

Mentions légales complètes cumulées

ORENCIA® Abatacept

DENOMINATION DU MEDICAMENT

ORENCIA 250 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion
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
ORENCIA 125 mg, solution injectable en stylo prérempli

COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

ORENCIA 250 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion IV :

Chaque flacon contient 250 mg d'abatacept. Chaque mL contient 25 mg d'abatacept, après reconstitution.
Excipient à effet notoire : sodium : 0,375 mmol (8,625 mg) par flacon.

ORENCIA 50 mg, solution injectable SC en seringue préremplie :

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

ORENCIA 87,5 mg, solution injectable SC en seringue préremplie :

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

ORENCIA 125 mg, solution injectable SC en seringue préremplie :

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

ORENCIA 125 mg, solution injectable en stylo prérempli :

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 ovaries de hamster chinois.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique Liste des excipients.

FORME PHARMACEUTIQUE

ORENCIA 250 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion IV :

Poudre pour solution à diluer pour perfusion.

La poudre est un lyophilisat blanc à blanc cassé.

ORENCIA 50 mg, solution injectable SC en seringue préremplie,

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

ORENCIA 125 mg, solution injectable SC en seringue préremplie :

Solution injectable (injection).

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

ORENCIA 125 mg, solution injectable en stylo prérempli :

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

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

INFORMATIONS CLINIQUES

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 250 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion IV :

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.

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

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.

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 Propriétés pharmacodynamiques).

Posologie :

Polyarthrite Rhumatoïde :

ORENCIA 250 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion IV :

Adultes :

Orencia 250 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion IV 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 250 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion IV ^(a)		
Poids du patient	Dose	Nb de flacons ^(b)
< 60 kg	500 mg	2
≥ 60 kg à ≤ 100 kg	750 mg	3
> 100 kg	1000 mg	4

^(a) Environ 10 mg/kg.

^(b) 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.

ORENCIA 50 mg, 87,5mg, 125mg solution injectable SC en seringue préremplie, et Orencia 125mg solution injectable SC en stylo prérempli :

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 Propriétés pharmacodynamiques). 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 Posologie et mode d'administration d'ORENCIA 250 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion IV).

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

ORENCIA 250 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion IV :

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.

ORENCIA 50 mg, 87,5mg, 125mg solution injectable SC en seringue préremplie, et Orencia 125mg solution injectable SC en stylo prérempli :

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.

Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire :

ORENCIA 250 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion IV

Population pédiatrique :

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 1000 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.

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

Population pédiatrique :

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 2 : 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.

Dose manquée (ORENCIA 50 mg, 87,5mg, 125mg solution injectable SC en seringue préremplie, et Orencia 125mg solution injectable SC en stylo prérempli) :

Si un patient manque une injection d'abatacept 125 mg solution injectable SC en seringue préremplie et en stylo prérempli 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 Mises en garde spéciales et Précautions d'emploi).

Insuffisants rénaux et hépatiques :

Orencia n'a pas été étudié dans ces populations. Aucune recommandation posologique ne peut être faite.

Population pédiatrique :

Orencia 250 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion IV :

La tolérance et l'efficacité d'Orencia 250 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion IV chez les enfants de moins de 6 ans n'ont pas été étudiées ; par conséquent, l'utilisation d'Orencia 250 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion IV n'est pas recommandée chez les enfants de moins de 6 ans.

ORENCIA 125mg 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).

Orencia 50 mg, 87,5mg, 125mg solution injectable SC en seringue préremplie :

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.

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 125mg solution injectable SC en stylo prérempli :

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 :

Orencia 250 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion IV :

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 Précautions particulières d'élimination et de manipulation.

Orencia 50 mg, 87,5mg, 125mg solution injectable SC en seringue préremplie :

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".

Orencia 125 mg solution injectable SC en stylo prérempli :

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 Précautions particulières d'élimination et de manipulation.

CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Infections sévères et incontrôlées telles que sepsis et infections opportunistes (voir rubrique Mises en garde spéciales et Précautions d'emploi).

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 Propriétés pharmacodynamiques). 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 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions). 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 Propriétés pharmacodynamiques : 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 Effets indésirables). 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 Effets indésirables).

Effets sur le système immunitaire :

Les médicaments qui affectent le système immunitaire, y compris Orencia, peuvent altérer les défenses de l'organisme contre les infections et les tumeurs malignes et influer sur les réponses aux vaccinations. L'administration concomitante d'Orencia avec des agents biologiques immunosupresseurs ou des agents immunomodulateurs pourrait augmenter les effets de l'abatacept sur le système immunitaire (voir rubrique Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions).

• Infections :

Des cas d'infections graves, incluant sepsis et pneumonie, ont été rapportés avec l'abatacept (voir rubrique Effets indésirables). Certaines de ces infections ont été fatales. La plupart des infections graves sont apparues chez des patients ayant un traitement immunosuppressif concomitant lequel, en plus de leur pathologie sous-jacente, pourrait les prédisposer aux infections. Le traitement par Orencia ne doit pas être initié chez des patients atteints d'infections actives tant que les infections ne sont pas contrôlées. Les médecins doivent envisager avec prudence l'utilisation d'Orencia chez les patients présentant des antécédents d'infections récurrentes ou un terrain les prédisposant aux infections. En cas de survenue d'une infection pendant le traitement par Orencia, le patient doit faire l'objet d'une surveillance étroite. L'administration d'Orencia doit être arrêtée en cas d'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 Effets indésirables). 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 antirhumatismaux. 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 immunsupresseurs. 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 Effets indésirables). 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 Données de sécurité préclinique). 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 Effets indésirables). 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 250 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion IV (voir rubrique Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions).

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. L'efficacité chez ces patients a été similaire à celle observée chez des patients plus jeunes. 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 Effets indésirables).

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 Effets indésirables, Données de sécurité préclinique).

Mesure de la glycémie (Orencia 250 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion IV) :

Les médicaments administrés par voie parentérale contenant du 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 250 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion IV et donner des valeurs de glycémie faussement élevées le jour de la perfusion. On conseillera aux patients sous Orencia 250 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion IV 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 :

- **Orencia 250 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion IV** : 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.
- **ORENCIA 50 mg, 87,5 mg, 125 mg solution injectable SC en seringue préremplie** : ce médicament contient moins d'1 mmol (23 mg) de sodium par seringue préremplie, c'est à dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».
- **Orencia 125mg solution injectable SC en stylo prérempli** : 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.

INTERACTIONS AVEC D'AUTRES MÉDICAMENTS ET AUTRES FORMES D'INTERACTIONS

Association avec des inhibiteurs du TNF :

L'expérience de l'utilisation d'abatacept en association avec des inhibiteurs du TNF est limitée (voir rubrique Propriétés pharmacodynamiques). 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 Propriétés pharmacocinétiques).

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 immunosupresseurs 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 Mises en garde spéciales et Précautions d'emploi).

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 Mises en garde spéciales et Précautions d'emploi et Fertilité, grossesse et allaitement).

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.

FERTILITE, 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 précliniques de développement embryofœtal, 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 Données de sécurité préclinique).

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 Données de sécurité préclinique).

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.

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 par voie intraveineuse 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 le 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 Propriétés pharmacodynamiques). 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 3).

Liste des effets indésirables :

Le tableau 3 liste les effets indésirables observés lors des essais cliniques et au cours de la surveillance post-commercialisation, présentés par système-organes et par fréquence, selon les catégories suivantes : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\,000$ à $< 1/1000$), 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 3 : Effets indésirables

<i>Infections et infestations</i>	
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 musculo-squelettiques, abcès cutané, pyélonéphrite, rhinite, otite
Rare	Tuberculose, bactériémie, infections gastro-intestinales, maladie inflammatoire pelvienne
<i>Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes)</i>	
Peu fréquent	Carcinome basocellulaire, papillome cutané
Rare	Lymphome, tumeur maligne du poumon, carcinome épidermoïde
<i>Affections hématologiques et du système lymphatique</i>	
Peu fréquent	Thrombocytopénie, leucopénie
<i>Affections du système immunitaire</i>	

Peu fréquent	Hypersensibilité
<i>Affections psychiatriques</i>	
Peu fréquent	Dépression, anxiété, trouble du sommeil (incluant insomnie)
<i>Affections du système nerveux</i>	
Fréquent	Céphalées, sensations vertigineuses
Peu fréquent	Migraine, paresthésies
<i>Affections oculaires</i>	
Peu fréquent	Conjonctivite, sécheresse oculaire, baisse de l'acuité visuelle
<i>Affections de l'oreille et du labyrinthe</i>	
Peu fréquent	Vertiges
<i>Affections cardiaques</i>	
Peu fréquent	Palpitations, tachycardie, bradycardie
<i>Affections vasculaires</i>	
Fréquent	Hypertension, augmentation de la pression artérielle
Peu fréquent	Hypotension, bouffées de chaleur, flush, vasculite, diminution de la pression artérielle
<i>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</i>	
Fréquent	Toux
Peu fréquent	Exacerbation de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO), bronchospasmes, respiration sifflante, dyspnées, sensation de gorge serrée
<i>Affections gastro-intestinales</i>	
Fréquent	Douleur abdominale, diarrhées, nausées, dyspepsie, ulcération buccale, stomatite aphthée, vomissements
Peu fréquent	Gastrite
<i>Affections hépatobiliaires</i>	
Fréquent	Anomalie des tests hépatiques (incluant l'augmentation des transaminases)
<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i>	
Fréquent	Rash (dont dermatite)
Peu fréquent	Susceptibilité accrue aux ecchymoses, sécheresse cutanée, alopecie, prurit, urticaire, psoriasis, acné, érythème, hyperhidrose
<i>Affections musculosquelettiques et systémiques</i>	
Peu fréquent	Arthralgie, douleurs des extrémités
<i>Affections des organes de reproduction et du sein</i>	
Peu fréquent	Aménorrhée, ménorragie
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>	
Fréquent	Fatigue, asthénie Réactions locales au site d'injection, réactions systémiques liées à l'injection* (Orencia 125 mg solution injectable SC en seringue préremplie et en stylo prérempli)
Peu fréquent	État 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 Mises en garde spéciales et Précautions d'emploi).

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 par voie intraveineuse 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 avec l'abatacept par voie intraveineuse, 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 par voie intraveineuse 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, 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 (Orencia 250 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion IV) :

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 Propriétés pharmacodynamiques) 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 le 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 cardiopulmonaires 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 bronchopneumopathie 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 (respectivement 51,4 % versus 47,1 %). 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 le 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 3985 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde et traités jusqu'à 8 ans par l'abatacept. Cent quatre-vingt-sept patients sur 3877 (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 1888 (5,5 %) étaient séropositifs.

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

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

Immunogénicité chez les adultes traités par l'abatacept par voie sous-cutanée (ORENCIA 50 mg, 87,5mg, 125mg solution injectable SC en seringue préremplie, et Orenzia 125mg solution injectable SC en stylo prérempli) :

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 et 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 (Orencia 50mg, 87,5mg, 125 mg solution injectable SC en seringue préremplie et Orencia 125 mg solution injectable SC en stylo prérempli) :

Une étude du programme de développement par voie sous-cutanée a été conduite afin d'étudier l'effet sur l'immunogénicité de l'interruption (3 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 (Orencia 50mg, 87,5mg, 125 mg solution injectable SC en seringue préremplie et Orencia 125 mg solution injectable SC en stylo prérempli) :

L'étude 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 (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 costimulation 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 Propriétés pharmacodynamiques.

Population pédiatrique

Orencia 250 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion IV et Orencia 50mg, 87,5mg, 125 mg solution injectable SC en seringue préremplie

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 (Orencia 250 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion IV et Orencia 50mg, 87,5mg, 125 mg solution injectable SC en seringue préremplie)

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 l'abatacept.

Réactions liées à la perfusion (ORENCIA 250 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion IV)

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.

Réactions à l'injection (Orencia 50mg, 87,5mg, 125 mg solution injectable SC en seringue préremplie)

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 (ORENCIA 250 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion IV)

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.

Immunogénicité chez les patients atteints d'AJIp, traités par abatacept sous-cutané (ORENCIA 50 mg, 87,5 mg, 125 mg solution injectable SC en seringue préremplie)

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 (Orencia 250 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion IV et Orencia 50mg, 87,5mg, 125 mg solution injectable SC en seringue préremplie)

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 : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : <https://signalement.social-sante.gouv.fr/>

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.

PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

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 costimulation 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 (1^{er} signal) et un second signal de costimulation. L'une des principales voies de costimulation 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^e signal). L'abatacept inhibe sélectivement cette voie de costimulation 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 α , de l'interféron- γ et de l'interleukine-2 par les lymphocytes T.

Effets Pharmacodynamiques :

Des réductions dose-dépendantes ont été observées sous abatacept dans les taux sériques du récepteur soluble de l'interleukine-2 (marqueur de l'activation des lymphocytes T), de l'interleukine-6 (produit par les macrophages synoviaux activés et les synoviocytes « fibroblast-like » dans la polyarthrite rhumatoïde), du facteur rhumatoïde (auto-anticorps produit par les plasmocytes) et 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 α 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 (ORENCIA 50 mg, 87,5mg, 125mg solution injectable SC en seringue préremplie, et Orencia 125mg solution injectable SC en stylo prérempli) 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 (ORENCIA 50 mg, 87,5mg, 125mg solution injectable SC en seringue préremplie, et Orencia 125mg solution injectable SC en stylo prérempli), 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 (MTX), 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 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 mois (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 (ORENCIA 50 mg, 87,5mg, 125mg solution injectable SC en seringue préremplie, et Orencia 125mg solution injectable SC en stylo prérempli), 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, 1441, 431, 509, 1371, 646 et 351 patients adultes ont été évalués.

Réponse clinique :

Réponse ACR :

Les tableaux 4 donnent 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^e 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 (ORENCIA 50 mg, 87,5mg, 125mg solution injectable SC en seringue préremplie, et Orencia 125mg solution injectable SC en stylo prérempli), 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-cutanée 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, à au jour 169 avec abatacept sous-cutané ou intraveineux, les taux de réponse ACR 20 étaient respectivement

de 78,3 % (472/603 SC) et de 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.

Tableaux 4 : Réponses cliniques lors des essais contrôlés

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

		Pourcentage de patients	
		Administration par voie sous-cutanée	
		Réponse inadéquate au MTX	
		Étude SC-I	
Taux de réponse	Abatacept ^(f) SC + MTX n = 693 (%)	Abatacept ^(f) IV + MTX n = 678 (%)	
A 12 mois	NA	NA	

*p < 0,05, abatacept vs placebo.

**p < 0,01, abatacept vs placebo.

***p < 0,001, abatacept vs placebo.

⁽¹⁾p < 0,01, abatacept plus MTX vs MTX plus placebo.

⁽²⁾p < 0,001, abatacept plus MTX vs MTX plus placebo.

⁽³⁾p < 0,05, abatacept plus MTX vs MTX plus placebo.

⁽⁴⁾IC à 95 % : - 4,2, 4,8 (basé sur la marge de non-infériorité préspécifiée de - 7,5 %).

⁽⁵⁾Données présentées en ITT dans le tableau.

^(a)Dose fixe d'environ 10 mg/kg (voir rubrique Posologie et Mode d'administration).

^(b)Les traitements de fond associés incluaient un ou plusieurs des médicaments suivants : méthotrexate, chloroquine/hydroxychloroquine, sulfasalazine, léflunomide, azathioprine, sels d'or et anakinra.

^(c)Une réponse clinique majeure est définie comme le maintien d'une réponse ACR 70 sur une période continue de 6 mois.

^(d)Après 6 mois, il était proposé aux patients de poursuivre l'essai clinique en ouvert.

^(e)La rémission DAS28-CRP est définie par un score DAS28-CRP < 2,6.

^(f)Données per protocol présentées dans le tableau. Pour l'analyse en ITT, n = 736 et 721 pour abatacept par voie sous-cutanée (SC) et par voie intraveineuse (IV), respectivement.

Dans la phase d'extension en ouvert des études I, II, III, VI et SC-I, les réponses ACR 20, 50 et 70 ont été durables et se sont maintenues sur des périodes de 7 ans, 5 ans, 5 ans, 2 ans et 5 ans, respectivement, chez les patients traités par abatacept. Dans l'étude I, les réponses ACR ont été évaluées à 7 ans chez 43 patients avec 72 % de réponses ACR 20, 58 % de réponses ACR 50 et 44 % de réponses ACR 70. Dans l'étude II, les réponses ACR ont été évaluées à 5 ans chez 270 patients avec 84 % de réponses ACR 20, 61 % de réponses ACR 50 et 40 % de réponses ACR 70. Dans l'étude III, les réponses ACR ont été évaluées à 5 ans chez 91 patients avec 74 % de réponses ACR 20, 51 % de réponses ACR 50 et 23 % de réponses ACR 70. Dans l'étude VI, les réponses ACR ont été évaluées à 2 ans chez 232 patients avec 85 % de réponses ACR 20, 74 % de réponses ACR 50 et 54 % de réponses ACR 70. Dans l'étude SC-I (ORENCIA 50 mg, 87,5mg, 125mg solution injectable SC en seringue préremplie, et Orencia 125mg solution injectable SC en stylo prérempli), 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, telles 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 (Orencia 250mg poudre pour solution à diluer pour perfusion IV), les patients ayant atteint une rémission à 2 ans (DAS28 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 récidive de la maladie. Le délai observé de récidive de la maladie et la proportion observée de patients avec une récidive 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 par voie intraveineuse ou de l'infliximab versus placebo chez des patients présentant une réponse inadéquate au méthotrexate (étude V). Le critère principal était la variation moyenne à 6 mois du DAS28 chez les patients traités par l'abatacept comparativement aux patients traités par placebo, complété d'une évaluation en double aveugle à 12 mois du profil de sécurité et de l'efficacité de l'abatacept et de l'infliximab. A 6 mois, l'amélioration du DAS28 a été plus importante sous abatacept et infliximab que sous placebo ($p < 0,001$) dans la partie de l'essai contrôlée versus placebo. Les résultats étaient similaires entre les groupes abatacept et infliximab. Les réponses ACR observées dans l'étude V sont cohérentes avec celles du DAS28. A 12 mois, sous abatacept, une amélioration supplémentaire a été observée. A 6 mois, la fréquence des infections était de 48,1 % (75), 52,1 % (86) et 51,8 % (57) et celle des infections graves était de 1,3 % (2), 4,2 % (7) et 2,7 % (3) dans les groupes abatacept, infliximab et placebo, respectivement. A 12 mois, la fréquence des infections était de 59,6 % (93), 68,5 % (113) et la fréquence des infections graves était de 1,9 % (3) et 8,5 % (14) dans les groupes abatacept et infliximab, respectivement. La période en ouvert de l'étude a permis d'évaluer la capacité de l'abatacept à maintenir une efficacité chez les sujets initialement randomisés sous abatacept et l'efficacité chez les sujets passés sous abatacept après traitement par infliximab. La réduction à jour 365 par rapport à jour 0 de la moyenne du score DAS28 ($-3,06$) s'est maintenue jusqu'à jour 729 ($-3,34$) chez les patients qui ont continué avec l'abatacept. Chez les patients qui avaient initialement reçu de l'infliximab puis étaient passés sous abatacept, la réduction moyenne du score DAS28 par rapport à l'inclusion était de 3,29 à jour 729 et de 2,48 à jour 365.

Etude SC-II: abatacept versus adalimumab

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

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

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

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

Etude SC-III : Induction de la rémission chez les patients atteints de PR naïf de méthotrexate

Un essai randomisée, en double aveugle, a évalué l'abatacept SC administré en association avec le méthotrexate (abatacept + MTX), l'abatacept SC en monothérapie, ou le méthotrexate en monothérapie (groupe MTX) dans l'obtention de la rémission après 12 mois de traitement, et le maintien de la rémission sans traitement après l'arrêt complet du traitement chez les patients adultes, MTX-naïfs atteints de polyarthrite rhumatoïde récente très active avec des facteurs de mauvais pronostic. L'arrêt complet du traitement a conduit à l'arrêt de la rémission (retour de l'activité de la maladie) dans les trois bras de traitement (abatacept en association avec le méthotrexate, abatacept ou méthotrexate seul) chez la majorité des patients (Tableau 5).

Tableau 5 : **Taux de rémission à la fin des phases de traitement médicamenteux et d'arrêt du traitement dans l'étude SC-III**

Nombre de patients	Abatacept SC+ MTX n = 119	MTX n = 116	Abatacept SC n = 116
Proportion de patients randomisés avec induction de la rémission après 12 mois de traitement			
DAS28-Rémission ^a	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 ^b	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)
Proportion de patients randomisés en rémission à 12 mois et à 18 mois (6 mois d'arrêt complet du traitement)			
DAS28-Rémission ^a	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

^a DAS28-rémission définie (DAS28-CRP < 2,6)

^b critère SDAI (SDAI \leq 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 de 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 (Orencia 125 mg solution injectable SC en seringue préremplie et stylo prérempli). 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 6). 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^e 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^{re} et la 2^e année ($n = 290, 130$), de 0,37 et 0,68 entre la 2^e et la 3^e année ($n = 293, 130$), de 0,34 et 0,43 entre la 3^e et la 4^e année ($n = 290, 128$) et la variation était de 0,26 et 0,29 ($n = 233, 114$) entre la 4^e et la 5^e année pour les patients initialement randomisés sous abatacept plus MTX et placebo plus MTX, respectivement.

Tableau 6 : Changements radiographiques moyens sur 12 mois au cours de l'étude II

Paramètre	Abatacept + MTX $n = 391$	Placebo + MTX $n = 195$	Valeur du p^*
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

*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 (ORENCIA 50 mg, 87,5mg, 125mg solution injectable SC en seringue préremplie, et Orencia 125mg solution injectable SC en stylo prérempli), 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 (STS_m (moyenne \pm écart type [ET] = 0,89 \pm 4,13 vs 1,13 \pm 8,66), score d'érosion (0,41 \pm 2,57 vs 0,41 \pm 5,04), et score de pincement articulaire (0,48 \pm 2,18 vs 0,72 \pm 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 7).

Tableau 7 : **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. Dans l'étude SC-I (Orencia 125 mg solution injectable SC en seringue préremplie et en stylo prérempli), 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 les tableaux 8.

Tableaux 8 : Amélioration des capacités fonctionnelles au cours des essais cliniques contrôlés

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

⁽¹⁾p < 0,05, abatacept plus MTX versus MTX plus placebo.

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

^(a)Dose fixe d'environ 10 mg/kg (voir rubrique Posologie et Mode d'administration).

^(b)Les traitements de fond associés incluaient un ou plusieurs des médicaments suivants : méthotrexate, chloroquine/hydroxychloroquine, sulfasalazine, léflunomide, azathioprine, sels d'or et anakinra.

^(c)Health Assessment Questionnaire (HAQ) ; meilleur score = 0, plus mauvais score = 3 ; le HAQ inclut 20 questions réparties en 8 catégories : habillement et toilette/soins corporels, lever, manger, marche à pied, hygiène, atteindre, faculté d'agripper et activités.

^(d)Réduction du HAQ-DI ≥ 0,3 unités par rapport à J0.

^(e)Après 6 mois, il était proposé aux patients d'entrer en phase d'extension en ouvert.

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

Dans l'étude SC-III, la proportion de patients avec une réponse HAQ, comme mesure d'amélioration cliniquement significative de la fonction physique (réduction par rapport au score HAQ-D1 initial de > 0,3) était plus importante dans le groupe abatacept + MTX par rapport au groupe MTX au mois 12 (65,5% vs 44,0%, respectivement ; 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.

Étude 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 (Orencia 125 mg solution injectable SC en stylo prérempli) : Etude avec le stylo prérempli

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

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

L'efficacité et le profil de sécurité de l'abatacept ont été évalués dans des deux essais cliniques randomisés, en double aveugle, contrôlés versus placebo (Etudes 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-cutané) sont présentés dans le Tableau 9 ci-dessous.

Tableau 9: Proportion de patients ayant une réponse ACR à la semaine 24 dans les études RPs-I et RPs-II

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

* p<0,05 vs placebo, p valeurs non évaluées pour ACR 50 et ACR 70.

^a 37% des patients avaient déjà été traités avec un inhibiteur du TNF.

^b 61% des patients avaient déjà été traités avec un inhibiteur du TNF.

^c Les patients qui avaient moins de 20% d'amélioration du nombre d'articulation douloureuses ou gonflées à la Semaine 16 ont atteint les critères d'échappement et ont été considérés comme non-répondeurs

Une proportion significativement plus élevée de patients a obtenu une réponse ACR 20 après un traitement par abatacept 10 mg/kg par voie intraveineuse dans l'étude RPs-I ou 125 mg par voie sous-cutanée dans l'étude RPs-II 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

naifs de traitement inhibiteur du TNF étaient de 44,0% vs 22,2% (différence estimée [IC 95%] 21,9 [8,3 ; 35,6]), et chez les patients ayant déjà été traités par inhibiteurs du TNF étaient de 36,4% vs 22,3% respectivement (différence estimée [IC 95%] 14,0 [3,3 ; 24,8]).

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

Evaluation structurale

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

Amélioration des capacités fonctionnelles

Dans l'étude RPs-I, la proportion de patients ayant une diminution $\geq 0,30$ 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

Orencia 125 mg solution injectable SC en stylo prérempli

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.

Voie sous-cutanée (Orencia 50 mg, 87,5 mg, 125 mg solution injectable SC en seringue préremplie)

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 (Cmin) 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/m²/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%), 24 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 10 :

Tableau 10 : 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 ≤ 10 mm et CRP ≤ 0,6 mg/dL.

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

Voie intraveineuse (Orencia 250 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion IV et Orencia 50 mg, 87,5 mg, 125 mg solution injectable SC en seringue préremplie) :

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/m²/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'AJI 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'AJI 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 χ^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 11 :

Tableau 11 : 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* (jour 169)	
	Abatacept	Abatacept	Placebo	
	n = 190	n = 58	n = 59	
ACR 30	65	85		68
ACR 50	50	79		53
ACR 70	28	55		31
ACR 90	13	41		15
Maladie inactive	Non évalué	31		10

	Période C** (Jour 1765)		
	Groupe abatacept en période B	Groupe placebo en période B	Non-répondeurs en période A
	n = 33	n = 30	n = 13
ACR 30	97	87	69
ACR 50	94	80	69
ACR 70	79	63	54
ACR 90	67	40	39
Maladie inactive	52	33	31

*jour 169 : report de la dernière valeur observée (Last Observation Carried Forward, LOCF) pour les patients traités en période C.

**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 l'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 l'abatacept en période C. Tous les patients avaient reçu au préalable au moins 4 mois de traitement par l'abatacept en ouvert lors de la période A.

Orencia 250mg poudre pour solution à diluer pour perfusion IV

Abatacept chez le patient atteint d'AJIp a également été étudié en formulation sous-cutanée pour les enfants et les adolescents souffrant 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 Propriétés pharmacodynamiques du RCP d'ORENCIA solution injectable en seringue préremplie pour la description complète et les résultats de l'étude).

PROPRIÉTÉS PHARMACOCINÉTIQUES

Polyarthrite rhumatoïde chez l'adulte

Orencia 250 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion IV :

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 Cmax et AUC pour des doses allant de 2 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 (Vss) 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 Cmin moyennes à l'état d'équilibre étaient d'environ 25 mcg/mL et les concentrations Cmax 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.

Orencia 50 mg, 87,5 mg, 125 mg solution injectable SC en seringue préremplie et Orencia 125 mg solution injectable SC en stylo prérempli :

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 Cmin et Cmax à l'état d'équilibre observée après 85 jours de traitement était de 32,5 µg/mL (6,6 à 113,8 µg/mL) et de 48,1 µg/mL (9,8 à 132,4 µg/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 µg/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 (redressés 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 :

Orencia 250 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion IV, Orencia 50 mg, 87,5 mg, 125 mg solution injectable SC en seringue préremplie et Orencia 125 mg solution injectable SC en stylo prérempli :

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 Cmin 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 l'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 cmin 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 :

Orencia 250 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion IV :

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 Cmax et Cmin 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.

Orencia 50 mg, 87,5 mg, 125 mg solution injectable SC en seringue préremplie

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.

DONNÉES DE SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

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 de 1 an chez des singes cynomolgus, l'abatacept n'a été associé à aucune toxicité significative. Les effets pharmacologiques réversibles allaient de légères diminutions passagères des IgG sériques et minimes à une déplétion lymphoïde sévère des centres germinaux dans la rate et/ou dans les ganglions lymphatiques. Au cours de cette étude, aucun signe de lymphome ou de changement morphologique prénéoplasique n'a été observé malgré la présence du virus lymphocryptovirus, connu pour causer de telles lésions chez les singes immunodéprimés. L'extrapolation de ces résultats à l'utilisation clinique de l'abatacept n'a pas été étudiée.

Chez les rats, l'abatacept n'a provoqué aucun effet indésirable sur la fertilité masculine ou féminine. Des études sur le développement embryofœtal 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 basée 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 un petit femelle sur 10 petits mâles et 10 petits femelles étudiés à cette dose) ont été observées.

Études précliniques pertinentes pour une utilisation dans la population pédiatrique :

Des études menées chez des rats exposés à l'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 l'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.

DONNÉES PHARMACEUTIQUES

LISTE DES EXCIPIENTS

Orencia 250 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion IV :

Maltose, Phosphate monosodique monohydraté, Chlorure de sodium.

ORENCIA 50 mg, 87,5 mg, 125 mg solution injectable SC en seringue préremplie et en stylo prérempli :

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

ORENCIA 125 mg solution injectable SC en stylo prérempli :

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

INCOMPATIBILITÉS

En l'absence d'études de compatibilité, ces médicaments ne doivent pas être mélangés avec d'autres médicaments.

Orencia 250 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion IV ne doit pas être perfusé simultanément avec d'autres médicaments sur la même ligne intraveineuse.

Orencia 250 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion IV ne doit pas être utilisé avec des seringues siliconées (voir rubrique Précautions particulières d'élimination et de manipulation).

DURÉE DE CONSERVATION

Orencia 250 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion IV :

Flacons non ouverts : 3 ans.

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 IV a été démontrée pendant 24 heures entre 2 °C et 8 °C. D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement.

ORENCIA 50 mg, 87,5 mg, 125 mg solution injectable SC en seringue préremplie et Orencia 125 mg solution injectable SC en stylo prérempli :

Durée de conservation : 2 ans.

PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

Orencia 250 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion IV :

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 Durée de conservation.

ORENCIA 50 mg, 87,5 mg, 125 mg solution injectable SC en seringue préremplie et Orencia 125 mg solution injectable SC en stylo prérempli :

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

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

NATURE ET CONTENU DE L'EMBALLAGE EXTERIEUR

Orencia 250 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion IV :

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).

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 pousoir 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 pousoir à ailettes (piston bleu clair).

Boîte de 4 seringues préremplies avec protège aiguille.

Orencia 125 mg solution injectable SC en seringue préremplie :

Seringue préremplie de un mL (verre de type I) avec pousoir à ailettes, ou seringue préremplie de un mL avec un protège aiguille de sécurité et pousoir à ailettes (piston orange).

Boîtes de 4 seringues préremplies avec protège aiguille.

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.

Orencia 125 mg solution injectable SC en stylo prérempli :

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.

PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION ET DE MANIPULATION

Orencia 250 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion IV :

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 Posologie et Mode d'administration).
2. Dans des conditions aseptiques, reconstituer chaque flacon avec 10 mL d'eau pour préparations injectables en utilisant la seringue jetable sans silicone fournie avec chaque flacon (voir rubrique Incompatibilités) et une aiguille 18-21 gauges.

- 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.** Éviter 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 silicium 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 IV 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.

Orencia 50 mg, 87,5 mg, 125 mg solution injectable SC en seringue préremplie et Orencia 125 mg solution injectable SC en stylo prérempli :

Ce médicament est à usage unique seulement. Après avoir sorti la seringue préremplie ou le stylo prérempli du réfrigérateur, la seringue préremplie ou le stylo doit être amené(e) à température ambiante en attendant 30 minutes avant d'injecter Orencia. La seringue ou le stylo ne doit pas être secoué(e).

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

DONNEES ADMINISTRATIVES

LISTE I

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Orencia 250 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion IV :

Médicament réservé à l'usage hospitalier. Prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en rhumatologie, en médecine interne, en pédiatrie ou en dermatologie.

Orencia 50 mg, 87,5 mg, 125 mg solution injectable SC en seringue préremplie :

Prescription réservée aux spécialistes en rhumatologie, en médecine interne, en pédiatrie ou en dermatologie.

Orencia 125 mg solution injectable SC en stylo prérempli :

Prescription réservée aux spécialistes en rhumatologie, en médecine interne, en pédiatrie ou en dermatologie.

AMM

EU/1/07/389/001 ; CIP 34009**58098932** (RCP révisé le 24 juin 2024) - ORENCIA 250 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion - 1 flacon de poudre + 1 seringue.

EU/1/07/389/013 ; CIP 34009**30173886** (RCP révisé le 24 juin 2024) ORENCIA 50 mg, solution injectable - 4 seringues préremplies

EU/1/07/389/014 ; CIP 34009**30173909** (RCP révisé le 24 juin 2024) ORENCIA 87,5 mg, solution injectable en seringue préremplie - 4 seringues préremplies

EU/1/07/389/008 ; CIP 34009**26884376** (RCP révisé le 24 juin 2024) ORENCIA 125 mg, solution injectable en seringue préremplie - 4 seringues préremplies.

EU/1/07/389/011 ; CIP 34009**30019207** (RCP révisé le 24 juin 2024) ORENCIA 125 mg, solution injectable en stylo prérempli - 4 stylo préremplis ClickJect.

CONDITIONS DE PRISE EN CHARGE / STATUT DE REMBOURSEMENT :

Orencia 250 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion IV :

- Est agréé aux collectivités dans les indications :
 - « *Traitemenent en association avec le méthotrexate (MTX) de la polyarthrite rhumatoïde (PR) active modérée à sévère chez les patients adultes ayant eu une réponse inadéquate à un traitement antérieur par un ou plusieurs traitements de fond (DMARDs) incluant le MTX ou un inhibiteur du facteur de nécrose tumorale (TNF)* ». (JO du 29 août 2007)
 - « *ORENCIA, en association avec le méthotrexate, est indiqué dans le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire (AJlp) 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* ». (JO du 14 avril 2020)
- Est inscrit sur la liste des spécialités prises en charges en sus des GHS dans les indications :
 - « *Traitemenent en association avec le méthotrexate (MTX) de la polyarthrite rhumatoïde (PR) active modérée à sévère chez les patients adultes ayant eu une réponse inadéquate à un traitement antérieur par un ou plusieurs traitements de fond (DMARDs) incluant le MTX ou un inhibiteur du facteur de nécrose tumorale (TNF)* ». (JO du 29 août 2007)
 - « *ORENCIA, en association avec le méthotrexate, est indiqué dans le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire (AJlp) 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* ». (JO du 14 avril 2020)
- Est non remboursé par la sécurité sociale et non agréé aux collectivités dans les indications :
 - « *Traitemenent en association avec le méthotrexate de la polyarthrite rhumatoïde très active et évolutive chez les patients adultes non traités précédemment par le méthotrexate* »
 - « *Traitemenent seul ou en association avec le méthotrexate (MTX) du rhumatisme psoriasique actif chez l'adulte lorsque la réponse à un traitement DMARDs antérieur incluant le MTX a été inadéquate, et pour lequel une thérapie systémique additionnelle pour les lésions cutanées psoriasiques n'est pas requise* »

Orencia 125 mg solution injectable SC en seringue préremplie :

- Médicament d'exception : Prescription selon la fiche d'information thérapeutique.
- Est remboursé par la sécurité sociale à 65% et agréé aux collectivités dans les indications :
 - « *Traitemenent en association avec le méthotrexate (MTX) de la polyarthrite rhumatoïde (PR) active modérée à sévère chez les patients adultes ayant eu une réponse inadéquate à un*

- *traitement antérieur par un ou plusieurs traitements de fond (DMARDs) incluant le MTX ou un inhibiteur du facteur de nécrose tumorale (TNF) ». (JO du 25 mars 2014)*
- *« En association avec le méthotrexate, 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 ». (JO du 14 avril 2020)*
- Est non remboursé par la sécurité sociale et non agréé aux collectivités dans les indications :
 - *« Traitement en association au méthotrexate de la polyarthrite rhumatoïde très active et évolutive chez les patients adultes non traités précédemment par le méthotrexate ».*
 - *« Traitement seul ou en association avec le méthotrexate (MTX) du rhumatisme psoriasique actif chez l'adulte lorsque la réponse à un traitement DMARDs antérieur incluant le MTX a été inadéquate, et pour lequel une thérapie systémique additionnelle pour les lésions cutanées psoriasiques n'est pas requise ».*

Orencia 87,5mg solution injectable SC en seringue préremplie :

- Médicament d'exception : Prescription selon la fiche d'information thérapeutique.
- Est remboursé par la sécurité sociale à 65% et agréé aux collectivités dans la seule indication :
 - *« En association avec le méthotrexate, 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 ». (JO du 14 avril 2020)*
- Est non remboursé par la sécurité sociale et non agréé aux collectivités dans les indications :
 - *« Traitement en association au méthotrexate de la polyarthrite rhumatoïde très active et évolutive chez les patients adultes non traités précédemment par le méthotrexate »,*
 - *« Traitement en association avec le méthotrexate (MTX) de la polyarthrite rhumatoïde (PR) active modérée à sévère chez les patients adultes ayant eu une réponse inadéquate à un traitement antérieur par un ou plusieurs traitements de fond (DMARDs) incluant le MTX ou un inhibiteur du facteur de nécrose tumorale (TNF) »,*
 - *« Traitement seul ou en association avec le méthotrexate (MTX) du rhumatisme psoriasique actif chez l'adulte lorsque la réponse à un traitement DMARDs antérieur incluant le MTX a été inadéquate, et pour lequel une thérapie systémique additionnelle pour les lésions cutanées psoriasiques n'est pas requise ».*

Orencia 50 mg solution injectable SC en seringue préremplie :

- Médicament d'exception : Prescription selon la fiche d'information thérapeutique.
- Est remboursé par la sécurité sociale à 65% et agréé aux collectivités dans la seule indication :
 - *« En association avec le méthotrexate, 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 ». (JO du 14 avril 2020)*
- Est non remboursé par la sécurité sociale et non agréé aux collectivités dans les indications :
 - *« Traitement en association au méthotrexate de la polyarthrite rhumatoïde très active et évolutive chez les patients adultes non traités précédemment par le méthotrexate »,*
 - *« Traitement en association avec le méthotrexate (MTX) de la polyarthrite rhumatoïde (PR) active modérée à sévère chez les patients adultes ayant eu une réponse inadéquate à un traitement antérieur par un ou plusieurs traitements de fond (DMARDs) incluant le MTX ou un inhibiteur du facteur de nécrose tumorale (TNF) »,*
 - *« Traitement seul ou en association avec le méthotrexate (MTX) du rhumatisme psoriasique actif chez l'adulte lorsque la réponse à un traitement DMARDs antérieur incluant le MTX a été*

inadéquate, et pour lequel une thérapie systémique additionnelle pour les lésions cutanées psoriasiques n'est pas requise ».

Orencia 125 mg solution injectable SC en stylo prérempli :

- Médicament d'exception : Prescription selon la fiche d'information thérapeutique.
- Est remboursé par la sécurité sociale à 65% et agréé aux collectivités dans la seule indication :
 - « *Traitemenent en association avec le méthotrexate (MTX) de la polyarthrite rhumatoïde (PR) active modérée à sévère chez les patients adultes ayant eu une réponse inadéquate à un traitement antérieur par un ou plusieurs traitements de fond (DMARDs) incluant le MTX ou un inhibiteur du facteur de nécrose tumorale (TNF) ».* (JO du 25 avril 2016)
- Est non remboursé par la sécurité sociale et non agréé aux collectivités dans les indications :
 - « *Traitemenent en association au méthotrexate de la polyarthrite rhumatoïde très active et évolutive chez les patients adultes non traités précédemment par le méthotrexate »,*
 - « *Traitemenent seul ou en association avec le méthotrexate (MTX) du rhumatisme psoriasique actif chez l'adulte lorsque la réponse à un traitement DMARDs antérieur incluant le MTX a été inadéquate, et pour lequel une thérapie systémique additionnelle pour les lésions cutanées psoriasiques n'est pas requise ».*

Prix et tarifs :

Orencia 250 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion IV :

Tarif de responsabilité (HT) par UCD : 201,119 € (UCD 9300181 : flacon de poudre 250 mg).

Orencia 125 mg solution injectable SC en seringue préremplie ou en stylo prérempli :

Prix Public TTC : 706,73 € (seringues et stylos préremplis à 125 mg, boîtes de 4).

Orencia 87,5 mg solution injectable SC en seringue préremplie :

Prix public TTC : 503,05 € (seringues préremplies à 87,5 mg, boîtes de 4)

Orencia 50 mg solution injectable SC en seringue préremplie :

Prix public TTC : 288,24 € (seringues préremplies à 50 mg, boîtes de 4)

Titulaire de l'AMM : Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, Plaza 254 - Blanchardstown Corporate Park 2 - Dublin 15, D15 T867 - Irlande

Exploitant : BRISTOL-MYERS SQUIBB - 3, rue Joseph-Monier. BP 325 - 92506 Rueil-Malmaison cedex - Tél : 01 58 83 60 00. Fax : 01 58 83 60 01 - Information médicale et pharmacovigilance : Tél : (+33) 01 58 83 84 96 - Fax : 01 58 83 66 98 - E-mail : infomed@bms.com

DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Juin 2024/V3

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

Afin de gérer ses échanges et relations professionnelles et de s'assurer que la communication délivrée auprès de l'ensemble de ses partenaires de santé est la plus adaptée, Bristol-Myers Squibb SAS utilise des fichiers informatiques susceptibles de comporter des informations personnelles concernant les membres des professions de santé. En application du Règlement Général sur la Protection des Données n°2016/679 du 27 avril 2016 et de la loi « Informatique et Libertés » du 6 janvier 1978 modifiée, chaque membre des professions de santé dispose, à tout moment et dans certaines conditions, d'un droit d'accès à ses données ainsi que le droit de se les faire communiquer ou d'en demander la portabilité, d'un droit d'opposition et de limitation du traitement, et de demander à ce que ses données soient rectifiées, complétées et/ou effacées. Afin d'exercer vos droits ou pour toute question relative à la protection de vos données, veuillez contacter le Délégué à la Protection des Données de Bristol-Myers Squibb à l'adresse suivante : EUDPO@BMS.com.

En application de la Charte de l'information promotionnelle par démarchage ou prospection visant à la promotion, tout commentaire relatif aux pratiques de promotion peut être adressé au Pharmacien Responsable de BMS.