période de traitement d'extension de 20 mois et la période de 6 mois période de suivi post-abatacept. Dans la cohorte âgée de 6 à 17 ans, le taux global de séropositivité au cours de la période cumulée, y compris le suivi post-abatacept, était de 4,7 % (8/172) : 2,3 % (4/172) sous traitement et 13,6 % (6/44) après l'arrêt de l'abatacept ( $\geq 28$  jours après la dernière dose). Dans la cohorte âgée de 2 à 5 ans, le taux global de séropositivité au cours de la période cumulée incluant le suivi post-abatacept était de 15,2 % (7/46) : 10,9 % (5/46) sous traitement et 37,5 % (3/8) après l'arrêt de l'abatacept ( $\geq 28$  jours après la dernière dose).

La présence globale d'anticorps anti-abatacept a été passagère et leur concentration faible. L'absence d'un traitement concomitant par méthotrexate n'est pas apparue comme associée à un taux de séropositivité plus important. La signification de l'incidence plus élevée dans la cohorte âgée de 2 à 5 ans est inconnue, prenant en compte la différence de taille des échantillons. La présence d'anticorps n'a pas été associée à des effets indésirables, ni à des modifications de l'efficacité ou des concentrations sériques d'abatacept, dans l'une ou l'autre des cohortes.

#### *Période d'extension à long terme*

Durant la période d'extension à long terme des études sur l'AJIp, (20 mois pour l'étude SC en cours sur l'AJIp et 5 ans pour l'étude IV sur l'AJIp), le profil de sécurité des patients souffrant d'AJIp, âgés

de 6 à 17 ans, était comparable à celui observé chez les patients adultes. Un patient a été diagnostiqué avec une sclérose en plaques pendant la période d'extension de l'étude IV sur l'AJIp. Une infection, effet indésirable grave (abcès d'un membre), a été rapportée dans la cohorte âgée de 2 à 5 ans durant la période d'extension de 20 mois de l'étude SC sur l'AJIp.

Les données de sécurité à long terme dans la cohorte âgée de 2 à 5 ans atteints d'AJIp étaient limitées, mais les données existantes n'ont révélé aucun nouveau problème de sécurité au sein de cette population pédiatrique plus jeune. Durant la période cumulée de 24 mois de l'étude SC sur l'AJIp (période à court terme de 4 mois plus période d'extension de 20 mois), une fréquence plus élevée des infections a été rapportée dans la cohorte âgée de 2 à 5 ans (87,0 %) comparé à ce qui a été rapporté dans la cohorte 6 à 17 ans (68,2 %). Cela s'explique principalement par les infections des voies respiratoires supérieures non graves dans la cohorte âgée de 2 à 5 ans.

#### 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 (2<sup>ème</sup> 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 TNF $\alpha$ , de l'interféron- $\gamma$  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 TNF $\alpha$  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 29<sup>ème</sup> 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 3 : 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 <sup>a</sup><br>+MTX<br>n = 256 | Placebo<br>+MTX<br>n = 253 | Abatacept <sup>a</sup><br>+MTX<br>n = 424 | Placebo<br>+MTX<br>n = 214 | Abatacept <sup>a</sup><br>+DMARD <sup>b</sup><br>n = 256 | Placebo<br>+DMARD <sup>b</sup><br>n = 133 | Abatacept <sup>f</sup><br>SC +MTX<br>n = 693 | Abatacept <sup>f</sup><br>IV +MTX<br>n = 678 |
| <b>ACR 20</b>                               |   |                            |   |                            |  |   |  |  |
| à J15                                       | 24 %                                      | 18 %                       | 23 %*                                     | 14 %                       | 18 %**   | 5 %                                       | 25 %   | 25 %   |
| à 3 mois                                    | 64 % <sup>††</sup>                        | 53 %                       | 62 %***                                   | 37 %                       | 46 %***  | 18 %                                      | 68 %   | 69 %   |
| à 6 mois                                    | 75 % <sup>†</sup>                         | 62 %                       | 68 %***                                   | 40 %                       | 50 %***  | 20 %                                      | 76 % <sup>§</sup>                            | 76 %   |
| à 12 mois                                   | 76 % <sup>‡</sup>                         | 62 %                       | 73 %***                                   | 40 %                       | NA <sup>d</sup>  | NA <sup>d</sup>                           | NA   | NA   |
| <b>ACR 50</b>                               |   |                            |   |                            |  |   |  |  |
| à 3 mois                                    | 40 % <sup>‡</sup>                         | 23 %                       | 32 %***                                   | 8 %                        | 18 %**   | 6 %                                       | 33 %   | 39 %   |
| à 6 mois                                    | 53 % <sup>‡</sup>                         | 38 %                       | 40 %***                                   | 17 %                       | 20 %***  | 4 %                                       | 52 %   | 50 %   |
| à 12 mois                                   | 57 % <sup>‡</sup>                         | 42 %                       | 48 %***                                   | 18 %                       | NA <sup>d</sup>  | NA <sup>d</sup>                           | NA   | NA   |
| <b>ACR 70</b>                               |   |                            |   |                            |  |   |  |  |
| à 3 mois                                    | 19 % <sup>†</sup>                         | 10 %                       | 13 %***                                   | 3 %                        | 6 % <sup>††</sup>  | 1 %                                       | 13 %   | 16 %   |
| à 6 mois                                    | 32 % <sup>†</sup>                         | 20 %                       | 20 %***                                   | 7 %                        | 10 %**   | 2 %                                       | 26 %   | 25 %   |
| à 12 mois                                   | 43 % <sup>‡</sup>                         | 27 %                       | 29 %***                                   | 6 %                        | NA <sup>d</sup>  | NA <sup>d</sup>                           | NA   | NA   |
| <b>Réponse clinique majeure<sup>c</sup></b> |   |                            |   |                            |  |   |  |  |
|   | 27 % <sup>‡</sup>                         | 12 %                       | 14 %***                                   | 2 %                        | NA <sup>d</sup>  | NA <sup>d</sup>                           | NA   | NA   |
| <b>Rémission DAS28-CRP<sup>e</sup></b>      |   |                            |   |                            |  |   |  |  |
| à 6 mois                                    | 28 % <sup>‡</sup>                         | 15 %                       | NA  | NA                         | NA   | NA  | 24 % <sup>§§</sup>                           | 25 %   |
| à 12 mois                                   | 41 % <sup>‡</sup>                         | 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 préspecifiée de -7,5 %)

§§ Données présentées en ITT dans la table

<sup>a</sup> dose fixe d'environ 10 mg/kg (voir rubrique 4.2).

<sup>b</sup> Les traitements de fond associés incluaient un ou plusieurs des médicaments suivants : méthotrexate, chloroquine/hydroxychloroquine, sulfasalazine, leflunomide, azathioprine, sels d'or et anakinra.

<sup>c</sup> Une réponse clinique majeure est définie comme le maintien d'une réponse ACR 70 sur une période continue de 6 mois.

<sup>d</sup> Après 6 mois, il était proposé aux patients de poursuivre l'essai clinique en ouvert.

<sup>e</sup> La rémission DAS28-CRP est définie par un score DAS28-CRP < 2,6.

<sup>f</sup> 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.

#### *Étude 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 randomisé, 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 4).

**Tableau 4 : 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+<br>MTX<br>n = 119   | MTX<br>n = 116 | Abatacept SC<br>n = 116 |
|---|---|----------------|-------------------------|
|   | <b>Proportion de patients randomisés avec induction de la rémission après 12 mois de traitement</b> |                |                         |
| DAS28-Rémission <sup>a</sup>  | 60,9 %  | 45,2 %         | 42,5 %                  |
| Odds Ratio (IC 95 %) vs. MTX  | 2,01 (1,18 ; 3,43)  | N/A            | 0,92 (0,55 ; 1,57)      |
| Valeur du p   | 0,010   | N/A            | N/A                     |
| Rémission Clinique SDAI <sup>b</sup>  | 42,0 %  | 25,0 %         | 29,3 %                  |
| Différence Estimée (IC 95 %) vs. MTX  | 17,02 (4,30 ; 29,73)  | N/A            | 4,31 (-7,98 ; 16,61)    |
| Rémission Clinique Booléenne  | 37,0 %  | 22,4 %         | 26,7 %                  |
| Différence Estimée (IC 95 %) vs. MTX  | 14,56 (2,19 ; 26,94)  | N/A            | 4,31 (-7,62 ; 16,24)    |
| <b>Proportion de patients randomisés en rémission à 12 mois et à 18 mois (6 mois d'arrêt complet du traitement)</b> |   |                |                         |
| DAS28-Rémission <sup>a</sup>  | 14,8 %  | 7,8 %          | 12,4 %                  |
| Odds Ratio (IC 95 %) vs. MTX  | 2,51 (1,02 ; 6,18)  | N/A            | 2,04 (0,81 ; 5,14)      |
| Valeur du p   | 0,045   | N/A            | N/A                     |

<sup>a</sup> DAS28-rémission définie (DAS28-CRP < 2,6)

<sup>b</sup> critère SDAI (SDAI ≤ 3,3)

Dans l'étude SC-III, le profil 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 5). 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 5<sup>ème</sup> 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 1<sup>ère</sup> et la 2<sup>ème</sup> année ( $n = 290, 130$ ), de 0,37 et 0,68 entre la 2<sup>ème</sup> et la 3<sup>ème</sup> année ( $n = 293, 130$ ), de 0,34 et 0,43 entre la 3<sup>ème</sup> à la 4<sup>ème</sup> année ( $n = 290, 128$ ) et la variation était de 0,26 et 0,29 ( $n = 233, 114$ ) entre la 4<sup>ème</sup> et la 5<sup>ème</sup> année pour les patients initialement randomisés sous abatacept plus MTX et placebo plus MTX, respectivement.

**Tableau 5 : Changements radiographiques moyens sur 12 mois au cours de l'étude II**

| Paramètre            | Abatacept + MTX<br>n = 391 | Placebo + MTX<br>n = 195 | Valeur du p <sup>a</sup> |
|----------------------|----------------------------|--------------------------|--------------------------|
| 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                    |

<sup>a</sup> 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 6).

**Tableau 6 : 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 7 : 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 <sup>c</sup>   | Abatacept <sup>a</sup><br>+MTX | Placebo<br>+MTX   | Abatacept <sup>a</sup><br>+MTX     | Placebo<br>+MTX   | Abatacept <sup>a</sup><br>+traitements<br>de fond <sup>b</sup> | Placebo<br>+traitements<br>de fond <sup>b</sup> |
| Score moyen à J0  | 1,7<br>(n = 254)               | 1,7<br>(n = 251)  | 1,69<br>(n = 422)                  | 1,69<br>(n = 212) | 1,83<br>(n = 249)  | 1,82<br>(n = 130)                               |
| Amélioration moyenne par rapport à J0   |                                |                   |                                    |                   |  |   |
| à 6 mois  | 0,85<br>(n = 250)              | 0,68<br>(n = 249) | 0,59***<br>(n = 420)               | 0,40<br>(n = 211) | 0,45***<br>(n = 249)   | 0,11<br>(n = 130)                               |
| à 12 mois   | 0,96<br>(n = 254)              | 0,76<br>(n = 251) | 0,66***<br>(n = 422)               | 0,37<br>(n = 212) | NA <sup>e</sup>  | NA <sup>e</sup>                                 |
| Pourcentage de patients avec une amélioration cliniquement significative <sup>d</sup> |                                |                   |                                    |                   |  |   |
| à 6 mois  | 72 % <sup>†</sup>              | 63 %              | 61 %***                            | 45 %              | 47 %***  | 23 %  |
| à 12 mois   | 72 % <sup>†</sup>              | 62 %              | 64 %***                            | 39 %              | NA <sup>e</sup>  | NA <sup>e</sup>                                 |

\*\*\* p < 0,001, abatacept versus placebo.

† p < 0,05, abatacept plus MTX versus MTX plus placebo

<sup>a</sup> dose fixe d'environ 10 mg/kg (voir rubrique 4.2).

<sup>b</sup> Les traitements de fond associés incluaient un ou plusieurs des médicaments suivants : méthotrexate, chloroquine/hydroxychloroquine, sulfasalazine, leflunomide, azathioprine, sels d'or et anakinra.

<sup>c</sup> 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.

<sup>d</sup> Réduction du HAQ-DI ≥ 0,3 unités par rapport à J0.

<sup>e</sup> 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-DI 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.

#### 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 (Etudes RPs-I et RPs-II) chez l'adulte, âgé de 18 ans et plus. Les patients avaient une RP active ( $\geq 3$  articulations gonflées et  $\geq 3$  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  $\leq 10$  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 (SC) 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  $\leq 10$  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 8 ci-dessous.

**Tableau 8 : Proportion de patients ayant une réponse ACR à la semaine 24 dans les études RPs-I et RPs-II**

|               | RPs-I <sup>a</sup>                    |                   |                                    | RPs-II <sup>b,c</sup>             |                    |                                    |
|---------------|---------------------------------------|-------------------|------------------------------------|-----------------------------------|--------------------|------------------------------------|
|               | Abatacept<br>10 mg/kg<br>IV<br>N = 40 | Placebo<br>N = 42 | Différence<br>estimée<br>(IC 95 %) | Abatacept<br>125 mg SC<br>N = 213 | Placebo<br>N = 211 | Différence<br>estimée<br>(IC 95 %) |
| <b>ACR 20</b> | 47,5 %*                               | 19,0 %            | 28,7<br>(9,4 ; 48.0)               | 39,4 %*                           | 22,3 %             | 17,2 (8,7 ; 25.6)                  |
| <b>ACR 50</b> | 25,0 %                                | 2,4 %             | 22,7<br>(8,6 ; 36.9)               | 19,2 %                            | 12,3 %             | 6,9 (0,1 ; 13.7)                   |
| <b>ACR 70</b> | 12,5 %                                | 0 %               | 12,5<br>(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.

<sup>a</sup> 37 % des patients avaient déjà été traités avec un inhibiteur du TNF.

<sup>b</sup> 61 % des patients avaient déjà été traités avec un inhibiteur du TNF.

<sup>c</sup> 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 naïfs 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 naïfs 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 ( $\leq 0$  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  $\geq 0,30$  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  $\geq 0,35$  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 dans l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire

#### Voie sous-cutanée

L'efficacité de l'abatacept sous-cutané chez l'enfant âgé de 2 à 17 ans est fondée sur l'exposition pharmacocinétique et sur une extrapolation de l'efficacité établie de l'abatacept par voie intraveineuse chez les patients atteints d'AJIp ainsi que de l'abatacept sous-cutané chez les patients adultes atteints de PR et elle est étayée par les données d'une étude clinique en cours. Dans le cadre de cette étude, des enfants et des adolescents atteints d'AJIp active modérée à sévère, âgés de 2 à 17 ans (46 patients au sein de la cohorte âgée de 2 à 5 ans et 173 patients au sein de la cohorte âgée de 6 à 17 ans), présentant une réponse inadéquate ou une intolérance à au moins un DMARD, pouvant inclure des produits biologiques, ont été traités. La sécurité d'emploi et l'efficacité de l'abatacept sous-cutané ont été évaluées lors d'une étude à bras unique en ouvert avec comme critère d'évaluation principal la concentration minimale à l'état d'équilibre ( $C_{min}$ ) à 4 mois (période à court terme) dans la cohorte âgée de 6 à 17 ans. Les patients ont poursuivi le traitement par abatacept dans le cadre d'une étude d'extension en cours, en ouvert, visant à évaluer la sécurité d'emploi et l'efficacité à long terme pendant 20 mois supplémentaires.

À l'inclusion, 79 % des 219 patients inclus et traités dans l'étude prenaient du méthotrexate (dose moyenne à l'entrée dans l'étude, 12,3 mg/m<sup>2</sup>/semaine) et 21 % des patients recevaient de l'abatacept en monothérapie. Sur les 219 patients inclus dans l'étude, 56 (25,6 %) avaient déjà reçu un traitement par traitement DMARD biologique (notamment par inhibiteurs du TNF ou tocilizumab).

Les patients inclus dans l'essai avaient en moyenne 10,6 ans avec une durée moyenne de la maladie de 2,4 ans. Ils avaient une pathologie active, un nombre moyen d'articulations actives de 11,8, un nombre moyen d'articulations avec perte de mobilité de 10,3 ; et un taux moyen de protéine C-réactive (CRP) élevé, 1,24 mg/dL, à l'inclusion.

Sur les 219 patients traités, 205 ont terminé la période à court terme, et 200 ont intégré la période d'extension à long terme qui est en cours. Au sein de la cohorte âgée de 2 à 5 ans, 39 (84,8 %) patients sont restés 2 ans. Au sein de la cohorte âgée de 6 à 17 ans, 132 (76,3 %) patients sont restés 2 ans.

Les taux de réponse au terme de l'exposition à court terme sont résumés dans le Tableau 9 :

**Tableau 9 : Proportion (%) de patients atteints d'AJI polyarticulaire avec réponse ACR Pedi ou maladie inactive à la fin de la période à court terme (4 mois)**

|                   | Âge compris entre 2 et 17 ans |
|-------------------|-------------------------------|
|                   | n = 219                       |
| ACR Pedi 30       | 84,5 %                        |
| ACR Pedi 50       | 75,3 %                        |
| ACR Pedi 70       | 57,1 %                        |
| ACR Pedi 90       | 34,7 %                        |
| ACR Pedi 100      | 20,1 %                        |
| Maladie Inactive* | 34,2 %                        |

\* Aucune articulation active, évaluation globale de la sévérité de la maladie par le médecin  $\leq 10$  mm et CRP  $\leq 0,6$  mg/dL.

Les résultats de réponses ACR Pedi et de maladie inactive se sont maintenus pendant 2 ans.

#### Voie intraveineuse

Des enfants et adolescents atteints d'AJIp active modérée à sévère, âgés de 6 à 17 ans ayant présenté une réponse insuffisante ou une intolérance à au moins un DMARD, y compris des produits biologiques, ont été inclus. Le profil de sécurité et l'efficacité de l'abatacept par voie intraveineuse ont été évalués par une étude en trois parties. La Période A était une période d'induction de 4 mois en ouvert destinée à induire une réponse ACR Pedi 30. Les patients qui atteignaient au moins une réponse ACR Pedi 30 à la fin de la Période A étaient randomisés dans une phase de retrait du traitement en double aveugle (Période B) et recevaient soit de l'abatacept, soit du placebo pendant 6 mois ou jusqu'à une poussée d'AJIp telle que définie dans l'étude. A moins qu'ils soient sortis d'essai pour des raisons d'intolérance, tous les patients qui ont terminé ou qui ont eu une poussée pendant la Période B ou qui étaient non-répondeurs pendant la Période A avaient la possibilité d'entrer dans la Période C d'extension en ouvert qui évaluait le profil de sécurité et l'efficacité à long terme.

Pendant la période A, tous les patients recevaient 10 mg/kg d'abatacept aux jours 1, 15, 29, 57 et 85 et étaient évalués au jour 113. Durant la Période A, 74 % des patients prenaient du méthotrexate (dose moyenne au début de l'essai : 13,2 mg/m<sup>2</sup>/semaine) tandis que 26 % recevaient de l'abatacept en monothérapie. Parmi les 190 patients entrés dans l'essai, 57 (30 %) avaient précédemment reçu un traitement par inhibiteur du TNF.

Les répondeurs ACR Pedi 30 à la fin de la Période A étaient randomisés dans la Période B, phase de retrait en double-aveugle, pour recevoir soit de l'abatacept soit le placebo pendant 6 mois ou jusqu'à une poussée d'AJI.

Une poussée était définie par :

- Une aggravation de 30 % ou plus d'au moins 3 des 6 composants du score ACR Pedi
- Une amélioration de 30 % ou plus d'au maximum 1 des 6 composants du score ACR Pedi
- Une aggravation d'au moins 2 cm (sur 10 cm) sur l'échelle visuelle analogique si l'évaluation globale par les parents ou par le médecin était utilisée pour définir la poussée
- Une aggravation d'au moins 2 articulations si le nombre des articulations actives ou les articulations avec limitation de la mobilité étaient utilisés pour définir la poussée

Les patients inclus dans l'essai avaient en moyenne 12,4 ans avec une durée moyenne de la maladie de 4,4 ans. Ils avaient une pathologie active, avec, à l'inclusion, un nombre moyen d'articulations actives de 16 et un nombre moyen d'articulations avec perte de mobilité de 16 ; et des niveaux élevés de protéine C réactive (CRP) (moyenne : 3,2 mg/dl) et de VS (moyenne : 32 mm/h). Lorsque la maladie s'est déclarée, ils présentaient les sous-types d'AJIp suivants : oligoarticulaire (16 %), polyarticulaire (64 % ; 20 % du nombre total étaient facteur rhumatoïde positif) et systémique (20 %).

Parmi les 190 patients inclus, 170 ont terminé la Période A, 65 % (123/190) ont atteint une réponse ACR Pedi 30 et 122 ont été randomisés en Période B. Les réponses étaient similaires pour tous les

sous-types d'AJIp étudiés et pour les patients traités avec ou sans méthotrexate. Parmi les 133 patients (70 %) sans traitement inhibiteur du TNF préalable, 101 (76 %) ont au moins atteint une réponse ACR Pedi 30 ; parmi les 57 patients qui avaient reçu un traitement inhibiteur du TNF préalable, 22 (39 %) ont au moins atteint une réponse ACR Pedi 30.

Pendant la Période B, le délai jusqu'à une poussée de la maladie pour les patients randomisés dans le bras placebo était significativement plus court que pour ceux randomisés dans le bras abatacept (critère principal,  $p = 0,0002$ , log-rank test). Durant la Période B, un nombre significativement plus important de patients recevant le placebo ont eu une poussée (33/62 ; 53 %) versus ceux maintenus sous abatacept (12/60 ; 20 % ; test du  $\chi^2$  ;  $p < 0,001$ ). Le risque de survenue d'une poussée pour les patients poursuivant abatacept était inférieur à un tiers de ce qu'il était pour les patients traités par placebo (estimation du risque relatif = 0,31 ; IC à 95 % 0,16, 0,59).

La plupart des patients randomisés dans la Période B sont entrés dans la Période C (58/60 ayant reçu de l'abatacept dans la Période B ; 59/62 ayant reçu le placebo), comme l'ont fait 36 des 47 patients non répondeurs dans la Période A (n = 153 patients au total).

Les taux de réponse à la fin de la Période A, à la fin de la Période B et après 5 ans d'exposition en Période C sont résumés dans le Tableau 10 :

**Tableau 10 : Proportion (%) de patients atteints d'AJI polyarticulaire avec une réponse ACR ou une maladie inactive**

|                  | Fin de la Période A (jour 113) | Fin de la Période B <sup>a</sup> (jour 169) |         | Période C <sup>b</sup> (jour 1765) |                             |                             |
|------------------|--------------------------------|---|---------|------------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
|                  | Abatacept                      | Abatacept                                   | Placebo | Groupe abatacept en Période B      | Groupe placebo en Période B | Non-répondeurs en Période A |
|                  | n = 190                        | n = 58                                      | n = 59  | n = 33                             | n = 30                      | n = 13                      |
| ACR30            | 65                             | 85  | 68      | 97                                 | 87                          | 69                          |
| ACR50            | 50                             | 79  | 53      | 94                                 | 80                          | 69                          |
| ACR70            | 28                             | 55  | 31      | 79                                 | 63                          | 54                          |
| ACR90            | 13                             | 41  | 15      | 67                                 | 40                          | 39                          |
| Maladie Inactive | Non évalué                     | 31  | 10      | 52                                 | 33                          | 31                          |

<sup>a</sup> jour 169 : Report de la dernière valeur observée (Last Observation Carried Forward, LOCF) pour les patients traités en période C

<sup>b</sup> Tel qu'observé

Les participants à la Période C au jour 1765 incluaient 33 des 58 patients ayant reçu de l'abatacept en Période B, 30 des 59 patients ayant reçu le placebo en Période B et 13 des 36 patients non-répondeurs en Période A. La durée moyenne de traitement par abatacept dans la Période C était de 1815 jours (fourchette de 57-2415 jours ; environ 61 mois). Cent deux patients (67 %) avaient reçu au moins 1080 jours (~ 36 mois) de traitement par abatacept en Période C. Tous les patients avaient reçu au préalable au moins 4 mois de traitement par abatacept en ouvert lors de la Période A.

## 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.

#### Population pédiatrique souffrant d'AJIp

Les propriétés pharmacocinétiques de l'abatacept en injection sous-cutanée ont été étudiées chez les patients âgés de 2 à 17 ans.

L'état d'équilibre de l'abatacept a été atteint au jour 85 suivant l'administration hebdomadaire sous-cutanée d'abatacept, dosée selon le poids. Des concentrations minimales comparables ont été obtenues entre les différents poids et groupes d'âge avec le schéma posologique sous-cutané dosé selon le poids. La concentration minimale moyenne (intervalle) d'abatacept au jour 113 était de 46,2 µg/mL (13,4 à 96,2 µg/mL), 48,0 µg/mL (22,4 à 122,1 µg/mL) et 38,5 µg/mL (9,3 à 73,2 µg/mL) chez les patients pédiatriques souffrant d'AJIp pesant respectivement 10 à < 25 kg, 25 à < 50 kg et ≥ 50 kg.

Les propriétés pharmacocinétiques de l'abatacept sont similaires chez les patients adultes atteints de PR et les patients pédiatriques atteints d'AJIp, à l'exception d'une absorption SC supérieure chez les patients atteints d'AJIp. La biodisponibilité SC (F) a augmenté de 28 %, et le taux d'absorption constant (KA) était plus élevé chez les patients atteints d'AJIp que chez les patients atteints de PR.

Conformément aux données relatives à l'administration par voie intraveineuse, les analyses pharmacocinétiques de la population concernant une administration sous-cutanée d'abatacept chez les patients atteints d'AJIp ont révélé qu'il existait une tendance vers une clairance supérieure de

l'abatacept lorsque le poids augmentait. L'âge et le sexe (après correction en fonction du poids corporel) n'ont pas affecté la clairance apparente. Les traitements concomitants tels que le méthotrexate, les corticoïdes et les AINS n'ont pas influé sur la clairance apparente de l'abatacept.

### 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 minimales 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 embryon-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 limitées 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 petits 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 entraînant 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'observations 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

À 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

### ORENCIA 50 mg, solution injectable en seringue préremplie

Seringue préremplie de 0,4 mL (verre de type I) avec un protège aiguille de sécurité automatique et un poussoir à ailettes (piston blanc).  
Boîte de 4 seringues préremplies avec protège aiguille.

### ORENCIA 87,5 mg, solution injectable en seringue préremplie

Seringue préremplie de 0,7 mL (verre de type I) avec un protège aiguille de sécurité automatique et un poussoir à ailettes (piston bleu clair).  
Boîte de 4 seringues préremplies avec protège aiguille.

### ORENCIA 125 mg, solution injectable en seringue préremplie

Seringue préremplie de un mL (verre de type I) avec poussoir à ailettes, ou seringue préremplie de un mL avec un protège aiguille de sécurité et poussoir à ailettes (piston orange).  
Boîtes de 1 ou 4 seringues préremplies, et emballage multiple contenant 12 seringues préremplies (3 boîtes de 4).  
Boîtes de 1, 3 ou 4 seringues préremplies avec protège aiguille, et emballage multiple contenant 12 seringues préremplies avec protège aiguille (3 boîtes de 4).

La seringue en verre de type I est munie d'un bouchon à revêtement en bromobutyle et d'une aiguille fixe en acier inoxydable recouverte par un protège aiguille rigide.

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 la seringue préremplie du réfrigérateur, la seringue préremplie doit être amenée à température ambiante en attendant 30 minutes avant d'injecter ORENCIA. La seringue ne doit pas être secouée.

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

**7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

**8. NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/07/389/004-010  
EU/1/07/389/013-014

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

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

**10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

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

## 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 influencer 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 immunosuppresseur 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 embryon-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 ( $\geq 5$  %) 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 ( $\geq 1/10$ ) ; fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ) ; peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$  à  $< 1/100$ ) ; rare ( $\geq 1/10\ 000$  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<br>Peu fréquent     | Rash (dont dermatite),<br>Susceptibilité accrue aux ecchymoses, sécheresse cutanée, alopecie, 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<br><br>Peu fréquent | Fatigue, asthénie, réactions locales au site d'injection, réactions systémiques liées à l'injection*<br><br>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 effets indésirables 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 de la peau non-mélanome ; 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.

#### *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 évaluable présentait 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 de 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  $\geq 2$  % 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 (2<sup>ème</sup> 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 TNF $\alpha$ , de l'interféron- $\gamma$  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 TNF $\alpha$  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 29<sup>ème</sup> 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                     |   |                            |   |                            |  |   |  |  |  |
|---|---|----------------------------|---|----------------------------|--|---|--|--|--|
| Taux de réponse                             | 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                                   |  |  |
|   | Abatacept <sup>a</sup><br>+MTX<br>n = 256 | Placebo<br>+MTX<br>n = 253 | Abatacept <sup>a</sup><br>+MTX<br>n = 424 | Placebo<br>+MTX<br>n = 214 | Abatacept <sup>a</sup><br>+DMARD <sup>b</sup><br>n = 256 | Placebo<br>+DMARD <sup>b</sup><br>n = 133 | Abatacept <sup>f</sup><br>SC +MTX<br>n = 693 | Abatacept <sup>f</sup><br>IV +MTX<br>n = 678 |  |
| <b>ACR 20</b>                               |   |                            |   |                            |  |   |  |  |  |
| à J15                                       | 24 %                                      | 18 %                       | 23 %*                                     | 14 %                       | 18 %**   | 5 %                                       | 25 %   | 25 %   |  |
| à 3 mois                                    | 64 % <sup>††</sup>                        | 53 %                       | 62 %***                                   | 37 %                       | 46 %***  | 18 %                                      | 68 %   | 69 %   |  |
| à 6 mois                                    | 75 % <sup>†</sup>                         | 62 %                       | 68 %***                                   | 40 %                       | 50 %***  | 20 %                                      | 76 % <sup>§</sup>                            | 76 %   |  |
| à 12 mois                                   | 76 % <sup>‡</sup>                         | 62 %                       | 73 %***                                   | 40 %                       | NA <sup>d</sup>  | NA <sup>d</sup>                           | NA   | NA   |  |
| <b>ACR 50</b>                               |   |                            |   |                            |  |   |  |  |  |
| à 3 mois                                    | 40 % <sup>‡</sup>                         | 23 %                       | 32 %***                                   | 8 %                        | 18 %**   | 6 %                                       | 33 %   | 39 %   |  |
| à 6 mois                                    | 53 % <sup>‡</sup>                         | 38 %                       | 40 %***                                   | 17 %                       | 20 %***  | 4 %                                       | 52 %   | 50 %   |  |
| à 12 mois                                   | 57 % <sup>‡</sup>                         | 42 %                       | 48 %***                                   | 18 %                       | NA <sup>d</sup>  | NA <sup>d</sup>                           | NA   | NA   |  |
| <b>ACR 70</b>                               |   |                            |   |                            |  |   |  |  |  |
| à 3 mois                                    | 19 % <sup>†</sup>                         | 10 %                       | 13 %***                                   | 3 %                        | 6 % <sup>††</sup>  | 1 %                                       | 13 %   | 16 %   |  |
| à 6 mois                                    | 32 % <sup>†</sup>                         | 20 %                       | 20 %***                                   | 7 %                        | 10 %**   | 2 %                                       | 26 %   | 25 %   |  |
| à 12 mois                                   | 43 % <sup>‡</sup>                         | 27 %                       | 29 %***                                   | 6 %                        | NA <sup>d</sup>  | NA <sup>d</sup>                           | NA   | NA   |  |
| <b>Réponse clinique majeure<sup>c</sup></b> | 27 % <sup>‡</sup>                         | 12 %                       | 14 %***                                   | 2 %                        | NA <sup>d</sup>  | NA <sup>d</sup>                           | NA   | NA   |  |
| <b>Rémission DAS28-CRP<sup>e</sup></b>      |   |                            |   |                            |  |   |  |  |  |
| à 6 mois                                    | 28 % <sup>‡</sup>                         | 15 %                       | NA  | NA                         | NA   | NA  | 24 % <sup>§§</sup>                           | 25 %   |  |
| à 12 mois                                   | 41 % <sup>‡</sup>                         | 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 préspecifiée de -7,5 %)

§§ Données présentées en ITT dans la table

<sup>a</sup> dose fixe d'environ 10 mg/kg (voir rubrique 4.2).

<sup>b</sup> Les traitements de fond associés incluaient un ou plusieurs des médicaments suivants : méthotrexate, chloroquine/hydroxychloroquine, sulfasalazine, leflunomide, azathioprine, sels d'or et anakinra.

<sup>c</sup> Une réponse clinique majeure est définie comme le maintien d'une réponse ACR 70 sur une période continue de 6 mois.

<sup>d</sup> Après 6 mois, il était proposé aux patients de poursuivre l'essai clinique en ouvert.

<sup>e</sup> La rémission DAS28-CRP est définie par un score DAS28-CRP < 2,6.

<sup>f</sup> 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.

#### *Étude 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 randomisé, 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<br>n = 119 | MTX<br>n = 116 | Abatacept SC<br>n = 116 |
|---|------------------------------|----------------|-------------------------|
| <b>Proportion de patients randomisés avec induction de la rémission après 12 mois de traitement</b>                 |                              |                |                         |
| DAS28-Rémission <sup>a</sup>  | 60,9 %                       | 45,2 %         | 42,5 %                  |
| Odds Ratio (IC 95 %) vs. MTX  | 2,01 (1,18 ; 3,43)           | N/A            | 0,92 (0,55 ; 1,57)      |
| Valeur du p   | 0,010                        | N/A            | N/A                     |
| Rémission Clinique SDAI <sup>b</sup>  | 42,0 %                       | 25,0 %         | 29,3 %                  |
| Différence Estimée (IC 95 %) vs. MTX  | 17,02 (4,30 ; 29,73)         | N/A            | 4,31 (-7,98 ; 16,61)    |
| Rémission Clinique Booléenne  | 37,0 %                       | 22,4 %         | 26,7 %                  |
| Différence Estimée (IC 95 %) vs. MTX  | 14,56 (2,19 ; 26,94)         | N/A            | 4,31 (-7,62 ; 16,24)    |
| <b>Proportion de patients randomisés en rémission à 12 mois et à 18 mois (6 mois d'arrêt complet du traitement)</b> |                              |                |                         |
| DAS28-Rémission <sup>a</sup>  | 14,8 %                       | 7,8 %          | 12,4 %                  |
| Odds Ratio (IC 95 %) vs. MTX  | 2,51 (1,02 ; 6,18)           | N/A            | 2,04 (0,81 ; 5,14)      |
| Valeur du p   | 0,045                        | N/A            | N/A                     |

<sup>a</sup> DAS28-rémission définie (DAS28-CRP < 2,6)

<sup>b</sup> critère SDAI (SDAI ≤ 3,3)

Dans l'étude SC-III, le profil 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 5<sup>ème</sup> 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 1<sup>ère</sup> et la 2<sup>ème</sup> année ( $n = 290, 130$ ), de 0,37 et 0,68 entre la 2<sup>ème</sup> et la 3<sup>ème</sup> année ( $n = 293, 130$ ), de 0,34 et 0,43 entre la 3<sup>ème</sup> à la 4<sup>ème</sup> année ( $n = 290, 128$ ) et la variation était de 0,26 et 0,29 ( $n = 233, 114$ ) entre la 4<sup>ème</sup> et la 5<sup>ème</sup> 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<br>n = 391 | Placebo + MTX<br>n = 195 | Valeur du p <sup>a</sup> |
|----------------------|----------------------------|--------------------------|--------------------------|
| 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                    |

<sup>a</sup> 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 <sup>c</sup>   | Abatacept <sup>a</sup><br>+MTX | Placebo<br>+MTX   | Abatacept <sup>a</sup><br>+MTX     | Placebo<br>+MTX   | Abatacept <sup>a</sup><br>+traitements<br>de fond <sup>b</sup> | Placebo<br>+traitements<br>de fond <sup>b</sup> |
| Score moyen à J0  | 1,7<br>(n = 254)               | 1,7<br>(n = 251)  | 1,69<br>(n = 422)                  | 1,69<br>(n = 212) | 1,83<br>(n = 249)  | 1,82<br>(n = 130)                               |
| Amélioration moyenne par rapport à J0   |                                |                   |                                    |                   |  |   |
| à 6 mois  | 0,85<br>(n = 250)              | 0,68<br>(n = 249) | 0,59***<br>(n = 420)               | 0,40<br>(n = 211) | 0,45***<br>(n = 249)   | 0,11<br>(n = 130)                               |
| à 12 mois   | 0,96<br>(n = 254)              | 0,76<br>(n = 251) | 0,66***<br>(n = 422)               | 0,37<br>(n = 212) | NA <sup>e</sup>  | NA <sup>e</sup>                                 |
| Pourcentage de patients avec une amélioration cliniquement significative <sup>d</sup> |                                |                   |                                    |                   |  |   |
| à 6 mois  | 72 % <sup>†</sup>              | 63 %              | 61 %***                            | 45 %              | 47 %***  | 23 %  |
| à 12 mois   | 72 % <sup>†</sup>              | 62 %              | 64 %***                            | 39 %              | NA <sup>e</sup>  | NA <sup>e</sup>                                 |

\*\*\* p < 0,001, abatacept versus placebo.

† p < 0,05, abatacept plus MTX versus MTX plus placebo

<sup>a</sup> dose fixe d'environ 10 mg/kg (voir rubrique 4.2).

<sup>b</sup> Les traitements de fond associés incluaient un ou plusieurs des médicaments suivants : méthotrexate, chloroquine/hydroxychloroquine, sulfasalazine, leflunomide, azathioprine, sels d'or et anakinra.

<sup>c</sup> 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.

<sup>d</sup> Réduction du HAQ-DI ≥ 0,3 unités par rapport à J0.

<sup>e</sup> 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 (C<sub>min</sub> 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 ( $\geq 3$  articulations gonflées et  $\geq 3$  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  $\leq 10$  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  $\leq 10$  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 <sup>a</sup>                    |                   |                                    | RPs-II <sup>b,c</sup>             |                    |                                    |
|---------------|---------------------------------------|-------------------|------------------------------------|-----------------------------------|--------------------|------------------------------------|
|               | Abatacept<br>10 mg/kg<br>IV<br>N = 40 | Placebo<br>N = 42 | Différence<br>estimée<br>(IC 95 %) | Abatacept<br>125 mg SC<br>N = 213 | Placebo<br>N = 211 | Différence<br>estimée<br>(IC 95 %) |
| <b>ACR 20</b> | 47,5 %*                               | 19,0 %            | 28,7<br>(9,4 ; 48,0)               | 39,4 %*                           | 22,3 %             | 17,2 (8,7 ; 25,6)                  |
| <b>ACR 50</b> | 25,0 %                                | 2,4 %             | 22,7<br>(8,6 ; 36,9)               | 19,2 %                            | 12,3 %             | 6,9 (0,1 ; 13,7)                   |
| <b>ACR 70</b> | 12,5 %                                | 0 %               | 12,5<br>(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.

<sup>a</sup> 37 % des patients avaient déjà été traités avec un inhibiteur du TNF.

<sup>b</sup> 61 % des patients avaient déjà été traités avec un inhibiteur du TNF.

<sup>c</sup> 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 naïfs 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 naïfs 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 ( $\leq 0$  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  $\geq 0,30$  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  $\geq 0,35$  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 mutagenicité 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 minimales 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 embryon-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 limitées 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 petits 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 entraînant 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'observations 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 RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION**

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

**10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

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

## **ANNEXE II**

- A. FABRICANTS DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANTS RESPONSABLES DE LA LIBERATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

**A. FABRICANTS DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANTS RESPONSABLES DE LA LIBERATION DES LOTS**

Nom et adresse des fabricants de la substance d'origine biologique

Bristol-Myers Squibb Co.  
38 Jackson Road  
Devens, MA 01434  
Etats Unis d'Amérique

Nom et adresse des fabricants responsables de la libération des lots

CATALENT ANAGNI S.R.L.  
Loc. Fontana del Ceraso snc  
Strada Provinciale 12 Casilina, 41  
03012 Anagni (FR)  
Italie

Swords Laboratories Unlimited Company t/a Bristol-Myers Squibb Cruiserath Biologics  
Cruiserath Road, Mulhuddart  
Dublin 15  
Irlande

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

**B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

**C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des rPSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

**D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

Un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

- **Mesures additionnelles de réduction du risque**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) doit s'assurer qu'au sein de tous les Etats Membres commercialisant ORENCIA, tous les patients susceptibles d'utiliser ORENCIA aient accès à la carte d'alerte patient (fournie dans chaque conditionnement).

- **La carte d'alerte patient :**

- Un message d'avertissement pour les professionnels de la santé traitant le patient à tout moment, y compris en cas d'urgence, indiquant que le patient utilise ORENCIA.
- Que le traitement par ORENCIA est susceptible d'augmenter le risque d'infections et de réactions allergiques.
- Les signes ou symptômes d'un problème de tolérance et le moment où l'attention d'un professionnel de la santé est requise.
- Les coordonnées du médecin prescripteur ORENCIA.
- Un message d'avertissement pour les patientes qui ont reçu ORENCIA pendant la grossesse pour qu'elles informent les professionnels de santé avant toute vaccination du bébé en raison du risque potentiel d'infection grave causée par la vaccination avec des vaccins vivants.

**ANNEXE III**  
**ETIQUETAGE ET NOTICE**

## **A. ETIQUETAGE**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**

**EMBALLAGE EXTERIEUR POUR UNE BOITE DE 1 FLACON**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

ORENCIA 250 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion  
abatacept

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque flacon contient 250 mg d'abatacept.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Excipients : maltose, phosphate monosodique monohydraté et chlorure de sodium

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Poudre pour solution à diluer pour perfusion

1 flacon  
1 seringue sans silicone

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie intraveineuse après reconstitution et dilution.

Pour usage unique seulement.  
Pour la reconstitution, utiliser la seringue jetable sans silicone fournie dans le conditionnement.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

Lire la notice pour la durée de conservation du produit reconstitué.

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

À conserver au réfrigérateur.

À conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

Éliminer toute solution non-utilisée.

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/07/389/001 1 flacon et 1 seringue sans silicone

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE****15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC :  
SN :  
NN :

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**

**EMBALLAGE EXTERIEUR POUR DES BOITES MULTIPLES (COMPRENANT LA BLUE BOX)**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

ORENCIA 250 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion  
abatacept

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque flacon contient 250 mg d'abatacept.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Excipients : maltose, phosphate monosodique monohydraté et chlorure de sodium

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Poudre pour solution à diluer pour perfusion

Emballage multiple : 2 flacons et 2 seringues sans silicone (2 boîtes de 1)

Emballage multiple : 3 flacons et 3 seringues sans silicone (3 boîtes de 1)

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.

Voie intraveineuse après reconstitution et dilution.

Pour usage unique seulement.

Pour la reconstitution, utiliser la seringue jetable sans silicone fournie dans le conditionnement.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

Lire la notice pour la durée de conservation du produit reconstitué.

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

À conserver au réfrigérateur.

À conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

Éliminer toute solution non-utilisée.

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/07/389/002 2 flacons et 2 seringues sans silicone (2 boîtes de 1)

EU/1/07/389/003 3 flacons et 3 seringues sans silicone (3 boîtes de 1)

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC :  
SN :  
NN :

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**

**EMBALLAGE EXTERIEUR EN TANT QUE BOITE INTERMEDIAIRE (SANS BLUE BOX)**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

ORENCIA 250 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion  
abatacept

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque flacon contient 250 mg d'abatacept.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Excipients : maltose, phosphate monosodique monohydraté et chlorure de sodium

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Poudre pour solution à diluer pour perfusion

1 flacon  
1 seringue sans silicone

Élément d'un emballage multiple, ne peut être vendu séparément.

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie intraveineuse après reconstitution et dilution.

Pour usage unique seulement.  
Pour la reconstitution, utiliser la seringue jetable sans silicone fournie dans le conditionnement.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

Lire la notice pour la durée de conservation du produit reconstitué.

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

À conserver au réfrigérateur.

À conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

Éliminer toute solution non-utilisée.

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/07/389/002 2 flacons et 2 seringues sans silicone (2 boîtes de 1)  
EU/1/07/389/003 3 flacons et 3 seringues sans silicone (3 boîtes de 1)

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE****15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS  
PRIMAIRES**

**ETIQUETTE FLACON**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE D'ADMINISTRATION**

ORENCIA 250 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion  
abatacept  
Voie intraveineuse

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ**

**6. AUTRES**

Pour la reconstitution, utiliser la seringue jetable sans silicone fournie dans le conditionnement.

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**

**EMBALLAGE EXTERIEUR POUR UNE BOITE MULTIPLE DE 4 SERINGUES  
PREREMPLIES, AVEC PROTEGE AIGUILLE**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

ORENCIA 50 mg, solution injectable en seringue préremplie  
abatacept

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Une seringue préremplie contient 50 mg d'abatacept dans 0,4 mL.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Excipients : saccharose, poloxamer 188, phosphate monosodique monohydraté, phosphate anhydre disodique, eau pour préparations injectables.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Solution injectable en seringue préremplie

4 seringues préremplies avec protège aiguille

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie sous-cutanée.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE  
CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

À conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

À conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/07/389/013 4 seringues préremplies avec protège aiguille

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

ORENCIA 50 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC :

SN :

NN :

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS  
PRIMAIRES**

**ETIQUETTE POUR LA SERINGUE**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE D'ADMINISTRATION**

ORENCIA 50 mg, solution injectable  
abatacept  
SC

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ**

**6. AUTRES**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**

**EMBALLAGE EXTERIEUR POUR UNE BOITE MULTIPLE DE 4 SERINGUES  
PREREMPLIES, AVEC PROTEGE AIGUILLE**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

ORENCIA 87,5 mg, solution injectable en seringue préremplie  
abatacept

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Une seringue préremplie contient 87,5 mg d'abatacept dans 0,7 mL.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Excipients : saccharose, poloxamer 188, phosphate monosodique monohydraté, phosphate anhydre disodique, eau pour préparations injectables.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Solution injectable en seringue préremplie

4 seringues préremplies avec protège aiguille

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie sous-cutanée.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE  
CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

À conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

À conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU****11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/07/389/014 4 seringues préremplies avec protège aiguille

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE****15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

ORENCIA 87,5 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC :

SN :

NN :

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS  
PRIMAIRES**

**ETIQUETTE POUR LA SERINGUE**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE D'ADMINISTRATION**

ORENCIA 87,5 mg, solution injectable  
abatacept  
SC

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ**

**6. AUTRES**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**

**EMBALLAGE EXTERIEUR POUR DES BOITES DE 1, 3 ET 4 SERINGUES PREREMPLIES AVEC PROTEGE AIGUILLE**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

ORENCIA 125 mg, solution injectable en seringue préremplie  
abatacept

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Une seringue préremplie contient 125 mg d'abatacept dans un mL.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Excipients : saccharose, poloxamer 188, phosphate monosodique monohydraté, phosphate anhydre disodique, eau pour préparations injectables.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Solution injectable en seringue préremplie

1 seringue préremplie avec protège aiguille

3 seringues préremplies avec protège aiguille

4 seringues préremplies avec protège aiguille

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie sous-cutanée.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

À conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

À conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU****11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/07/389/007 1 seringue préremplie avec protège aiguille  
EU/1/07/389/008 4 seringues préremplies avec protège aiguille  
EU/1/07/389/010 3 seringues préremplies avec protège aiguille

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE****15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

ORENCIA 125 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC :  
SN :  
NN :

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**

**EMBALLAGE EXTERIEUR POUR UNE BOITE MULTIPLE (COMPRENANT LA BLUE BOX)**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

ORENCIA 125 mg, solution injectable en seringue préremplie  
abatacept

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Une seringue préremplie contient 125 mg d'abatacept dans un mL.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Excipients : saccharose, poloxamer 188, phosphate monosodique monohydraté, phosphate anhydre disodique, eau pour préparations injectables.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Solution injectable en seringue préremplie

Emballage multiple : 12 seringues préremplies avec protège aiguille (3 boîtes de 4)

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie sous-cutanée.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

À conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

À conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU****11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/07/389/009 12 seringues préremplies avec protège aiguille (3 boîtes de 4)

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE****15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

ORENCIA 125 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC :

SN :

NN :

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**

**EMBALLAGE EXTERIEUR EN TANT QUE BOITE INTERMEDIAIRE, (SANS BLUE BOX)**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

ORENCIA 125 mg, solution injectable en seringue préremplie  
abatacept

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Une seringue préremplie contient 125 mg d'abatacept dans un mL.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Excipients : saccharose, poloxamer 188, phosphate monosodique monohydraté, phosphate anhydre disodique, eau pour préparations injectables.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Solution injectable en seringue préremplie

4 seringues préremplies avec protège aiguille

Elément d'un emballage multiple, ne peut être vendu séparément.

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Voie sous-cutanée.

Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

À conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

À conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU****11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/07/389/009 12 seringues préremplies avec protège aiguille (3 boîtes de 4)

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE****15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

ORENCIA 125 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D****18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS  
PRIMAIRES**

**ETIQUETTE POUR LA SERINGUE**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE D'ADMINISTRATION**

ORENCIA 125 mg, solution injectable  
abatacept  
SC

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ**

**6. AUTRES**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**

**EMBALLAGE EXTERIEUR POUR DES BOITES DE 1ET 4 SERINGUES PREREMPLIES**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

ORENCIA 125 mg, solution injectable en seringue préremplie  
abatacept

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Une seringue préremplie contient 125 mg d'abatacept dans un mL.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Excipients : saccharose, poloxamer 188, phosphate monosodique monohydraté, phosphate anhydre disodique, eau pour préparations injectables.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Solution injectable en seringue préremplie

1 seringue préremplie

4 seringues préremplies

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie sous-cutanée.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

À conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

À conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/07/389/004 1 seringue préremplie

EU/1/07/389/005 4 seringues préremplies

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

ORENCIA 125 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC :

SN :

NN :

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**

**EMBALLAGE EXTERIEUR POUR UNE BOITE MULTIPLE (COMPRENANT LA BLUE BOX)**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

ORENCIA 125 mg, solution injectable en seringue préremplie  
abatacept

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Une seringue préremplie contient 125 mg d'abatacept dans un mL.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Excipients : saccharose, poloxamer 188, phosphate monosodique monohydraté, phosphate anhydre disodique, et eau pour préparations injectables.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Solution injectable en seringue préremplie

Emballage multiple : 12 seringues préremplies (3 boîtes de 4)

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie sous-cutanée.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

À conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

À conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU****11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/07/389/006 12 seringues préremplies (3 boîtes de 4)

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE****15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

ORENCIA 125 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC :

SN :

NN :

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**

**EMBALLAGE EXTERIEUR EN TANT QUE BOITE INTERMEDIAIRE (SANS BLUE BOX)**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

ORENCIA 125 mg, solution injectable en seringue préremplie  
abatacept

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Une seringue préremplie contient 125 mg d'abatacept dans un mL.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Excipients : saccharose, poloxamer 188, phosphate monosodique monohydraté, phosphate anhydre disodique, et eau pour préparations injectables.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Solution injectable en seringue préremplie

4 seringues préremplies

Élément d'un emballage multiple, ne peut être vendu séparément.

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie sous-cutanée.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

À conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

À conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU****11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/07/389/006 12 seringues préremplies (3 boîtes de 4)

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE****15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

ORENCIA 125 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D****18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**

**EMBALLAGE EXTERIEUR POUR UNE BOITE DE 4 STYLOS PREREMPLIS**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

ORENCIA 125 mg, solution injectable en stylo prérempli  
abatacept

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

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

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Excipients : saccharose, poloxamer 188, phosphate monosodique monohydraté, phosphate anhydre disodique, eau pour préparations injectables.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Solution injectable en stylo prérempli (ClickJect)

4 stylos préremplis ClickJect

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie sous-cutanée.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

À conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

À conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/07/389/011 4 stylos préremplis

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

ORENCIA 125 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC :

SN :

NN :

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**

**EMBALLAGE EXTERIEUR, ELEMENT D'UN EMBALLAGE MULTIPLE (COMPRENANT LA BLUE BOX)**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

ORENCIA 125 mg, solution injectable en stylo prérempli  
abatacept

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

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

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Excipients : saccharose, poloxamer 188, phosphate monosodique monohydraté, phosphate anhydre disodique, eau pour préparations injectables.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Solution injectable en stylo prérempli (ClickJect)

Emballage multiple : 12 stylos préremplis ClickJect (3 boîtes de 4)

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie sous-cutanée.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

À conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

À conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU****11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/07/389/012 12 stylos préremplis (3 boîtes de 4)

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE****15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

ORENCIA 125 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC :

SN :

NN :

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**

**EMBALLAGE EXTERIEUREN TANT QUE BOITE INTERMEDIAIRE, (SANS BLUE BOX)**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

ORENCIA 125 mg, solution injectable en stylo prérempli  
abatacept

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

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

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Excipients : saccharose, poloxamer 188, phosphate monosodique monohydraté, phosphate anhydre disodique, eau pour préparations injectables.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Solution injectable en stylo prérempli (ClickJect)

4 stylos préremplis ClickJect

Elément d'un emballage multiple, ne peut être vendu séparément.

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie sous-cutanée.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

À conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

À conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU****11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/07/389/012 12 stylos préremplis (3 boîtes de 4)

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE****15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

ORENCIA 125 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D****18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS  
PRIMAIRES**

**ETIQUETTE POUR LE STYLO PREREMPLI**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE D'ADMINISTRATION**

ORENCIA 125 mg, solution injectable  
abatacept  
Voie sous-cutanée

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ**

**6. AUTRES**

## CARTE DE SURVEILLANCE DU PATIENT ORENCIA IV

|   |   |
|---|---|
| <p><b>Carte de surveillance du patient ORENCIA</b></p> <p>Cette carte de surveillance contient des informations importantes de sécurité d'emploi que vous devez connaître avant votre mise sous traitement par ORENCIA et pendant votre traitement.</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Montrez cette carte à tous les médecins qui vous suivent.</li></ul> <p><b>Infections</b></p> <p>ORENCIA augmente le risque d'infections.</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Vous ne devez pas être traité par ORENCIA si vous présentez une infection sévère.</li><li>- Vous devez être dépisté pour certaines infections avant la mise en route du traitement par ORENCIA.</li></ul> <p><b>Tuberculose :</b> Vous devez effectuer un test de dépistage de la tuberculose avant l'initiation du traitement par ORENCIA. Il est très important de prévenir votre médecin si vous avez déjà présenté une tuberculose ou si vous avez été en contact avec une personne ayant présenté une tuberculose.</p> <p><b>Hépatite :</b> les traitements anti-rhumatismaux ont été associés à des cas de réactivation de l'hépatite B. Vous devez effectuer un test de dépistage des hépatites virales, conformément aux recommandations en vigueur.</p> | <p><b>Infections</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Si vous présentez des symptômes évoquant une infection tels que fièvre, toux persistante, perte de poids ou apathie, contactez immédiatement un médecin.</li></ul> <p><b>Réactions allergiques</b></p> <p>Des réactions allergiques peuvent survenir après l'administration d'ORENCIA. Si vous présentez des symptômes tels qu'une oppression de la poitrine, un sifflement respiratoire, des sensations vertigineuses importantes ou des étourdissements, contactez immédiatement un médecin.</p> <p><b>Dates de traitement par ORENCIA :</b></p> <p>1<sup>ère</sup> perfusion : _____</p> <p>Perfusion la plus récente : _____</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Reportez-vous à la notice d'ORENCIA pour de plus amples informations.</li><li>• Assurez-vous d'avoir la liste de l'ensemble des autres traitements que vous prenez, lors de chaque visite auprès d'un médecin.</li></ul> <p>Nom du patient : _____</p> <p>Nom du médecin : _____</p> <p>Téléphone du médecin : _____</p> <p>Conservez cette carte sur vous 3 mois après la dernière perfusion d'ORENCIA car les effets indésirables peuvent survenir longtemps après la dernière administration.</p> <p>ORENCIA ne doit pas être administré chez la femme enceinte à moins que cela ne s'avère clairement nécessaire. Si vous avez reçu ORENCIA alors que vous étiez enceinte, il est important que vous informiez les professionnels de santé qui s'occupent de votre bébé avant que des vaccins soient administrés à votre bébé. Votre bébé peut présenter un risque d'infection sévère causée par des «vaccins vivants» pendant 14 semaines après votre dernière administration d'ORENCIA.</p> <p>[Mmm AAAA]</p> |
|---|---|

## CARTE DE SURVEILLANCE DU PATIENT ORENCIA SC

|   |   |
|---|---|
| <p><b>Carte de surveillance du patient ORENCIA</b></p> <p>Cette carte de surveillance contient des informations importantes de sécurité d'emploi que vous devez connaître avant votre mise sous traitement par ORENCIA et pendant votre traitement.</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Montrez cette carte à tous les médecins qui vous suivent.</li></ul> <p><b>Infections</b></p> <p>ORENCIA augmente le risque d'infections.</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Vous ne devez pas être traité par ORENCIA si vous présentez une infection sévère.</li><li>- Vous devez être dépisté pour certaines infections avant la mise en route du traitement par ORENCIA.</li></ul> <p><b>Tuberculose :</b> Vous devez effectuer un test de dépistage de la tuberculose avant l'initiation du traitement par ORENCIA. Il est très important de prévenir votre médecin si vous avez déjà présenté une tuberculose ou si vous avez été en contact avec une personne ayant présenté une tuberculose.</p> <p><b>Hépatite :</b> les traitements anti-rhumatismaux ont été associés à des cas de réactivation de l'hépatite B. Vous devez effectuer un test de dépistage des hépatites virales, conformément aux recommandations en vigueur.</p> | <p><b>Infections</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Si vous présentez des symptômes évoquant une infection tels que fièvre, toux persistante, perte de poids ou apathie, contactez immédiatement un médecin.</li></ul> <p><b>Réactions allergiques</b></p> <p>Des réactions allergiques peuvent survenir après l'administration d'ORENCIA. Si vous présentez des symptômes tels qu'une oppression de la poitrine, un sifflement respiratoire, des sensations vertigineuses importantes ou des étourdissements, contactez immédiatement un médecin.</p> <p><b>Début du traitement par ORENCIA :</b></p> <p>_____</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Reportez-vous à la notice d'ORENCIA pour de plus amples informations.</li><li>• Assurez-vous d'avoir la liste de l'ensemble des autres traitements que vous prenez, lors de chaque visite auprès d'un médecin.</li></ul> <p>Nom du patient : _____</p> <p>Nom du médecin : _____</p> <p>Téléphone du médecin : _____</p> <p>Conservez cette carte sur vous 3 mois après la dernière administration d'ORENCIA car les effets indésirables peuvent survenir longtemps après la dernière administration.</p> <p>ORENCIA ne doit pas être administré chez la femme enceinte à moins que cela ne s'avère clairement nécessaire. Si vous avez reçu ORENCIA alors que vous étiez enceinte, il est important que vous informiez les professionnels de santé qui s'occupent de votre bébé avant que des vaccins soient administrés à votre bébé. Votre bébé peut présenter un risque d'infection sévère causée par des «vaccins vivants» pendant 14 semaines après votre dernière administration d'ORENCIA.</p> <p>[Mmm AAAA]</p> |
|---|---|

**B. NOTICE**

**Notice : information du patient**  
**ORENCIA 250 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion**  
abatacept

**Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.**

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

**Que contient cette notice ?:**

1. Qu'est-ce qu'ORENCIA et dans quel cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre ORENCIA ?
3. Comment utiliser ORENCIA ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver ORENCIA ?
6. Contenu de l'emballage et autres informations

**1. Qu'est-ce qu'ORENCIA et dans quel cas est-il utilisé ?**

ORENCIA contient une substance active, l'abatacept, une protéine produite par culture cellulaire. ORENCIA atténue l'attaque menée par le système immunitaire contre certains tissus de l'organisme en agissant sur des cellules immunitaires (les lymphocytes T) qui contribuent au développement de la polyarthrite rhumatoïde. ORENCIA module sélectivement l'activation des lymphocytes T impliqués dans la réponse inflammatoire du système immunitaire.

ORENCIA est utilisé pour traiter la polyarthrite rhumatoïde et rhumatisme psoriasique chez l'adulte et aussi l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire chez l'enfant âgé de 6 ans et plus.

Polyarthrite Rhumatoïde

La polyarthrite rhumatoïde est une maladie systémique, chronique, progressive qui, en l'absence de traitement, peut avoir des conséquences graves, telles que des destructions articulaires, une incapacité fonctionnelle et une altération de la vie quotidienne. Chez les personnes atteintes de polyarthrite rhumatoïde, leur système immunitaire attaque des tissus de l'organisme, entraînant des douleurs et un gonflement des articulations. Ceci peut entraîner des destructions articulaires. La polyarthrite rhumatoïde (PR) affecte chacun différemment. Chez la plupart des personnes, les symptômes articulaires se développent progressivement durant plusieurs années. Cependant, chez certains, la PR peut progresser rapidement, alors que d'autres personnes peuvent être atteintes durant une période limitée puis entrer en période de rémission. La PR est généralement une maladie chronique (à long terme) et progressive. Cela signifie que la PR peut continuer à endommager vos articulations, même si vous êtes sous traitement, que vous ayez encore ou non des symptômes. En trouvant un traitement adapté, le processus de la maladie pourra être ralenti, ce qui pourra vous aider à réduire la destruction articulaire à long terme, ainsi que la douleur et la fatigue, et à améliorer votre qualité de vie globale.

ORENCIA est utilisé pour traiter la polyarthrite rhumatoïde active modérée à sévère quand vous ne répondez pas suffisamment au traitement par d'autres traitements de fond ou par une autre classe de médicaments, les inhibiteurs du facteur de nécrose tumorale (TNF). Il est utilisé en association avec un autre médicament appelé méthotrexate.

ORENCIA peut aussi être utilisé en association avec le méthotrexate pour traiter la polyarthrite rhumatoïde très active et évolutive non traitée préalablement par le méthotrexate.

### Rhumatisme Psoriasique

Le rhumatisme psoriasique est une maladie inflammatoire des articulations, généralement accompagnée de psoriasis, une maladie inflammatoire de la peau. Si vous avez un rhumatisme psoriasique actif, vous recevrez d'abord d'autres médicaments. Si vous ne répondez pas assez bien à ces médicaments, vous pouvez recevoir ORENCIA pour :

- Réduire les signes et les symptômes de votre maladie.
- Ralentir les dommages aux os et aux articulations.
- Améliorez votre fonction physique et votre capacité à faire des activités quotidiennes normales.

ORENCIA est utilisé pour traiter le rhumatisme psoriasique seul ou en association avec le méthotrexate.

### Arthrite Juvénile Idiopathique Polyarticulaire

L'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire est une maladie chronique inflammatoire touchant une ou plusieurs articulations chez les enfants et les adolescents.

ORENCIA poudre pour solution à diluer pour perfusion est utilisé chez les enfants et les adolescents âgés de 6 à 17 ans lorsqu'un précédent traitement de fond n'a pas été suffisant ou n'est pas adapté pour lui. ORENCIA est généralement administré en association avec du méthotrexate, bien qu'ORENCIA puisse être administré seul si le traitement par méthotrexate est inadapté.

ORENCIA est utilisé afin de :

- ralentir la progression des destructions articulaires
- améliorer les capacités fonctionnelles
- améliorer les autres signes et les symptômes de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire

## **2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre ORENCIA ?**

### **Ne prenez jamais ORENCIA**

- **si vous êtes allergique** à l'abatacept ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).
- **si vous avez une infection sévère ou incontrôlée**, ne démarrez pas le traitement par ORENCIA. Une infection pourrait favoriser la survenue d'effets indésirables graves dus à ORENCIA.

### **Avertissements et précautions**

Adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère.

- **si vous avez des réactions allergiques** telles qu'une oppression de la poitrine, une respiration sifflante, des sensations vertigineuses ou des étourdissements importants, un gonflement ou une éruption cutanée, **veuillez en informer immédiatement votre médecin.**
- si vous, votre partenaire ou votre aidant remarquez une **apparition ou une aggravation de symptômes neurologiques**, notamment une faiblesse musculaire générale, des troubles de la vision, des difficultés à parler, un **changement dans votre démarche** ou des problèmes d'**équilibre, des troubles de la pensée, de la mémoire ou de l'orientation**, entraînant une confusion et des modifications de la personnalité, **contactez immédiatement votre médecin**, car ces signes peuvent être des symptômes d'une infection cérébrale très rare, grave et potentiellement fatale appelée leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP).
- **si vous avez une infection, quelle qu'elle soit**, y compris une infection chronique ou localisée, si vous êtes souvent sujet à des infections ou **si vous avez des symptômes d'infection (par exemple : fièvre, malaise, problèmes dentaires)**, **il est important d'en informer votre médecin.** ORENCIA peut diminuer la capacité de votre organisme à lutter contre les infections, et le traitement peut vous rendre plus sensible aux infections ou aggraver une infection existante.
- **si vous avez eu la tuberculose (TB)** ou présentez des symptômes de tuberculose (toux persistante, perte de poids, apathie, fièvre modérée) **informez votre médecin.** Avant de prendre ORENCIA, votre médecin vous examinera ou vous fera passer un test cutané de dépistage de la tuberculose.

- **si vous avez une hépatite virale**, informez votre médecin. Avant de prendre ORENCIA, votre médecin pourra vous examiner pour cette hépatite.
- **si vous avez un cancer**, votre médecin décidera si vous pouvez tout de même prendre ORENCIA.
- **si vous avez été récemment vacciné** ou envisagez de vous faire vacciner, **informez votre médecin**. Certains vaccins ne doivent pas être administrés lorsque vous êtes traité par ORENCIA. **Consultez votre médecin avant toute vaccination, quelle qu'elle soit**. Il est recommandé, pour les patients atteints d'arthrite juvénile idiopathique, que toutes les vaccinations soient à jour conformément aux recommandations vaccinales en vigueur, avant l'instauration du traitement par ORENCIA. Certaines vaccinations peuvent provoquer des infections liées au vaccin. Si vous avez reçu ORENCIA alors que vous étiez enceinte, votre bébé peut présenter un risque plus élevé de contracter une telle infection jusqu'à environ 14 semaines après la dernière dose que vous avez reçue pendant votre grossesse. Il est important que vous informiez les médecins et les autres professionnels de santé qui s'occupent de votre bébé que vous avez reçu de l'ORENCIA pendant votre grossesse afin qu'ils puissent décider quand votre bébé devrait recevoir un vaccin.
- **si vous utilisez un lecteur de glycémie**. ORENCIA contient du maltose, un sucre qui peut donner des valeurs de glycémie faussement élevées avec certains lecteurs. Votre médecin pourra vous recommander une méthode différente pour surveiller votre glycémie.

Votre médecin peut également effectuer des tests afin d'examiner vos constantes hématologiques.

### Enfants et adolescents

ORENCIA, poudre pour solution à diluer pour perfusion n'a pas été étudié chez les enfant et les adolescents âgés de moins de 6 ans ; par conséquent, l'utilisation d'ORENCIA, poudre pour solution à diluer pour perfusion n'est pas recommandé chez ces patients.

ORENCIA, solution injectable en seringue préremplie est disponible pour administration par voir sous-cutanée chez les patients âgés de 2 ans et plus.

### Autres médicaments et ORENCIA

Informez votre médecin si vous prenez, avez récemment pris, ou pourriez prendre tout autre médicament.

**ORENCIA ne doit pas être utilisé** avec des médicaments biologiques indiqués dans la polyarthrite rhumatoïde, y compris les inhibiteurs du TNF tels que l'adalimumab, l'etanercept et l'infliximab ; il n'existe pas d'éléments de preuve suffisants pour recommander son administration avec l'anakinra et le rituximab.

**L'administration d'ORENCIA est possible** avec d'autres médicaments fréquemment utilisés pour traiter la polyarthrite rhumatoïde, tels que les corticoïdes ou les antalgiques, incluant les anti-inflammatoires non-stéroïdiens comme l'ibuprofène ou le diclofénac.

Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre tout autre médicament lors de votre traitement par ORENCIA.

### Grossesse et allaitement

Les effets d'ORENCIA sur la grossesse ne sont pas connus. Par conséquent, n'utilisez pas ORENCIA si vous êtes enceinte, à moins que votre médecin ne vous le recommande expressément.

- si vous êtes une femme susceptible d'être enceinte, vous devez utiliser une méthode de contraception efficace pendant toute la durée du traitement par ORENCIA et pendant les 14 semaines qui suivent la dernière administration. Votre médecin vous indiquera les méthodes adaptées.
- informez votre médecin si vous êtes enceinte pendant votre traitement par ORENCIA.

Si vous avez reçu ORENCIA durant votre grossesse, votre bébé peut présenter un risque plus élevé de contracter une infection. Il est important que vous informiez les médecins et les autres professionnels

de santé qui s'occupent de votre bébé que vous avez reçu de l'ORENCIA pendant votre grossesse afin qu'ils puissent décider quand votre bébé devrait recevoir un vaccin (pour plus d'information voir la section sur la vaccination).

On ne sait pas si ORENCIA passe dans le lait maternel. **Vous devez arrêter d'allaiter** si vous êtes traitée par ORENCIA et ce jusqu'à 14 semaines après la dernière administration.

#### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

L'utilisation d'ORENCIA ne devrait pas affecter l'aptitude à conduire des véhicules, rouler en vélo ou à utiliser des machines. Cependant, si vous vous sentez fatigué ou indisposé après avoir reçu ORENCIA, vous ne devez pas conduire, rouler en vélo ou utiliser de machines.

#### **ORENCIA contient du sodium**

Ce médicament contient 34,5 mg de sodium (composant principal du sel de cuisine/table) pour une dose maximale de 4 flacons (8,625 mg de sodium par flacon). Cela équivaut 1,7 % de l'apport alimentaire quotidien maximal de sodium chez l'adulte recommandé par l'OMS.

### **3. Comment utiliser ORENCIA ?**

ORENCIA vous sera administré sous la surveillance d'un médecin expérimenté.

#### **Dose recommandée chez l'adulte**

La dose recommandée d'abatacept chez les adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde ou de rhumatisme psoriasique dépend du poids :

| <b>Votre poids</b> | <b>Dose</b> | <b>Nom-<br/>bre de<br/>flacon<br/>s</b> |
|--------------------|-------------|---|
| Moins de 60 kg     | 500 mg      | 2                                       |
| 60 kg - 100 kg     | 750 mg      | 3                                       |
| Plus de 100 kg     | 1 000 mg    | 4                                       |

Votre médecin déterminera la durée du traitement et vous indiquera les médicaments, y compris d'autres traitements de fond, le cas échéant, que vous pourrez poursuivre conjointement au traitement par ORENCIA.

Les adultes de plus de 65 ans peuvent utiliser ORENCIA sans modification de dose.

#### **Utilisation chez les enfants et les adolescents**

Chez les enfants et les adolescents âgés de 6 à 17 ans atteints d'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire qui pèsent moins de 75 kg, la dose recommandée d'abatacept par voie intraveineuse est de 10 mg/kg. Les enfants pesant 75 kg ou plus doivent recevoir une dose d'ORENCIA, poudre pour solution à diluer pour perfusion correspondant à celle de l'adulte.

#### **Comment ORENCIA vous est administré**

ORENCIA vous sera administré par voie intraveineuse, le plus souvent au niveau du bras, pendant 30 minutes. Ce type d'administration s'appelle une perfusion. Le personnel soignant vous surveillera pendant la perfusion d'ORENCIA.

ORENCIA se présente sous forme de poudre pour solution pour perfusion. Avant de vous être administrée, cette poudre est d'abord dissoute dans de l'eau pour préparations injectables ; puis, la solution qui en résulte est diluée avec une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %).

### **La fréquence d'administration d'ORENCIA**

L'administration d'ORENCIA sera répétée 2 semaines et 4 semaines après la première perfusion. Par la suite, l'administration se fera toutes les 4 semaines. Votre médecin déterminera la durée du traitement et vous indiquera les médicaments que vous pourrez poursuivre conjointement au traitement par ORENCIA.

### **Si vous avez pris plus d'ORENCIA que vous n'auriez dû**

Si cette situation se produit, votre médecin surveillera l'apparition de tout signe ou symptôme d'effet indésirable et instaurera, si nécessaire, un traitement.

### **Si vous oubliez de prendre ORENCIA**

Si vous manquez une perfusion prévue, demandez à votre médecin de planifier la prochaine administration.

### **Si vous arrêtez d'utiliser ORENCIA**

La décision d'arrêter le traitement par ORENCIA doit être discutée avec votre médecin.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, **demandez plus d'informations à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.**

## **4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?**

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Les effets indésirables les plus fréquemment rencontrés avec ORENCIA sont les infections des voies respiratoires supérieures (incluant les infections du nez et de la gorge), les maux de tête et les nausées, comme mentionné ci-dessous. ORENCIA peut provoquer des effets indésirables graves qui peuvent nécessiter un traitement.

**Les éventuels effets indésirables graves** incluent des infections sévères, des tumeurs malignes (cancer) et des réactions allergiques, comme mentionné ci-dessous.

**Informez votre médecin immédiatement** si vous remarquez l'un des effets indésirables suivants :

- éruption cutanée sévère, urticaire ou autres signes de réaction allergique
- oedème du visage, des mains, des pieds
- troubles respiratoires ou de la déglutition
- fièvre, toux persistante, perte de poids, manque d'énergie

**Informez votre médecin dès que possible** si vous remarquez l'un des effets indésirables suivants :

- sensation de malaise général, problèmes dentaires, sensation de brûlure en urinant, éruption cutanée douloureuse, boutons de fièvre (herpès), toux.

Les symptômes décrits ci-dessus peuvent être les signes des effets indésirables listés ci-dessous, ceux-ci ont tous été observés lors des essais cliniques chez l'adulte avec ORENCIA.

**Très fréquents** (affectant plus d'une personne sur 10) :

- infections des voies respiratoires supérieures (incluant des infections du nez, de la gorge et sinusite).

**Fréquents** (affectant moins d'1 personne sur 10) :

- infections des poumons, infections urinaires, boutons de fièvre (herpès), grippe
- maux de tête, sensations vertigineuses
- pression artérielle élevée
- toux
- douleurs abdominales, diarrhées, nausées, acidité gastrique, aphtes, vomissements
- éruption cutanée

- fatigue, faiblesse
- anomalies des tests hépatiques

**Peu fréquents** (affectant moins d'1 personne sur 100) :

- infections dentaires, infection fongique des ongles, infections musculaires, septicémie, abcès sous-cutanés, infection rénale, otite
- diminution du nombre de globules blancs
- cancer de la peau, verrues
- diminution du nombre des plaquettes sanguines
- réactions allergiques
- dépression, anxiété, troubles du sommeil
- migraine
- engourdissement
- sécheresse oculaire, baisse de la vision
- inflammation oculaire
- palpitations, fréquence cardiaque élevée ou basse
- diminution de la pression artérielle, bouffées de chaleur, inflammation des vaisseaux sanguins, rougeur de la face
- difficultés à respirer, sifflements respiratoires, essoufflement, aggravation aiguë d'une maladie pulmonaire appelée bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO)
- sensation de gorge serrée
- rhinite
- tendance augmentée aux ecchymoses, peau sèche, psoriasis, rougeur de la peau, transpiration excessive, acnée
- perte de cheveux, démangeaison, urticaire
- douleurs articulaires
- douleurs des extrémités
- absence de règles, règles excessives
- états grippaux, prise de poids, réactions liées à la perfusion

**Rares** (affectant moins d'1 personne sur 1 000) :

- tuberculose
- inflammation de l'utérus, des trompes de Fallope et/ou des ovaires
- infection gastro-intestinale
- leucémie (cancer des globules blancs), cancer du poumon

Enfants et adolescents atteints d'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire

Les effets indésirables rapportés chez les enfants et les adolescents atteints d'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire sont similaires à ceux rapportés chez les adultes, précédemment décrits, avec les différences suivantes :

**Fréquents** (affectant moins d'1 personne sur 10) :

- infection des voies aériennes supérieures (notamment infections du nez, des sinus et de la gorge)
- fièvre

**Peu fréquents** (affectant moins d'1 personne sur 100) :

- sang dans les urines
- infection de l'oreille

**Déclaration des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien, ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration** décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

## 5. Comment conserver ORENCIA ?

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette et la boîte après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

A conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière.

Après reconstitution et dilution, la solution pour perfusion est stable pendant 24 heures au réfrigérateur mais pour des raisons bactériologiques elle doit être utilisée immédiatement.

Ne pas utiliser ce médicament si vous remarquez des particules opaques, un jaunissement ou tout autre corps étranger dans la solution pour perfusion.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

## 6. Contenu de l'emballage et autres informations

### Ce que contient ORENCIA

- La substance active est l'abatacept. Chaque flacon contient 250 mg d'abatacept.
- Après reconstitution, chaque mL contient 25 mg d'abatacept.
- Les autres composants sont le maltose, le phosphate monosodique monohydraté et du chlorure de sodium (voir rubrique 2 "ORENCIA contient du sodium").

### Qu'est-ce qu'ORENCIA et contenu de l'emballage extérieur

ORENCIA, poudre pour solution à diluer pour perfusion, est une poudre (couleur blanc à blanc cassé) qui se présente sous forme de lyophilisat (en un bloc ou en plusieurs morceaux).

ORENCIA est disponible en boîte de 1 flacon avec 1 seringue sans silicone, et en emballages multiples contenant 2, ou 3 flacons et 2, ou 3 seringues sans silicone (2 ou 3 boîtes de 1).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

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

### Fabricant

CATALENT ANAGNI S.R.L.  
Loc. Fontana del Ceraso snc  
Strada Provinciale 12 Casilina, 41  
03012 Anagni (FR)  
Italie

Swords Laboratories Unlimited Company t/a Bristol-Myers Squibb Cruiserath Biologics  
Cruiserath Road, Mulhuddart  
Dublin 15  
Irlande

## La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

### Autres sources d'informations

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

---

### Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de la santé :

La reconstitution et la dilution doivent être effectuées conformément aux règles de bonnes pratiques, particulièrement en ce qui concerne l'asepsie.

**Détermination de la dose :** voir rubrique 3 « Comment utiliser ORENCIA » de la notice.

**Reconstitution des flacons :** dans des conditions aseptiques, reconstituez chaque flacon avec 10 mL d'eau pour préparations injectables en utilisant **la seringue jetable sans silicone fournie avec chaque flacon** et une aiguille 18-21 gauge. Retirer l'opercule du flacon et en essuyer le sommet à l'aide d'une lingette alcoolisée. Insérer l'aiguille de la seringue dans le flacon à travers le centre du bouchon en caoutchouc et diriger le flux d'eau pour préparations injectables contre la paroi de verre du flacon. Ne pas utiliser le flacon s'il n'y a pas de vide. Retirer la seringue et l'aiguille après que les 10 mL d'eau pour préparations injectables ont été injectés dans le flacon. Pour minimiser la formation de mousse dans les solutions d'ORENCIA, remuer doucement chaque flacon jusqu'à ce que le contenu soit complètement dissous. Ne pas secouer. **Évitez l'agitation prolongée ou vigoureuse.** Après dissolution complète de la poudre, faites une prise d'air dans le flacon avec une aiguille pour dissiper la mousse éventuellement présente. Après reconstitution, la solution doit être claire et incolore à jaune pâle. Ne pas utiliser si des particules opaques, un jaunissement ou des corps étrangers sont présents.

**Préparation de la perfusion :** immédiatement après la reconstitution, la solution doit être diluée dans une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) jusqu'à un volume total de 100 mL. Retirer de la poche ou de la bouteille pour perfusion de 100 mL un volume de solution de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) équivalent au volume total de solution d'ORENCIA reconstituée. Transférer lentement la solution d'ORENCIA reconstituée de chaque flacon dans la poche ou la bouteille pour perfusion en utilisant, pour chaque flacon, la même **seringue jetable sans silicone fournie utilisée pour la reconstitution**. Mélanger doucement. La concentration finale d'abatacept dans la poche ou la bouteille dépendra de la quantité de principe actif ajouté mais ne dépassera pas 10 mg/mL.

**Administration :** quand la reconstitution et la dilution sont effectuées dans des conditions aseptiques, la solution pour perfusion d'ORENCIA peut être utilisée immédiatement ou dans les 24 heures si elle est conservée au réfrigérateur entre 2 °C et 8 °C. Cependant, pour des raisons bactériologiques, il faut l'utiliser immédiatement. Avant l'administration, la solution d'ORENCIA doit être inspectée visuellement pour détecter la présence de particules étrangères ou d'un jaunissement. Jeter la solution si des particules étrangères ou un jaunissement sont observés. La solution diluée d'ORENCIA doit être administrée en totalité sur une période de 30 minutes en utilisant un set de perfusion et un filtre stérile, apyrogène, à faible liaison aux protéines (diamètre des pores de 0,2 à 1,2 µm). Ne pas conserver de solution inutilisée en vue d'une réutilisation.

**Autres médicaments :** ne pas mélanger ORENCIA avec d'autres médicaments ni le perfuser simultanément à d'autres médicaments dans la même tubulure. Aucune étude de compatibilité physique ou biochimique n'a été réalisée afin d'évaluer l'administration concomitante d'ORENCIA et d'autres médicaments.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

**Notice : information du patient**  
**ORENCIA 50 mg, solution injectable en seringue préremplie**  
**ORENCIA 87,5 mg, solution injectable en seringue préremplie**  
**ORENCIA 125 mg, solution injectable en seringue préremplie**  
abatacept

**Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.**

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien, ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

**Que contient cette notice ? :**

1. Qu'est-ce qu'ORENCIA et dans quel cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser ORENCIA ?
3. Comment utiliser ORENCIA ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver ORENCIA ?
6. Contenu de l'emballage et autres informations

**1. Qu'est-ce qu'ORENCIA et dans quel cas est-il utilisé ?**

ORENCIA contient une substance active, l'abatacept, une protéine produite par culture cellulaire. ORENCIA atténue l'attaque menée par le système immunitaire contre certains tissus de l'organisme en agissant sur des cellules immunitaires (les lymphocytes T) qui contribuent au développement de la polyarthrite rhumatoïde. ORENCIA module sélectivement l'activation des lymphocytes T impliqués dans la réponse inflammatoire du système immunitaire.

ORENCIA est utilisé pour traiter la polyarthrite rhumatoïde et rhumatisme psoriasique chez l'adulte et aussi l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire chez l'enfant âgé de 2 ans et plus.

Polyarthrite Rhumatoïde

La polyarthrite rhumatoïde est une maladie systémique, chronique, progressive qui, en l'absence de traitement, peut avoir des conséquences graves, telles que des destructions articulaires, une incapacité fonctionnelle et une altération de la vie quotidienne. Chez les personnes atteintes de polyarthrite rhumatoïde, leur système immunitaire attaque des tissus de l'organisme, entraînant des douleurs et un gonflement des articulations. Ceci peut endommager vos articulations. La polyarthrite rhumatoïde (PR) affecte chacun différemment. Chez la plupart des personnes, les symptômes articulaires se développent progressivement durant plusieurs années. Cependant, chez certains, la PR peut progresser rapidement, alors que d'autres personnes peuvent être atteintes durant une période limitée puis entrer en période de rémission. La PR est généralement une maladie chronique (à long terme) et progressive. Cela signifie que la PR peut continuer à endommager vos articulations, même si vous êtes sous traitement, que vous ayez encore ou non des symptômes. En trouvant un traitement adapté, le processus de la maladie pourra être ralenti, ce qui pourra vous aider à réduire la destruction articulaire à long terme, ainsi que la douleur et la fatigue, et à améliorer votre qualité de vie globale.

ORENCIA est utilisé pour traiter la polyarthrite rhumatoïde active modérée à sévère quand vous ne répondez pas suffisamment à d'autres traitements de fond ou à une autre classe de médicaments, les inhibiteurs du facteur de nécrose tumorale (TNF). Il est utilisé en association avec un autre médicament appelé méthotrexate.

ORENCIA peut aussi être utilisé en association avec le méthotrexate pour traiter la polyarthrite rhumatoïde très active et évolutive non traitée préalablement par le méthotrexate.

ORENCIA est utilisé afin de :

- ralentir la progression des destructions articulaires
- améliorer vos capacités fonctionnelles

### Rhumatisme Psoriasique

Le rhumatisme psoriasique est une maladie inflammatoire des articulations, généralement accompagnée de psoriasis, une maladie inflammatoire de la peau. Si vous avez un rhumatisme psoriasique actif, vous recevrez d'abord d'autres médicaments. Si vous ne répondez pas assez bien à ces médicaments, vous pouvez recevoir ORENCIA pour :

- Réduire les signes et les symptômes de votre maladie.
- Ralentir les dommages aux os et aux articulations.
- Améliorez votre fonction physique et votre capacité à faire des activités quotidiennes normales.

ORENCIA est utilisé pour traiter le rhumatisme psoriasique seul ou en association avec le méthotrexate.

### Arthrite Juvénile Idiopathique Polyarticulaire

L'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire est une maladie chronique inflammatoire touchant une ou plusieurs articulations chez les enfants et les adolescents.

ORENCIA solution injectable en seringue préremplie est utilisé chez l'enfant et l'adolescent âgés de 2 à 17 ans lorsqu'un précédent traitement de fond n'a pas été suffisant ou n'est pas adapté pour lui. ORENCIA est généralement administré en association avec du méthotrexate, bien qu'ORENCIA puisse être administré seul si le traitement par méthotrexate est inadapté.

ORENCIA est utilisé afin de :

- ralentir la progression des destructions articulaires
- améliorer les capacités fonctionnelles
- améliorer les autres signes et les symptômes de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire

## **2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser ORENCIA**

### **N'utilisez jamais ORENCIA ?**

- **si vous êtes allergique** à l'abatacept ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).
- **si vous avez une infection sévère ou incontrôlée**, ne démarrez pas le traitement par ORENCIA. Une infection pourrait favoriser la survenue d'effets indésirables graves dus à ORENCIA.

### **Avertissements et précautions**

Adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère.

- **si vous avez des réactions allergiques** telles qu'une oppression de la poitrine, une respiration sifflante, des sensations vertigineuses ou des étourdissements importants, un gonflement ou une éruption cutanée, **veuillez en informer immédiatement votre médecin.**
- si vous, votre partenaire ou votre aidant remarquez une **apparition ou une aggravation de symptômes neurologiques**, notamment une faiblesse musculaire générale, des troubles de la vision, des difficultés à parler, un **changement dans votre démarche** ou des problèmes d'**équilibre, des troubles de la pensée, de la mémoire ou de l'orientation**, entraînant une confusion et des modifications de la personnalité, **contactez immédiatement votre médecin,**

car ces signes peuvent être des symptômes d'une infection cérébrale très rare, grave et potentiellement fatale appelée leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP).

- **si vous avez une infection**, quelle qu'elle soit, y compris une infection chronique ou localisée, si vous êtes souvent sujet à des infections ou **si vous avez des symptômes d'infection (par exemple : fièvre, malaise, problèmes dentaires), il est important d'en informer votre médecin**. ORENCIA peut diminuer la capacité de votre organisme à lutter contre les infections, et le traitement peut vous rendre plus sensible aux infections ou aggraver une infection existante.
- **si vous avez eu la tuberculose (TB)** ou présentez des symptômes de tuberculose (toux persistante, perte de poids, apathie, fièvre modérée) **informez votre médecin**. Avant d'utiliser ORENCIA, votre médecin vous examinera ou vous fera passer un test cutané de dépistage de la tuberculose.
- **si vous avez une hépatite virale**, informez votre médecin. Avant d'utiliser ORENCIA, votre médecin pourra vous examiner pour cette hépatite.
- **si vous avez un cancer**, votre médecin décidera si vous pouvez tout de même prendre ORENCIA.
- **si vous avez été récemment vacciné** ou envisagez de vous faire vacciner, **informez votre médecin**. Certains vaccins ne doivent pas être administrés lorsque vous recevez ORENCIA. **Consultez votre médecin avant toute vaccination, quelle qu'elle soit**. Certaines vaccinations peuvent provoquer des infections liées au vaccin. Si vous avez reçu ORENCIA alors que vous étiez enceinte, votre bébé peut présenter un risque plus élevé de contracter une telle infection jusqu'à environ 14 semaines après la dernière dose que vous avez reçue pendant votre grossesse. Il est important que vous informiez les médecins et les autres professionnels de santé qui s'occupent de votre bébé que vous avez reçu de l'ORENCIA pendant votre grossesse afin qu'ils puissent décider quand votre bébé devrait recevoir un vaccin.

Votre médecin peut également effectuer des tests afin d'examiner vos constantes hématologiques.

### **Enfants et adolescents**

ORENCIA solution injectable en seringue préremplie n'a pas été étudié chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 2 ans. Par conséquent, l'utilisation d'ORENCIA solution injectable en seringue préremplie n'est pas recommandée chez ces patients.

### **Autres médicaments et ORENCIA**

Informez votre médecin si vous prenez, avez récemment pris, ou pourriez prendre tout autre médicament.

**ORENCIA ne doit pas être utilisé** avec des médicaments biologiques indiqués dans la polyarthrite rhumatoïde, y compris les inhibiteurs du TNF tels que l'adalimumab, l'etanercept et l'infliximab ; il n'existe pas d'éléments de preuve suffisants pour recommander son administration avec l'anakinra et le rituximab.

**ORENCIA peut être utilisé** avec d'autres médicaments fréquemment utilisés pour traiter la polyarthrite rhumatoïde tels que les corticoïdes ou les antalgiques, incluant les anti-inflammatoires non-stéroïdiens comme l'ibuprofène ou le diclofénac.

Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre tout autre médicament lors de votre traitement par ORENCIA.

### **Grossesse et allaitement**

Les effets d'ORENCIA sur la grossesse ne sont pas connus. Par conséquent, n'utilisez pas ORENCIA si vous êtes enceinte, à moins que votre médecin ne vous le recommande expressément.

- si vous êtes une femme susceptible d'être enceinte, vous devez utiliser une méthode de contraception fiable pendant toute la durée du traitement par ORENCIA et durant les 14 semaines qui suivent la dernière administration. Votre médecin vous conseillera sur les méthodes recommandées.
- informez votre médecin si vous êtes enceinte pendant votre traitement par ORENCIA.

Si vous avez reçu ORENCIA durant votre grossesse, votre bébé peut présenter un risque plus élevé de contracter une infection. Il est important que vous informiez les médecins et les autres professionnels de santé qui s'occupent de votre bébé que vous avez reçu de l'ORENCIA pendant votre grossesse afin qu'ils puissent décider quand votre bébé devrait recevoir un vaccin (pour plus d'information voir la section sur la vaccination).

On ne sait pas si ORENCIA passe dans le lait maternel. **Vous devez arrêter d'allaiter** si vous êtes traitée par ORENCIA et ce jusqu'à 14 semaines après la dernière administration.

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

L'utilisation d'ORENCIA ne devrait pas affecter l'aptitude à conduire des véhicules, rouler en vélo ou à utiliser des machines. Cependant, si vous vous sentez fatigué ou indisposé après avoir reçu ORENCIA, vous ne devez pas conduire, rouler en vélo ou utiliser de machines.

### **ORENCIA contient du sodium**

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c'est à dire qu'il est essentiellement 'sans sodium'.

## **3. Comment utiliser ORENCIA ?**

Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou de votre pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou de votre pharmacien en cas de doute.

ORENCIA solution injectable est injecté sous la peau (voie sous-cutanée).

### **Dose recommandée chez l'adulte**

La dose recommandée d'ORENCIA chez les adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde ou de rhumatisme psoriasique est de 125 mg, administrée toutes les semaines, quel que soit le poids.

Votre médecin peut démarrer votre traitement par ORENCIA avec ou sans une dose unique de poudre pour solution à diluer pour perfusion (qui vous sera administrée dans une veine, généralement au niveau de votre bras, durant une période de 30 minutes). Si une perfusion intraveineuse unique est administrée pour initier le traitement, la première injection sous-cutanée d'ORENCIA doit être administrée dans les 24 heures après la perfusion, suivie par des injections sous-cutanées hebdomadaires de 125 mg.

Les adultes de plus de 65 ans peuvent utiliser ORENCIA sans modification de dose.

### **Utilisation chez les enfants et les adolescents**

Pour les patients âgés de 2 à 17 ans, souffrant d'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire, la dose hebdomadaire recommandée d'ORENCIA solution injectable en seringue préremplie dépend du poids corporel :

| <b>Dose hebdomadaire d'ORENCIA</b> |             |
|------------------------------------|-------------|
| <b>Poids du patient</b>            | <b>Dose</b> |
| 10 kg à moins de 25 kg             | 50 mg       |
| 25 kg à moins de 50 kg             | 87,5 mg     |
| 50 kg ou plus                      | 125 mg      |

Si vous êtes déjà sous traitement par ORENCIA par voie intraveineuse, et que vous souhaitez changer pour ORENCIA par voie sous-cutanée, vous devez recevoir une injection sous-cutanée à la place de votre prochaine perfusion intraveineuse, puis continuer avec une injection d'ORENCIA par voie sous-cutanée une fois par semaine.

Votre médecin déterminera la durée du traitement et vous indiquera les médicaments, y compris d'autres traitements de fond, le cas échéant, que vous pourrez poursuivre conjointement au traitement par ORENCIA.

En début de traitement, votre médecin ou votre infirmier/ère pourra vous injecter ORENCIA. Cependant, vous et votre médecin pouvez décider si vous êtes capable de vous injecter ORENCIA vous-même. Dans ce cas, vous recevrez une formation sur la manière d'injecter ORENCIA vous-même.

Si vous avez des questions sur le fait de vous administrer vous-même une injection, parlez-en à votre médecin. Vous trouverez des instructions concernant la préparation et l'administration d'ORENCIA à la fin de cette notice (voir " **Instructions importantes d'utilisation** ").

#### **Si vous avez utilisé plus d'ORENCIA que vous n'auriez dû**

Si cette situation se produit, contactez immédiatement votre médecin qui surveillera l'apparition de tout signe ou symptôme d'effet indésirable et instaurera, si nécessaire, un traitement de ces symptômes.

#### **Si vous oubliez d'utiliser ORENCIA**

Enregistrez la date de votre prochaine administration. Il est très important d'utiliser ORENCIA exactement comme votre médecin vous l'a prescrit. Si vous manquez votre dose sans dépasser trois jours après la date planifiée d'administration, prenez votre injection dès que vous vous en rappelez, puis continuez le schéma initial d'administration à la date prévue. Si vous manquez votre dose plus de trois jours après la date planifiée, demandez à votre médecin ses instructions pour la prochaine administration.

#### **Si vous arrêtez d'utiliser ORENCIA**

La décision d'arrêter le traitement par ORENCIA doit être discutée avec votre médecin.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, **demandez plus d'informations à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.**

## **4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?**

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde. Les effets indésirables les plus fréquemment rencontrés avec ORENCIA sont les infections des voies respiratoires supérieures (incluant les infections du nez et de la gorge), les maux de tête et les nausées, comme mentionné ci-dessous. ORENCIA peut provoquer des effets indésirables graves qui peuvent nécessiter un traitement.

**Les éventuels effets indésirables graves** incluent des infections sévères, des tumeurs malignes (cancer) et des réactions allergiques, comme mentionné ci-dessous.

**Informez votre médecin immédiatement** si vous remarquez l'un des effets indésirables suivants :

- éruption cutanée sévère, urticaire ou autres signes de réaction allergique
- oedème du visage, des mains ou des pieds
- troubles respiratoires ou de la déglutition
- fièvre, toux persistante, perte de poids, manque d'énergie

**Informez votre médecin dès que possible** si vous remarquez l'un des effets indésirables suivants :

- sensation de malaise général, problèmes dentaires, sensation de brûlure en urinant, éruption cutanée douloureuse, boutons de fièvre (herpès), toux.

Les symptômes décrits ci-dessus peuvent être les signes des effets indésirables listés ci-dessous, ceux-ci ont tous été observés lors des essais cliniques chez l'adulte.

### Liste des effets indésirables :

#### **Très fréquents** (affectant plus d'une personne sur 10) :

- infections des voies respiratoires supérieures (incluant des infections du nez, de la gorge et sinusite).

#### **Fréquents** (affectant moins d'1 personne sur 10) :

- infections des poumons, infections urinaires, boutons de fièvre (herpès), grippe
- maux de tête, sensations vertigineuses
- pression artérielle élevée
- toux
- douleurs abdominales, diarrhées, nausées, maux d'estomac, aphtes, vomissements
- éruption cutanée
- fatigue, faiblesse, réactions au site d'injection
- anomalies des tests hépatiques

#### **Peu fréquents** (affectant moins d'1 personne sur 100) :

- infections dentaires, infection fongique des ongles, infections musculaires, septicémie, abcès sous-cutanés, infection rénale, otite
- diminution du nombre de globules blancs
- cancer de la peau, verrues
- diminution du nombre des plaquettes sanguines
- réactions allergiques
- dépression, anxiété, troubles du sommeil
- migraine
- engourdissement
- sécheresse oculaire, baisse de la vision
- inflammation oculaire
- palpitations, rythme cardiaque élevé, rythme cardiaque bas
- diminution de la pression artérielle, bouffées de chaleur, inflammation des vaisseaux sanguins, rougeur de la face
- difficultés à respirer, sifflements respiratoires, essoufflement, aggravation aiguë d'une maladie pulmonaire appelée bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO)
- sensation de gorge serrée
- rhinite
- tendance augmentée aux ecchymoses, peau sèche, psoriasis, rougeur de la peau, transpiration excessive
- perte de cheveux, démangeaison, urticaire
- douleurs articulaires
- douleurs des extrémités
- absence de règles, règles excessives
- états grippaux, prise de poids

#### **Rares** (affectant moins d'1 personne sur 1000) :

- tuberculose
- inflammation de l'utérus, des trompes de Fallope et/ou des ovaires
- infection gastro-intestinale
- leucémie (cancer des globules blancs), cancer du poumon

### Enfants et adolescents atteints d'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire

Les effets indésirables rapportés chez les enfants et les adolescents atteints d'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire sont similaires à ceux rapportés chez les adultes, précédemment décrits, avec les différences suivantes :

**Fréquents** (affectant moins d'1 personne sur 10) :

- infection des voies aériennes supérieures (notamment infections du nez, des sinus et de la gorge)
- fièvre

**Peu fréquents** (affectant moins d'1 personne sur 100) :

- sang dans les urines
- infection de l'oreille

#### Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien, ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en Annexe V. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

## **5. Comment conserver ORENCIA ?**

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette et la boîte après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

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.

Ne pas utiliser ce médicament si le liquide est trouble, d'une couleur anormale, ou s'il contient de grosses particules. Le liquide doit être transparent à jaune pâle.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

## **6. Contenu de l'emballage et autres informations**

### **Ce que contient ORENCIA**

#### ORENCIA 50 mg, solution injectable en seringue préremplie

- La substance active est l'abatacept.
- Chaque seringue préremplie contient 50 mg d'abatacept dans 0,4 mL.

#### ORENCIA 87,5 mg, solution injectable en seringue préremplie

- La substance active est l'abatacept.
- Chaque seringue préremplie contient 87,5 mg d'abatacept dans 0,7 mL.

#### ORENCIA 125 mg, solution injectable en seringue préremplie

- La substance active est l'abatacept.
- Chaque seringue préremplie contient 125 mg d'abatacept dans un mL.
- Les autres composants sont le saccharose, le poloxamer 188, le phosphate monosodique monohydraté, le phosphate disodique anhydre et de l'eau pour préparations injectables (voir rubrique 2 "ORENCIA contient du sodium").

### **Qu'est-ce qu'ORENCIA et contenu de l'emballage extérieur**

ORENCIA, solution injectable, est une solution claire, incolore à jaune pâle.

ORENCIA est disponible dans les présentations suivantes :

ORENCIA 50 mg, solution injectable en seringue préremplie avec avec piston blanc

- boîte de 4 seringues préremplies avec protège aiguille.

ORENCIA 87,5 mg, solution injectable en seringue préremplie avec avec piston bleu clair

- boîte de 4 seringues préremplies avec protège aiguille.

ORENCIA 125 mg, solution injectable en seringue préremplie avec avec piston orange

- boîtes de 1, ou 4 seringues préremplies et emballage multiple contenant 12 seringues préremplies (3 boîtes de 4)
- boîtes de 1, 3 ou 4 seringues préremplies avec protège aiguille, et emballage multiple contenant 12 seringues préremplies avec protège aiguille (3 boîtes de 4).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

**Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché**

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

**Fabricant**

CATALENT ANAGNI S.R.L.  
Loc. Fontana del Ceraso snc  
Strada Provinciale 12 Casilina, 41  
03012 Anagni (FR)  
Italie

Swords Laboratories Unlimited Company t/a Bristol-Myers Squibb Cruiserath Biologics  
Cruiserath Road, Mulhuddart  
Dublin 15  
Irlande

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est**

**Autres sources d'informations**

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

**Instructions importantes d'utilisation. Lire attentivement.**

COMMENT UTILISER

ORENCIA 50 mg

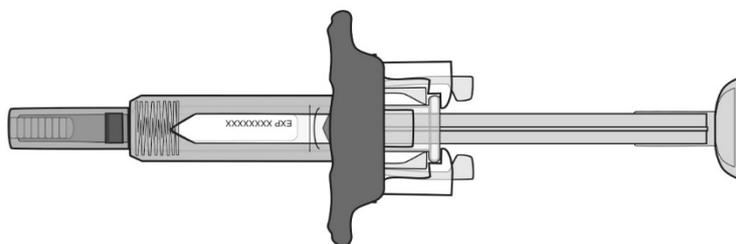
ORENCIA 87,5 mg

ORENCIA 125 mg

Solution injectable en seringue préremplie avec protège aiguille

Abatacept

Voie sous-cutanée



**Lire ces instructions avant d'utiliser ORENCIA seringue préremplie**

Avant votre première utilisation de la seringue préremplie, demandez à votre médecin, infirmière ou pharmacien de vous montrer comment vous en servir.

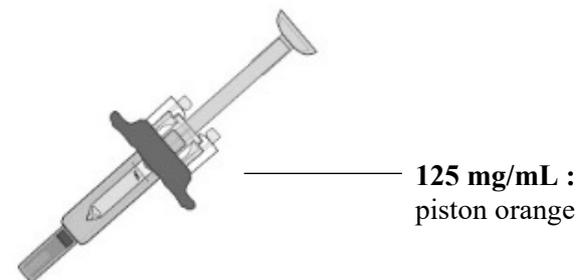
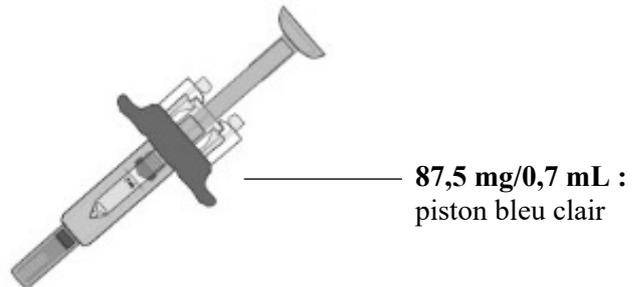
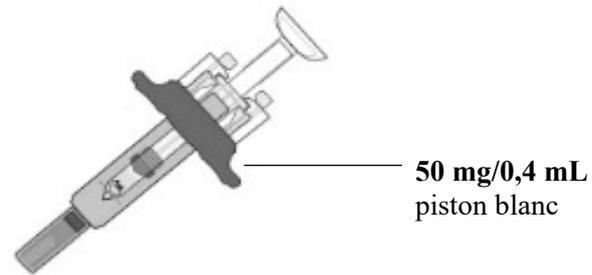
**Conserver le stylo au réfrigérateur jusqu'à l'utilisation. NE PAS CONGELER.**

**Si vous avez des questions sur de médicament, veuillez lire la Notice.**

**AVANT DE COMMENCER :**

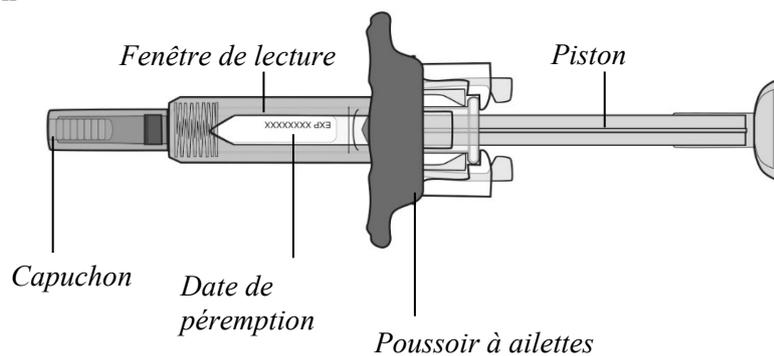
**Apprendre à connaître votre seringue préremplie**

Il existe **3 types** de seringues préremplies :

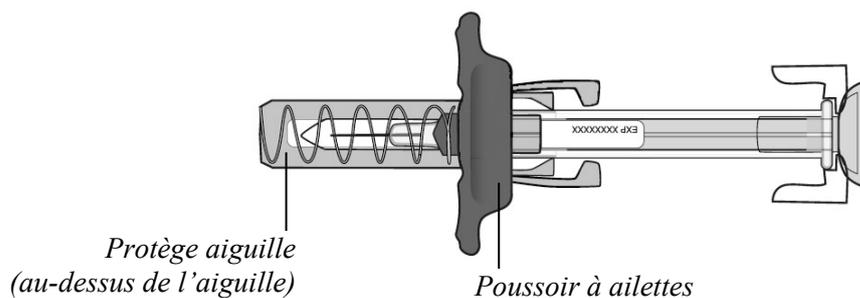


**Le type de seringue préremplie que vous recevez dépend de la dose qui vous a été prescrite par votre médecin. La seringue préremplie de 125 mg/mL est présentée ci-dessous.**

**Avant utilisation**



## Après utilisation



La seringue préremplie est munie d'un **poussoir à ailettes** facilitant la prise et l'injection ainsi que d'un **protège aiguille** couvrant automatiquement l'aiguille après une injection complète.



**NE PAS** retirer le capuchon avant d'être prêt à l'injection

**NE JAMAIS RETIRER** le piston.

**NE JAMAIS REPLACER LE CAPUCHON SUR** la seringue préremplie, cela pourrait endommager, plier ou casser l'aiguille.

Toujours tenir la seringue par son corps.

Passer à l'Etape 1

### Etape 1 : Préparation à une injection d'ORENCIA

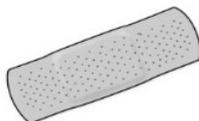
**Rassembler votre matériel pour l'injection sur une surface propre et plate.**

Seule la seringue préremplie est incluse dans la boîte :

- Tampon alcoolisé



- Pansement adhésif



- Boule de coton ou gaze



- Seringue préremplie avec protège aiguille UltraSafe Passive



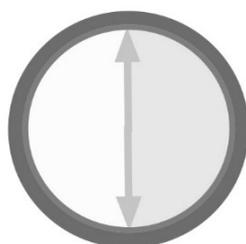
- Collecteur d'aiguilles

**Laissez votre seringue préremplie se réchauffer.**

Retirez une seringue préremplie du réfrigérateur et attendez **30 minutes** pour lui permettre d'atteindre la température ambiante.

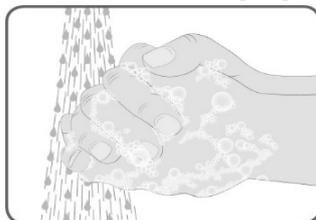
- **Ne pas** accélérer le processus de réchauffement, par exemple en utilisant le micro-ondes ou en plaçant la seringue sous l'eau chaude.
- **Ne pas** retirer le capuchon de l'aiguille pendant que vous laissez la seringue préremplie atteindre la température ambiante

**Attendre**



**30 Minutes**

**Laver vous bien les mains au savon et à l'eau avant de préparer l'injection.**

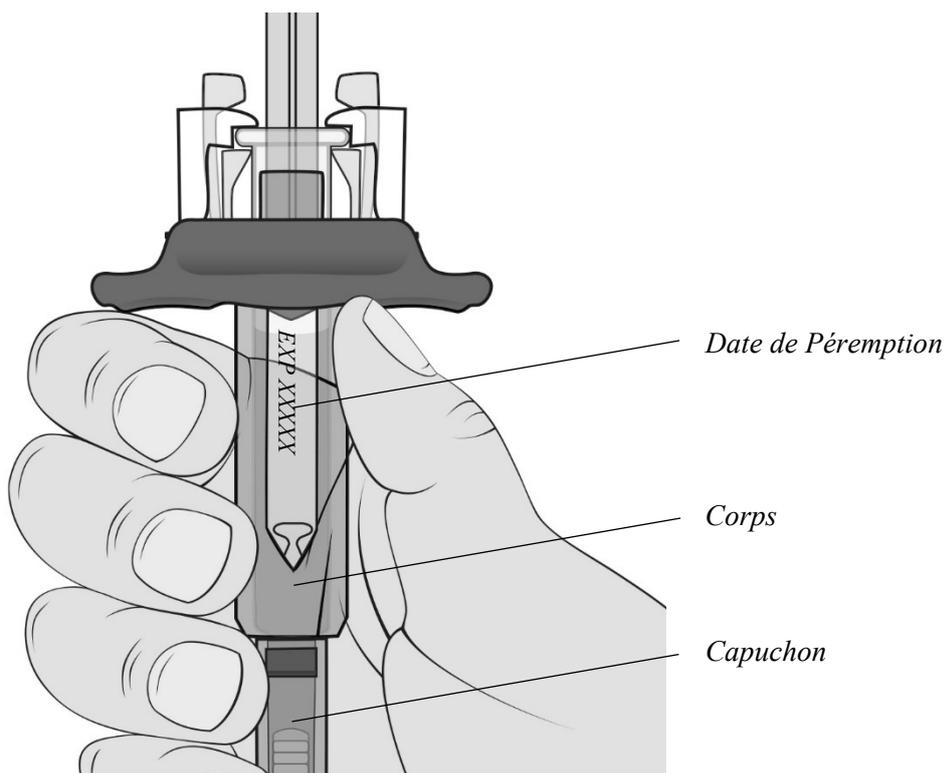


Passer à l'Étape 2

**Étape 2 : Inspecter le la seringue préremplie :**

Tenez la seringue préremplie par le corps, capuchon dirigé vers le bas, tel qu'indiqué.

- Vérifier la date de péremption imprimée sur l'étiquette.  
**Ne pas** utiliser si la date de péremption est passée.
- Vérifiez que la seringue préremplie n'est pas endommagée.  
**Ne pas** utiliser si elle est fendu ou cassée.

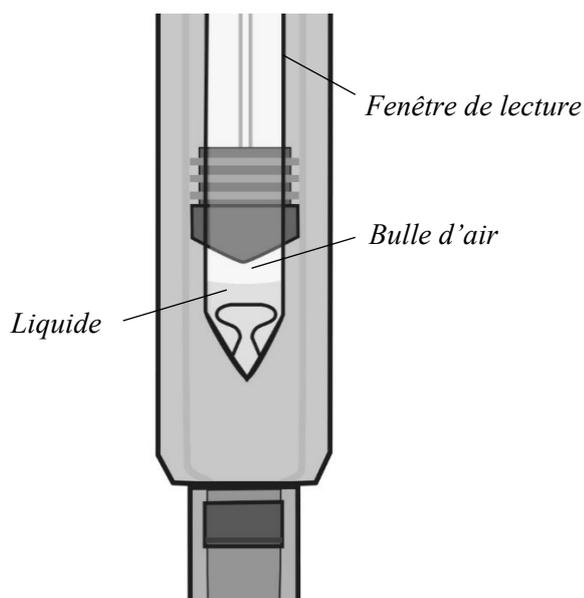


### Contrôle du liquide

**Contrôlez le liquide** contenu dans la seringue préremplie à travers la fenêtre de visualisation. Il doit être limpide et incolore à jaune pâle.

Vous pouvez voir une petite bulle d'air. **Il n'est pas** nécessaire de la retirer.

**Ne pas effectuer l'injection si le liquide est trouble, si sa couleur n'est pas normale ou s'il contient des particules.**

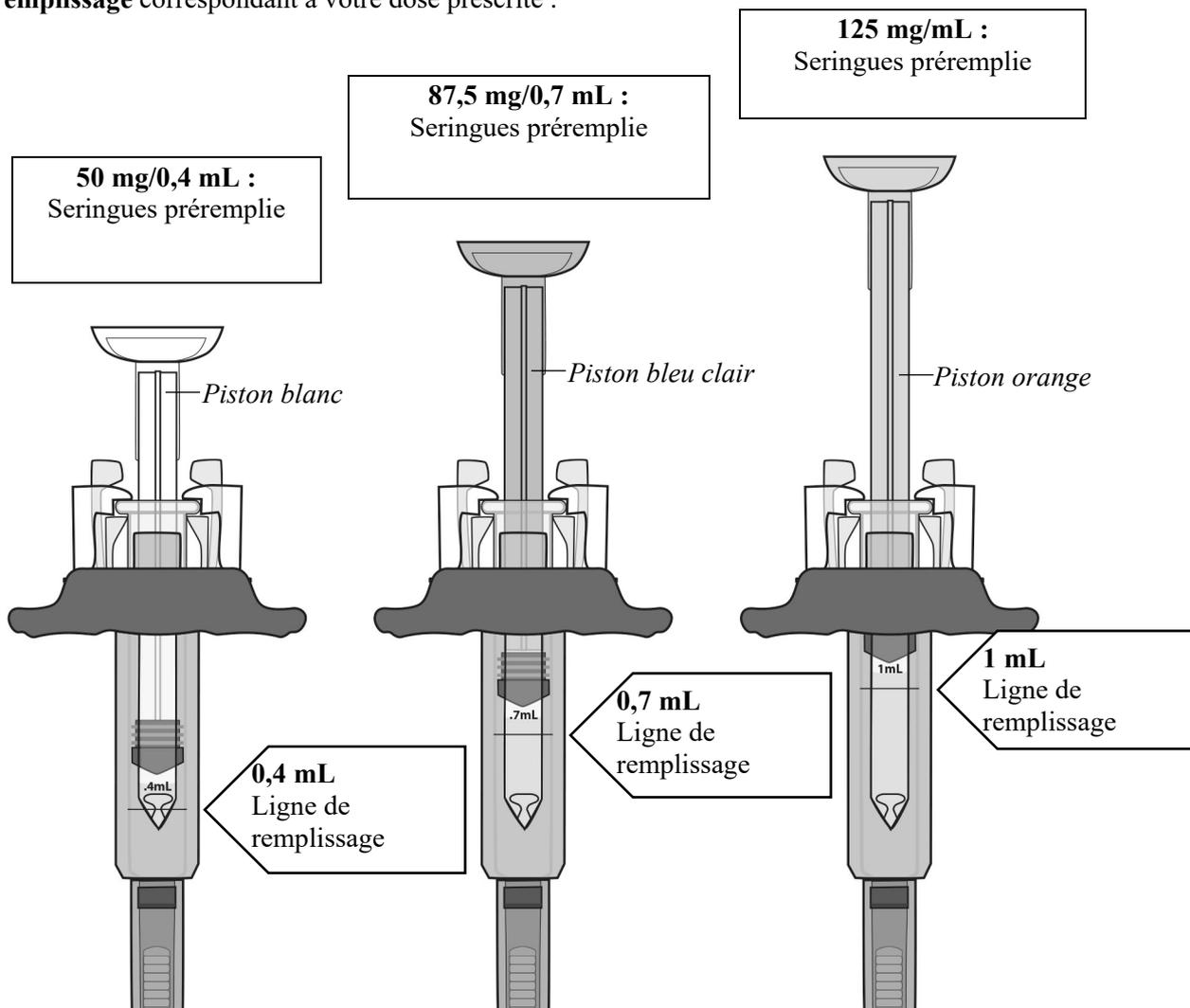


Remarque : la figure représente la seringue préremplie de 50 mg

Passer à l'Étape 3

### Etape 3 : Contrôle de la dose sur la seringue préremplie

Tenez la seringue à hauteur de l'œil. Regardez attentivement pour vérifier que la quantité de liquide contenue dans la seringue préremplie se trouve **au niveau ou juste au-dessus de la ligne de remplissage** correspondant à votre dose prescrite :



**Ne pas** utiliser votre seringue préremplie si elle ne contient pas la quantité de liquide appropriée. Pour des instructions supplémentaires, contacter votre médecin, votre infirmier/ère, ou votre pharmacien.

Passer à l'Etape 4

#### Etape 4 : Choisir et Préparer votre Site d'Injection

Choisissez votre site d'injection, au niveau de l'abdomen, sur le devant des cuisses ou sur la partie externe du bras (uniquement si administration par l'aidant).

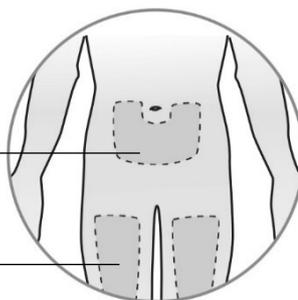
##### Changez de site d'injection

- Vous pouvez utiliser la même zone de votre corps chaque semaine, du moment que vous utilisez un site d'injection différent dans cette zone.
- **Ne pas** injecter dans une zone où la peau est sensible, contusionnée, rouge, squameuse ou durcie.  
**Ne pas** injecter dans une zone présentant des cicatrices ou des vergétures
- Noter la date, l'heure et le site où vous vous êtes administré l'injection.

##### Zones d'injection Auto-injection et Aidant

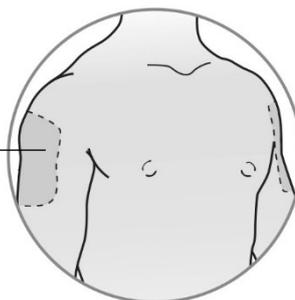
Abdomen, éviter une zone de  
5 cm autour du nombril

Devant des cuisses



##### Aidant SEULEMENT

Partie externe supérieure des  
bras



##### Nettoyez délicatement le site d'injection

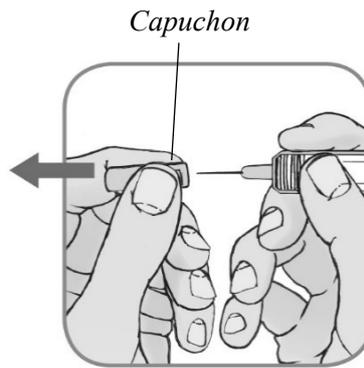
- Passez un tampon d'alcool sur le site d'injection et laissez sécher la peau.
- **Ne pas** toucher à nouveau votre site d'injection avant d'administrer l'injection.
- **Ne pas** éventer ou souffler sur la zone nettoyée.

**Retirez le capuchon de l'aiguille** en tenant le corps de la seringue préremplie à l'aide d'une main et en retirant bien droit le capuchon de l'autre main.

**Ne pas replacer le capuchon sur l'aiguille après l'avoir retiré.** Vous pouvez jeter le capuchon dans votre poubelle domestique après l'injection.

- **Ne pas utiliser** la seringue préremplie si elle est tombée après le retrait du capuchon.
- **Ne pas utiliser** la seringue préremplie si l'aiguille est endommagée ou pliée.

Remarque : Il est normal de voir une goutte de liquide sortant de l'aiguille.

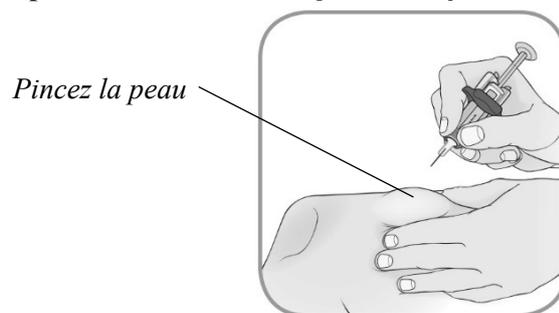


**NE PAS REPLACER LE CAPUCHON SUR** la seringue préremplie, cela pourrait endommager l'aiguille.

Passer à l'Etape 5

### Etape 5 : Injection de votre dose d'ORENCIA

**Tenez le corps** de la seringue préremplie dans votre main en vous servant du pouce et de l'index. Avec l'autre main, **pincer délicatement la peau nettoyée**.

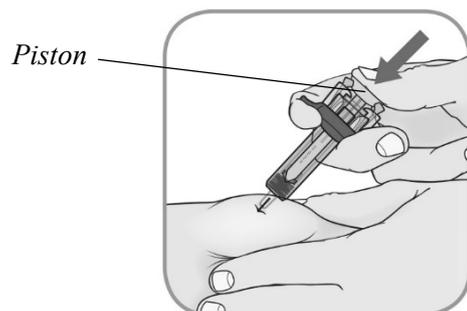


### Insérer l'aiguille

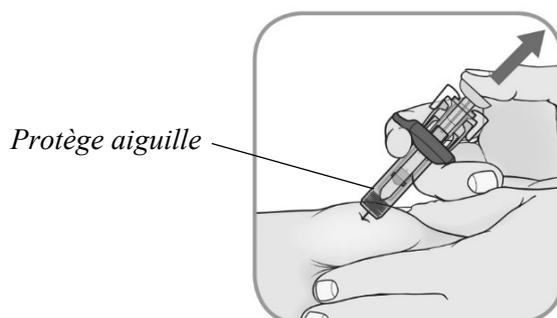
**Insérez délicatement** l'aiguille dans la peau pincée en respectant un angle de 45°.



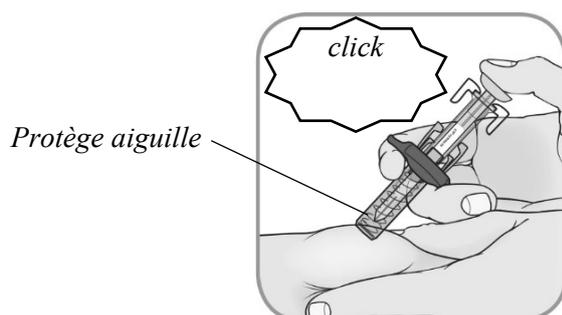
Réalisez **TOUTES** les étapes afin de vous administrer la dose complète de médicament



**Injectez : poussez le piston** avec le pouce aussi loin que vous le pouvez.



**Relachez le protège aiguille : levez doucement le pouce du piston** afin d'activer le protège aiguille.



**Vérifiez :** après une injection complète, **le protège aiguille recouvrira l'aiguille** et vous pourrez entendre un clic.

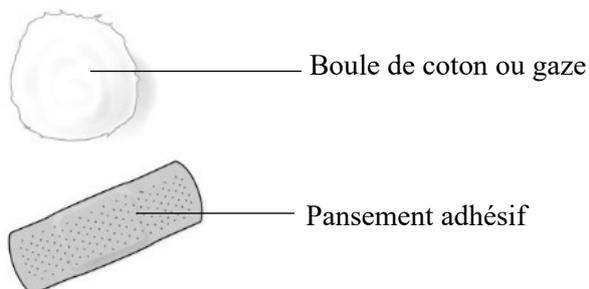
**Retirez la seringue préremplie** du site d'injection et arrêtez de pincer la peau.

Passer à l'Etape 6

## Etape 6 : Après l'injection

### Prendre soin du site d'injection :

- Il peut y avoir un léger saignement au niveau du site d'injection. Vous pouvez appuyer une boule de coton ou de la gaze sur le site d'injection.
- **Ne pas** frotter le site d'injection.
- Si nécessaire, vous pouvez appliquer un pansement adhésif au niveau du site d'injection.



**Jetez la seringue préremplie utilisée** dans le conteneur pour objets tranchants, immédiatement après utilisation. Si vous avez des questions, demandez à votre pharmacien.

Consulter **la Notice** pour plus d'information sur l'élimination.

Si votre injection est administrée par une autre personne, elle doit également manipuler la seringue avec précaution afin d'éviter une blessure accidentelle avec l'aiguille et éventuellement la transmission d'une infection.

**Tenir ce médicament ainsi que le conteneur d'élimination du matériel hors de la vue et de la portée des enfants.**

## Instructions importantes d'utilisation :

Veillez lire attentivement ces instructions et les suivre étape par étape.

Vous serez formé par votre médecin ou votre infirmier/ère sur la manière de vous auto-injecter ORENCIA en utilisant la seringue préremplie.

N'essayez pas de faire l'auto-injection avant d'être sûr d'avoir compris comment préparer et administrer l'injection. Après une formation appropriée, vous pourrez vous administrer l'injection vous-même, ou elle pourra vous être administrée par une autre personne, par exemple un membre de votre famille ou un ami.

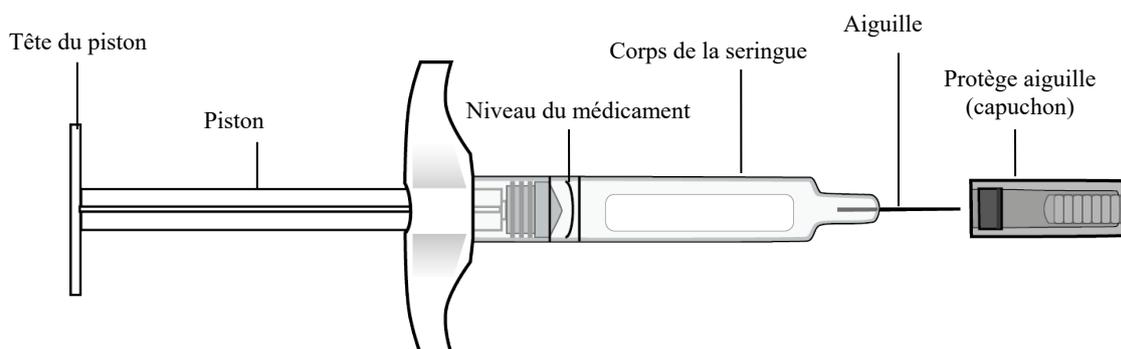


Figure 1

## Quelques conseils avant de commencer

### A faire

- ✓ Toujours tenir la seringue d'ORENCIA avec précaution, particulièrement lorsque vous êtes entouré d'autres personnes, et d'enfants.
  - ✓ Toujours tenir la seringue par son corps.
  - ✓ Conserver les seringues inutilisées au réfrigérateur, dans leur emballage d'origine.
  - ✓ Préparer votre matériel complémentaire d'injection avant l'administration.
    - ☑ **Liste du matériel** : tampons alcoolisés, coton ou gaze, pansement adhésif, collecteur d'aiguilles.
- Les collecteurs d'aiguilles sont des récipients pour déchets particuliers, résistants aux perforations, qui peuvent être achetés dans de nombreux points de vente.

### A ne pas faire

- ✗ **Ne pas** retirer le protège aiguille (capuchon) tant que vous n'êtes pas prêt à injecter.
- ✗ **Ne jamais** retirer le piston.
- ✗ **Ne pas** secouer la seringue d'ORENCIA, cela pourrait endommager le médicament ORENCIA.
- ✗ **NE PAS** reboucher une aiguille.

## ETAPE 1 : Préparer la seringue

### A. Vérifier la date de péremption et le numéro de lot sur l'emballage

- La date de péremption peut être trouvée sur la boîte d'ORENCIA et sur chaque seringue.
- Si la date de péremption est dépassée, ne pas utiliser les seringues. Contacter votre médecin ou votre pharmacien si vous avez besoin d'aide.

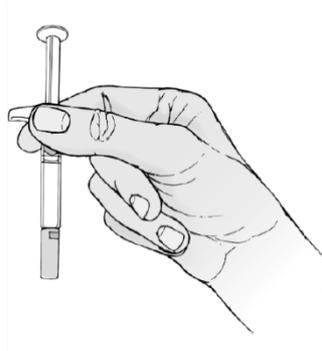
### B. Laisser la seringue se réchauffer

- Trouver un espace confortable avec une surface de travail plane et propre.
- Sortir la seringue du réfrigérateur. Conserver les seringues inutilisées restantes au réfrigérateur, dans leur emballage d'origine.
- Vérifier que la date de péremption et le numéro de lot correspondent à ceux imprimés sur la boîte.
- Inspecter la seringue pour détecter les défauts évidents, mais **ne pas** retirer le protège aiguille.

- Laisser la seringue à température ambiante durant 30 à 60 minutes avant l'injection.
- ✗ **Ne pas** accélérer le réchauffement de quelque manière que ce soit, comme utiliser le micro-onde ou placer la seringue dans de l'eau chaude.

### C. Vérifier le liquide dans la seringue

- Tenir la seringue par son corps, l'aiguille capuchonnée pointant vers le bas.



**Figure 2**

- Regarder le liquide dans la seringue (Figure 2). Le liquide doit être transparent à jaune pâle.
- ✗ **Ne pas** injecter si le liquide est trouble, d'une couleur anormale, ou s'il contient des particules visibles.
- Il est normal de voir une bulle d'air, il n'y a pas de raison de la retirer. Tout le contenu de la seringue doit être injecté.

### D. Rassembler votre matériel complémentaire et le garder à portée de main.

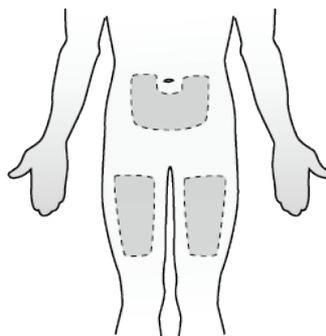
### E. Laver vos mains soigneusement au savon et à l'eau chaude.

## ETAPE 2 : Choisir et préparer votre site d'injection

La seringue doit être prête à l'emploi immédiatement après la préparation du site d'injection.

### A. Choisir une zone de votre corps pour l'injection (site d'injection)

- Vous pouvez utiliser :
  - le devant de votre cuisse
  - votre abdomen, excepté dans une zone de 5 cm autour de votre nombril (Figure 3).



**Figure 3**

- Choisir un site d'injection différent pour chaque nouvelle injection. Vous pouvez utiliser la même cuisse pour des injections hebdomadaires, du moment que chaque site d'injection est éloigné d'environ 2,5 cm du dernier site d'injection.
- ✗ **Ne pas** injecter dans des zones où la peau est sensible, contusionnée, rouge, squameuse ou durcie. Eviter toute zone comportant des cicatrices ou des vergetures.

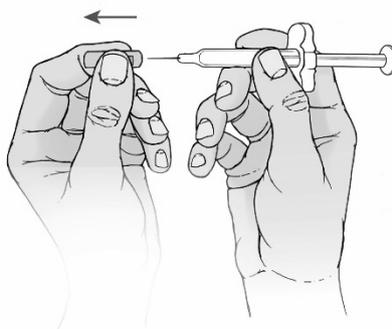
## B. Préparer votre site d'injection

- Nettoyer votre site d'injection avec un tampon imbibé d'alcool dans un mouvement circulaire.
- Laisser sécher la peau avant d'injecter.
  - ✗ **Ne pas** toucher à nouveau votre site d'injection avant d'administrer l'injection.
  - ✗ **Ne pas** éventer ou souffler sur la zone nettoyée.

## ETAPE 3 : Injecter ORENCIA

### A. Retirer le protège aiguille (capuchon) seulement quand vous être prêt pour administrer l'injection.

- Tenir la seringue par son corps, d'une main, et retirer immédiatement le protège aiguille avec l'autre main. (Figure 4).



**Figure 4**

Le liquide dans la seringue peut présenter une petite bulle d'air. Il n'est pas nécessaire de retirer cette bulle d'air.

Vous pouvez remarquer une goutte de liquide sortant de l'aiguille. Ceci est normal et n'affectera pas la dose administrée.

- ✗ **Ne pas** toucher le piston lorsque vous retirez le protège aiguille.
- ✗ **Ne pas retirer le protège aiguille tant que vous n'êtes pas prêt à injecter ORENCIA.**
- ✗ **Ne pas** toucher l'aiguille et ne la laisser toucher aucune surface.
- ✗ **Ne pas** utiliser la seringue en cas de chute sans le protège aiguille en place.
- ✗ **Ne pas** remettre le protège aiguille sur l'aiguille une fois retiré.
- ✗ **Ne pas** utiliser la seringue s'il y a des signes visibles que l'aiguille est endommagée ou courbée.

## B. Positionner la seringue et injecter ORENCIA

- Tenir la seringue par son corps, dans une main, entre le pouce et l'index (Figure 5).
  - × **Ne pas** appuyer sur la tête du piston tant que vous n'avez pas commencé l'injection.
  - × **Ne jamais** retirer le piston.
- Avec l'autre main, pincer délicatement la zone de votre peau que vous avez nettoyée. Tenir fermement.
- Introduire l'aiguille d'un geste rapide dans la peau pincée avec un angle de 45° (Figure 5).

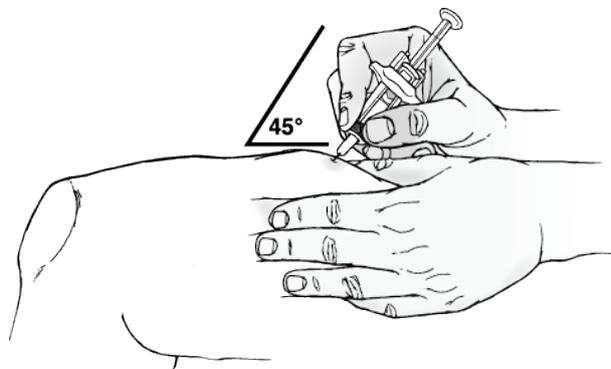


Figure 5



Figure 6

- Pousser le piston vers le bas avec votre pouce, en appuyant fermement jusqu'à ce que le piston ne puisse plus avancer et que tout le médicament ait été administré (Figure 6).
- Retirer l'aiguille de la peau et relâcher la peau autour du site d'injection.
  - × **NE PAS** replacer le bouchon de l'aiguille
- Appuyer un coton sur le site d'injection pendant 10 secondes.
  - × **Ne pas** frotter le site d'injection. Un léger saignement est normal.
- Si nécessaire, vous pouvez appliquer un petit pansement sur le site d'injection.

## ETAPE 4 : Elimination de la seringue et enregistrement de l'injection

### A. Eliminer la seringue utilisée dans un collecteur d'aiguille.

- Demander à votre médecin, votre infirmier/ère, ou votre pharmacien la réglementation locale concernant l'élimination des produits médicaux contenant une aiguille.
- ✓ **Toujours** tenir votre collecteur d'aiguilles hors de la portée des enfants et des animaux.
- × **Ne pas** jeter vos seringues usagées dans votre poubelle domestique ou dans vos bacs de recyclage.

### B. Tenir un registre de vos injections

- Noter la date, l'heure, et la partie spécifique de votre corps où vous vous êtes administré l'injection. Il peut également être utile de noter toutes vos questions ou vos inquiétudes concernant l'injection. Vous pourrez ainsi les transmettre à votre médecin, votre infirmier/ère ou votre pharmacien.

Ne jetez aucun médicament au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

**Notice : information du patient**  
**ORENCIA 125 mg, solution injectable en stylo prérempli**  
abatacept

**Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.**

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien, ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

**Que contient cette notice ?:**

1. Qu'est-ce qu'ORENCIA et dans quel cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser ORENCIA ?
3. Comment utiliser ORENCIA ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver ORENCIA ?
6. Contenu de l'emballage et autres informations

**1. Qu'est-ce qu'ORENCIA et dans quel cas est-il utilisé ?**

ORENCIA contient une substance active, l'abatacept, une protéine produite par culture cellulaire. ORENCIA atténue l'attaque menée par le système immunitaire contre certains tissus de l'organisme en agissant sur des cellules immunitaires (les lymphocytes T) qui contribuent au développement de la polyarthrite rhumatoïde. ORENCIA module sélectivement l'activation des lymphocytes T impliqués dans la réponse inflammatoire du système immunitaire.

ORENCIA est utilisé pour traiter la polyarthrite rhumatoïde et le rhumatisme psoriasique chez l'adulte.

Polyarthrite Rhumatoïde

La polyarthrite rhumatoïde est une maladie systémique, chronique, progressive qui, en l'absence de traitement, peut avoir des conséquences graves, telles que des destructions articulaires, une incapacité fonctionnelle et une altération de la vie quotidienne. Chez les personnes atteintes de polyarthrite rhumatoïde, leur système immunitaire attaque des tissus de l'organisme, entraînant des douleurs et un gonflement des articulations. Ceci peut endommager vos articulations. La polyarthrite rhumatoïde (PR) affecte chacun différemment. Chez la plupart des personnes, les symptômes articulaires se développent progressivement durant plusieurs années. Cependant, chez certains, la PR peut progresser rapidement, alors que d'autres personnes peuvent être atteintes durant une période limitée puis entrer en période de rémission. La PR est généralement une maladie chronique (à long terme) et progressive. Cela signifie que la PR peut continuer à endommager vos articulations, même si vous êtes sous traitement, que vous ayez encore ou non des symptômes. En trouvant un traitement adapté, le processus de la maladie pourra être ralenti, ce qui pourra vous aider à réduire la destruction articulaire à long terme, ainsi que la douleur et la fatigue, et à améliorer votre qualité de vie globale.

ORENCIA est utilisé pour traiter la polyarthrite rhumatoïde active modérée à sévère quand vous ne répondez pas suffisamment à d'autres traitements de fond ou à une autre classe de médicaments, les inhibiteurs du facteur de nécrose tumorale (TNF). Il est utilisé en association avec un autre médicament appelé méthotrexate.

ORENCIA peut aussi être utilisé en association avec le méthotrexate pour traiter la polyarthrite rhumatoïde très active et évolutive non traitée préalablement par le méthotrexate.

ORENCIA est utilisé afin de :

- ralentir la progression des destructions articulaires
- améliorer vos capacités fonctionnelles

### Rhumatisme Psoriasique

Le rhumatisme psoriasique est une maladie inflammatoire des articulations, généralement accompagnée de psoriasis, une maladie inflammatoire de la peau. Si vous avez un rhumatisme psoriasique actif, vous recevrez d'abord d'autres médicaments. Si vous ne répondez pas assez bien à ces médicaments, vous pouvez recevoir ORENCIA pour :

- Réduire les signes et les symptômes de votre maladie.
- Ralentir les dommages aux os et aux articulations.
- Améliorez votre fonction physique et votre capacité à faire des activités quotidiennes normales.

ORENCIA est utilisé pour traiter le rhumatisme psoriasique seul ou en association avec le méthotrexate.

## 2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser ORENCIA ?

### N'utilisez jamais ORENCIA ?

- **si vous êtes allergique** à l'abatacept ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).
- **si vous avez une infection sévère ou incontrôlée**, ne démarrez pas le traitement par ORENCIA. Une infection pourrait favoriser la survenue d'effets indésirables graves dus à ORENCIA.

### Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère.

- **si vous avez des réactions allergiques** telles qu'une oppression de la poitrine, une respiration sifflante, des sensations vertigineuses ou des étourdissements importants, un gonflement ou une éruption cutanée, **veuillez en informer immédiatement votre médecin.**
- si vous, votre partenaire ou votre aidant remarquez une **apparition ou une aggravation de symptômes neurologiques**, notamment une faiblesse musculaire générale, des troubles de la vision, des difficultés à parler, un **changement dans votre démarche** ou des problèmes d'**équilibre, des troubles de la pensée, de la mémoire ou de l'orientation**, entraînant une confusion et des modifications de la personnalité, **contactez immédiatement votre médecin**, car ces signes peuvent être des symptômes d'une infection cérébrale très rare, grave et potentiellement fatale appelée leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP).
- **si vous avez une infection**, quelle qu'elle soit, y compris une infection chronique ou localisée, si vous êtes souvent sujet à des infections ou **si vous avez des symptômes d'infection (par exemple : fièvre, malaise, problèmes dentaires)**, **il est important d'en informer votre médecin.** ORENCIA peut diminuer la capacité de votre organisme à lutter contre les infections, et le traitement peut vous rendre plus sensible aux infections ou aggraver une infection existante.
- **si vous avez eu la tuberculose (TB)** ou présentez des symptômes de tuberculose (toux persistante, perte de poids, apathie, fièvre modérée) **informez votre médecin.** Avant d'utiliser ORENCIA, votre médecin vous examinera ou vous fera passer un test cutané de dépistage de la tuberculose.
- **si vous avez une hépatite virale**, informez votre médecin. Avant d'utiliser ORENCIA, votre médecin pourra vous examiner pour cette hépatite.

- **si vous avez un cancer**, votre médecin décidera si vous pouvez tout de même prendre ORENCIA.
- **si vous avez été récemment vacciné** ou envisagez de vous faire vacciner, **informez votre médecin**. Certains vaccins ne doivent pas être administrés lorsque vous recevez ORENCIA. **Consultez votre médecin avant toute vaccination, quelle qu'elle soit**. Certaines vaccinations peuvent provoquer des infections liées au vaccin. Si vous avez reçu ORENCIA alors que vous étiez enceinte, votre bébé peut présenter un risque plus élevé de contracter une telle infection jusqu'à environ 14 semaines après la dernière dose que vous avez reçue pendant votre grossesse. Il est important que vous informiez les médecins et les autres professionnels de santé qui s'occupent de votre bébé que vous avez reçu de l'ORENCIA pendant votre grossesse afin qu'ils puissent décider quand votre bébé devrait recevoir un vaccin.

Votre médecin peut également effectuer des tests afin d'examiner vos constantes hématologiques.

### **Enfants et adolescents**

ORENCIA solution injectable en stylo prérempli n'a pas été étudié chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans. Par conséquent, l'utilisation d'ORENCIA solution injectable en stylo prérempli n'est pas recommandée chez ces patients.

ORENCIA poudre pour solution à diluer pour perfusion est disponible pour les patients pédiatriques âgés de 6 ans et plus.

ORENCIA solution injectable en seringue préremplie est disponible pour les patients pédiatriques âgés de 2 ans et plus.

### **Autres médicaments et ORENCIA**

Informez votre médecin si vous prenez, avez récemment pris, ou pourriez prendre tout autre médicament.

**ORENCIA ne doit pas être utilisé** avec des médicaments biologiques indiqués dans la polyarthrite rhumatoïde, y compris les inhibiteurs du TNF tels que l'adalimumab, l'etanercept et l'infliximab ; il n'y a pas assez d'éléments pour recommander son administration avec l'anakinra et le rituximab.

**ORENCIA peut être utilisé** avec d'autres médicaments fréquemment utilisés pour traiter la polyarthrite rhumatoïde tels que les corticoïdes ou les antalgiques, incluant les anti-inflammatoires non-stéroïdiens comme l'ibuprofène ou le diclofénac.

Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre tout autre médicament lors de votre traitement par ORENCIA.

### **Grossesse et allaitement**

Les effets d'ORENCIA sur la grossesse ne sont pas connus. Par conséquent, n'utilisez pas ORENCIA si vous êtes enceinte, à moins que votre médecin ne vous le recommande expressément.

- si vous êtes une femme susceptible d'être enceinte, vous devez utiliser une méthode de contraception fiable pendant toute la durée du traitement par ORENCIA et durant les 14 semaines qui suivent la dernière administration. Votre médecin vous conseillera sur les méthodes recommandées.
- informez votre médecin si vous êtes enceinte pendant votre traitement par ORENCIA.

Si vous avez reçu ORENCIA durant votre grossesse, votre bébé peut présenter un risque plus élevé de contracter une infection. Il est important que vous informiez les médecins et les autres professionnels de santé qui s'occupent de votre bébé que vous avez reçu de l'ORENCIA pendant votre grossesse afin qu'ils puissent décider quand votre bébé devrait recevoir un vaccin (pour plus d'information voir la section sur la vaccination).

On ne sait pas si ORENCIA passe dans le lait maternel. **Vous devez arrêter d'allaiter** si vous êtes traitée par ORENCIA et ce jusqu'à 14 semaines après la dernière administration.

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

L'utilisation d'ORENCIA ne devrait pas affecter l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines. Cependant, si vous vous sentez fatigué ou indisposé après avoir reçu ORENCIA, vous ne devez pas conduire ou utiliser de machines.

### **ORENCIA contient du sodium**

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c'est à dire qu'il est essentiellement 'sans sodium'.

## **3. Comment utiliser ORENCIA ?**

Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou de votre pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou de votre pharmacien en cas de doute.

ORENCIA solution injectable est injecté sous la peau (voie sous-cutanée).

### **Dose recommandée**

La dose recommandée d'ORENCIA chez les adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde ou de rhumatisme psoriasique est de 125 mg d'abatacept, administrée toutes les semaines, quel que soit le poids.

Votre médecin peut démarrer votre traitement par ORENCIA avec ou sans une dose unique de poudre pour solution à diluer pour perfusion (qui vous sera administrée dans une veine, généralement au niveau de votre bras, durant une période de 30 minutes). Si une perfusion intraveineuse unique est administrée pour initier le traitement, la première injection sous-cutanée d'ORENCIA doit être administrée dans les 24 heures après la perfusion, suivie par des injections sous-cutanées hebdomadaires de 125 mg.

Les adultes de plus de 65 ans peuvent utiliser ORENCIA sans modification de dose.

Si vous êtes déjà sous traitement par ORENCIA par voie intraveineuse, et que vous souhaitez changer pour ORENCIA par voie sous-cutanée, vous devez recevoir une injection sous-cutanée à la place de votre prochaine perfusion intraveineuse, puis continuer avec une injection d'ORENCIA par voie sous-cutanée une fois par semaine.

Votre médecin déterminera la durée du traitement et vous indiquera les médicaments, y compris d'autres traitements de fond, le cas échéant, que vous pourrez poursuivre conjointement au traitement par ORENCIA.

En début de traitement, votre médecin ou votre infirmier/ère pourra vous injecter ORENCIA. Cependant, vous et votre médecin pouvez décider si vous êtes capable de vous injecter ORENCIA vous-même. Dans ce cas, vous recevrez une formation sur la manière d'injecter ORENCIA vous-même.

Si vous avez des questions sur le fait de vous administrer vous-même une injection, parlez-en à votre médecin. Vous trouverez les des instructions concernant la préparation et l'administration d'ORENCIA à la fin de cette notice (voir "**Instructions importantes d'utilisation**").

### **Si vous avez utilisé plus d'ORENCIA que vous n'auriez dû**

Si cette situation se produit, contactez immédiatement votre médecin qui surveillera l'apparition de tout signe ou symptôme d'effet indésirable et instaurera, si nécessaire, un traitement de ces symptômes.

### **Si vous oubliez d'utiliser ORENCIA**

Enregistrez la date de votre prochaine administration. Il est très important d'utiliser ORENCIA exactement comme votre médecin vous l'a prescrit. Si vous manquez votre dose sans dépasser trois jours après la date planifiée d'administration, prenez votre injection dès que vous vous en rappelez, puis continuer le schéma initial d'administration à la date prévue. Si vous manquez votre dose plus de trois jours après la date planifiée, demandez à votre médecin ses instructions pour la prochaine administration.

### **Si vous arrêtez d'utiliser ORENCIA**

La décision d'arrêter le traitement par ORENCIA doit être discutée avec votre médecin.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, **demandez plus d'informations à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.**

## **4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?**

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde. Les effets indésirables les plus fréquemment rencontrés avec ORENCIA sont les infections des voies respiratoires supérieures (incluant les infections du nez et de la gorge), les maux de tête et les nausées, comme mentionné ci-dessous. ORENCIA peut provoquer des effets indésirables graves qui peuvent nécessiter un traitement.

**Les éventuels effets indésirables graves** incluent des infections sévères, des tumeurs malignes (cancer) et des réactions allergiques, comme mentionné ci-dessous.

**Informez votre médecin immédiatement** si vous remarquez l'un des effets indésirables suivants :

- éruption cutanée sévère, urticaire ou autres signes de réaction allergique
- oedème du visage, des mains ou des pieds
- troubles respiratoires ou de la déglutition
- fièvre, toux persistante, perte de poids, manque d'énergie

**Informez votre médecin dès que possible** si vous remarquez l'un des effets indésirables suivants :

- sensation de malaise général, problèmes dentaires, sensation de brûlure en urinant, éruption cutanée douloureuse, boutons de fièvre (herpès), toux.

Les symptômes décrits ci-dessus peuvent être les signes des effets indésirables listés ci-dessous, ceux-ci ont tous été observés lors des essais cliniques chez l'adulte.

### Liste des effets indésirables :

**Très fréquents** (affectant plus d'une personne sur 10) :

- infections des voies respiratoires supérieures (incluant des infections du nez et de la gorge et sinusite).

**Fréquents** (affectant moins d'1 personne sur 10) :

- infections des poumons, infections urinaires, boutons de fièvre (herpès), grippe
- maux de tête, sensations vertigineuses
- pression artérielle élevée
- toux
- douleurs abdominales, diarrhées, nausées, maux d'estomac, aphtes, vomissements
- éruption cutanée
- fatigue, faiblesse, réactions au site d'injection
- anomalies des tests hépatiques

**Peu fréquents** (affectant moins d'1 personne sur 100) :

- infections dentaires, infection fongique des ongles, infections musculaires, septicémie, abcès sous-cutanés, infection rénale, otite
- diminution du nombre de globules blancs
- cancer de la peau, verrues
- diminution du nombre des plaquettes sanguines
- réactions allergiques
- dépression, anxiété, troubles du sommeil
- migraine
- engourdissement
- sécheresse oculaire, baisse de la vision
- inflammation oculaire
- palpitations, rythme cardiaque élevé, rythme cardiaque bas
- diminution de la pression artérielle, bouffées de chaleur, inflammation des vaisseaux sanguins
- difficultés à respirer, sifflements respiratoires, essoufflement, aggravation aiguë d'une maladie pulmonaire appelée bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO)
- sensation de gorge serrée
- rhinite
- tendance augmentée aux ecchymoses, peau sèche, psoriasis, rougeur de la peau, transpiration excessive, acné
- perte de cheveux, démangeaison, urticaire
- douleurs articulaires
- douleurs des extrémités
- absence de règles, règles excessives
- états grippaux, prise de poids

**Rares** (affectant moins d'1 personne sur 1000) :

- tuberculose
- inflammation de l'utérus, des trompes de Fallope et/ou des ovaires
- infection gastro-intestinale
- leucémie (cancer des globules blancs), cancer du poumon

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien, ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration** décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

**5. Comment conserver ORENCIA ?**

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette et la boîte après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

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.

Ne pas utiliser ce médicament si le liquide est trouble, d'une couleur anormale, ou s'il contient de grosses particules. Le liquide doit être transparent à jaune pâle.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

## **6. Contenu de l'emballage et autres informations**

### **Ce que contient ORENCIA**

- La substance active est l'abatacept.
- Chaque stylo prérempli contient 125 mg d'abatacept dans un mL.
- Les autres composants sont le saccharose, le poloxamer 188, le phosphate monosodique monohydraté, le phosphate disodique anhydre et de l'eau pour préparations injectables (voir rubrique 2 "ORENCIA contient du sodium").

### **Qu'est-ce qu'ORENCIA et contenu de l'emballage extérieur**

ORENCIA, solution injectable, est une solution claire, incolore à jaune pâle fournie dans un stylo prérempli appelé ClickJect.

ORENCIA est disponible dans les présentations suivantes :

- boîte de 4 stylos préremplis et emballage multiple contenant 12 stylos préremplis (3 boîtes de 4)

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### **Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché**

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

### **Fabricant**

CATALENT ANAGNI S.R.L.  
Loc. Fontana del Ceraso snc  
Strada Provinciale 12 Casilina, 41  
03012 Anagni (FR)  
Italie

Swords Laboratories Unlimited Company t/a Bristol-Myers Squibb Cruiserath Biologics  
Cruiserath Road, Mulhuddart  
Dublin 15  
Irlande

### **La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est**

### **Autres sources d'informations**

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

## Instructions importantes d'utilisation. Lire attentivement.

### COMMENT UTILISER

ORENCIA (abatacept)

Stylo Prérempli ClickJect

125 mg, solution injectable

voie sous-cutanée



### Lire ces instructions avant d'utiliser le stylo Prérempli ClickJect.

Avant d'utiliser le Stylo ClickJect pour la première fois, assurez-vous que votre professionnel de santé vous montre comment l'utiliser correctement.

Conserver le stylo au réfrigérateur jusqu'à l'utilisation. **NE PAS CONGELER.**

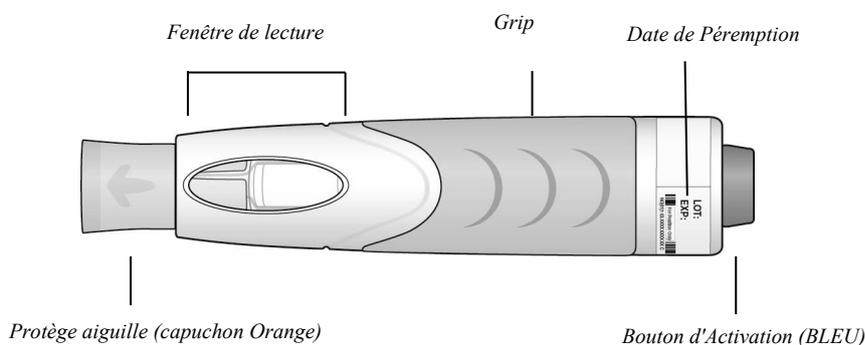
Si vous avez des questions sur ce médicament, veuillez lire la Notice.

### AVANT DE COMMENCER

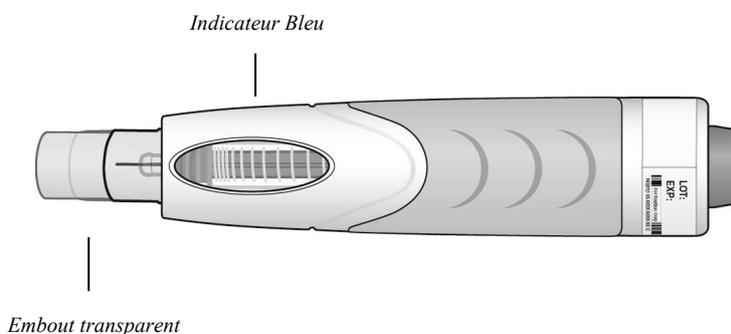
#### Apprendre à connaître le stylo Prérempli ClickJect

- Le Stylo délivre automatiquement le médicament. L'embout transparent recouvre l'aiguille une fois l'injection terminée et le Stylo retiré de la peau.
- **NE PAS retirer le protège aiguille orange de l'aiguille tant que vous n'êtes pas prêt à faire l'injection.**

#### Avant utilisation



#### Après utilisation



### Rassembler votre matériel pour l'injection sur une surface propre et plate.

(seul le stylo prérempli ClickJect est inclus dans le conditionnement) :

- Tampon alcoolisé
- Pansement adhésif

- Coton ou gaze
- Stylo Prérempli Clickject
- Collecteur d'aiguilles

Passer à l'Etape 1.

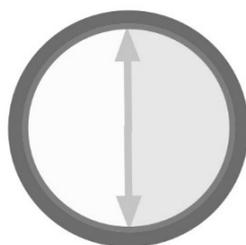
## 1. PREPARER VOTRE STYLO CLICKJECT

**Laissez votre Stylo ClickJect se réchauffer.**

Sortir un Stylo du réfrigérateur et le laisser à température ambiante (environ 25 °C) durant **30 minutes**.

**NE PAS** retirer le protège aiguille du Stylo pendant que le Stylo atteint la température ambiante.

Attendre

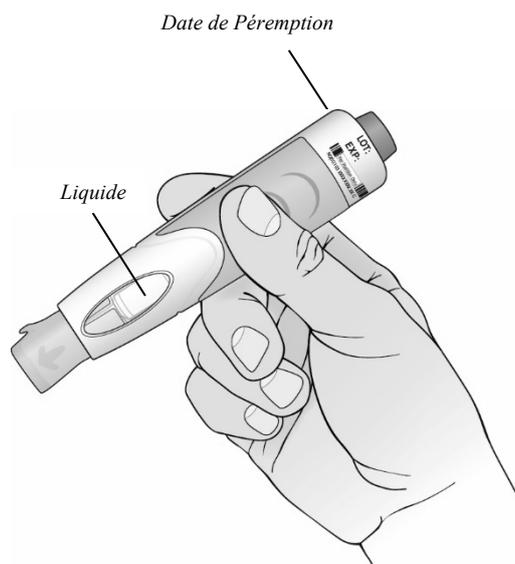


**30 Minutes**

**Laver vous bien les mains au savon et à l'eau avant de préparer l'injection.**

**Inspecter le Stylo prérempli ClickJect :**

- **Vérifier la date de péremption** imprimée sur l'étiquette.  
**NE PAS** utiliser si la date de péremption est dépassée.
- **Vérifier que le Stylo n'est pas endommagé.**  
**NE PAS** utiliser s'il est fendu ou cassé.
- **Vérifier le liquide** à travers la fenêtre de lecture. Il doit être clair à jaune pâle. Vous pouvez voir une petite bulle d'air. Il n'est pas nécessaire de la retirer.  
**NE PAS injecter** si le liquide est trouble, d'une couleur anormale, ou s'il contient des particules visibles.



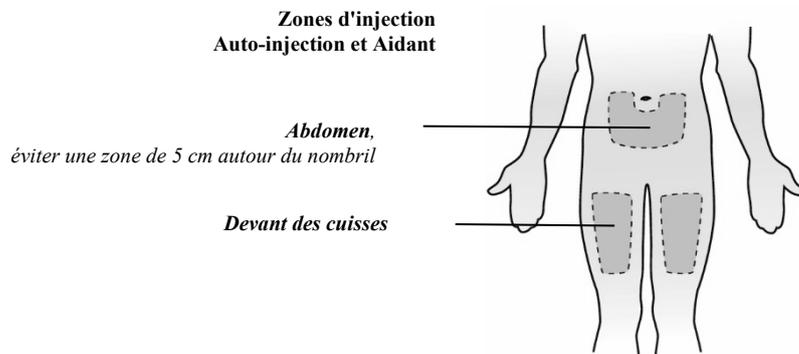
Passer à l'Etape 2

## 2. PREPARER L'INJECTION

**Choisir votre site d'injection** soit au niveau de l'**abdomen** soit sur le devant de la **cuisse**.

Vous pouvez utiliser la même zone de votre corps chaque semaine, du moment que vous utilisez un site d'injection différent dans cette zone.

**NE PAS** injecter dans une zone où la peau est sensible, contusionnée, rouge, squameuse ou durcie. Eviter toute zone comportant des cicatrices ou des vergetures.

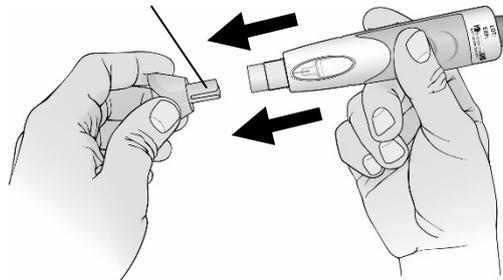


**Nettoyer soigneusement le site d'injection** avec un tampon imbibé d'alcool, et laisser sécher votre peau.

**Retirer le protège aiguille orange DROIT DANS L'AXE.**

- **NE PAS** faire tourner le protège aiguille.
- **NE PAS** remettre la capuchon sur le Stylo.  
Vous pouvez jeter le capuchon dans votre poubelle domestique après l'injection.
- **NE PAS** utiliser le Stylo s'il est tombé après avoir retiré le capuchon de l'aiguille.  
Il est normal de voir une goutte de liquide sortant de l'aiguille.

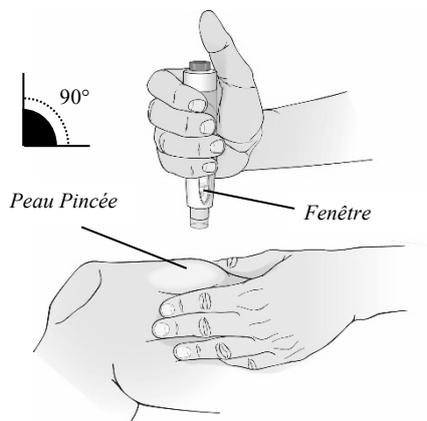
*Retirer le protège aiguille droit dans l'axe*



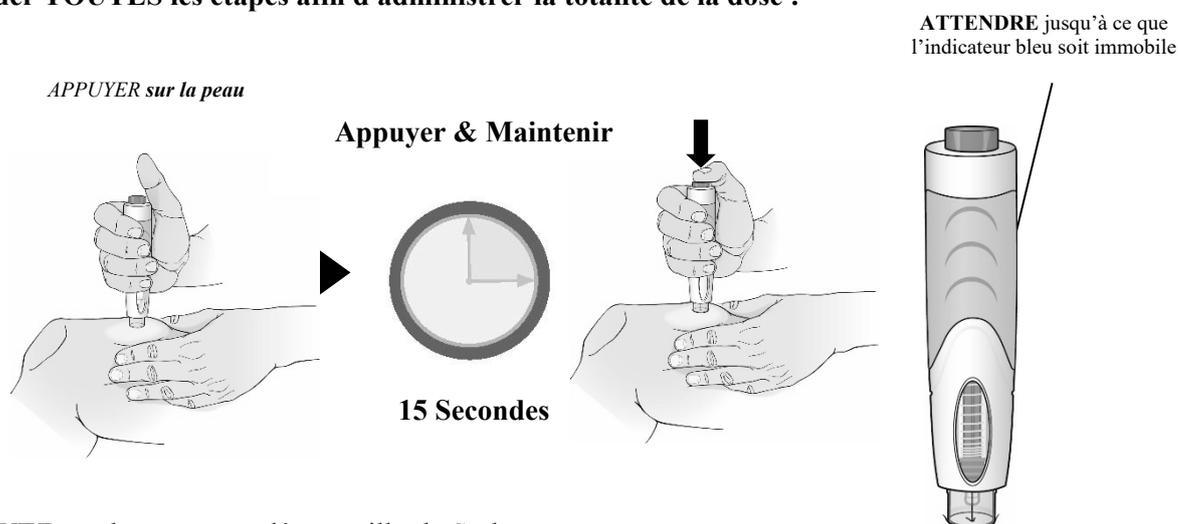
Passer à l'Étape 3

### 3. INJECTER VOTRE DOSE

Positionner le Stylo ClickJect de façon à pouvoir voir la **fenêtre de lecture** avec un angle de 90° par rapport au site d'injection. Avec l'autre main, **pincer délicatement la peau nettoyée**.



Effectuer **TOUTES** les étapes afin d'administrer la totalité de la dose :



**APPUYER** sur la peau pour déverrouiller le Stylo.

**Appuyer sur le bouton, MAINTENIR pendant 15 secondes ET regarder la fenêtre de lecture.**

- Vous entendrez un clic lorsque l'injection commence.
- Pour une administration complète de la dose, maintenir le Stylo Prérempli en place pendant 15 secondes ET attendre jusqu'à ce que l'indicateur bleu soit immobile dans la fenêtre de lecture.

**Retirer le Stylo Prérempli ClickJect** du site d'injection en le retirant droit dans l'axe. Une fois que vous l'avez retiré de votre peau, l'embout transparent va recouvrir l'aiguille. Relâcher la peau.

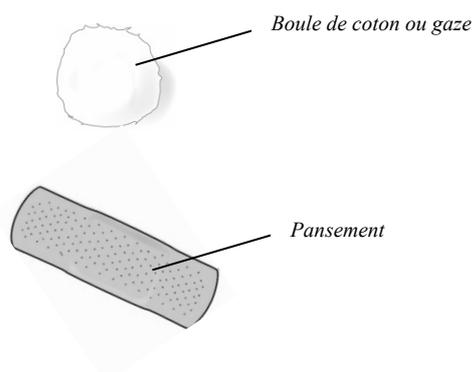
Passer à l'Étape 4

### 4. APRES L'INJECTION

**Prendre soin du site d'injection :**

- Il peut y avoir un léger saignement au niveau du site d'injection. Vous pouvez appuyer une boule de coton ou de la gaze sur le site d'injection.

- **NE PAS** frotter le site d'injection.
- Si nécessaire, vous pouvez appliquer un petit pansement au niveau du site d'injection.



**Éliminer le Stylo Prérempli ClickJect usagé** dans un collecteur d'aiguille immédiatement après l'utilisation. Si vous avez des questions, demandez à votre pharmacien.

- **NE PAS** remettre le capuchon sur le Stylo usagé.

Consulter la Notice pour plus d'information sur l'élimination.

Si votre injection est administrée par une autre personne, elle doit également manipuler le Stylo avec précaution afin d'éviter une blessure accidentelle avec l'aiguille et éventuellement la transmission d'une infection.

Tenir le Stylo et votre collecteur d'aiguilles hors de la portée des enfants.

**Noter la date**, l'heure et le site où vous vous êtes administré l'injection.