

## MONOGRAPHIE DE PRODUIT

**Pr ORENCIA\***

(abatacept)

Injection intraveineuse

250 mg/fioles de 15 mL

**Modulateur de co-stimulation sélectif**

Bristol-Myers Squibb Canada  
Montréal, Canada

Date de préparation :  
29 juin 2006

Date de révision :  
17 février 2010

\* MC de Bristol-Myers Squibb Company  
utilisée sous licence par Bristol-Myers Squibb Canada

N° de contrôle : 128024

## Table des matières

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ</b> .....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT .....	3
DESCRIPTION.....	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS .....	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....	4
RÉACTIONS INDÉSIRABLES.....	8
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....	27
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	28
SURDOSAGE .....	30
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	18
STABILITÉ ET CONSERVATION .....	32
CONSIGNES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION .....	18
PRÉSENTATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....	33
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES</b> .....	19
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....	34
ÉTUDES CLINIQUES .....	35
TOXICOLOGIE .....	31
RÉFÉRENCES .....	53
<b>PARTIE III : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX CONSOMMATEURS</b> .....	55

# ORENCIA\*

(abatacept)

## PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

### RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Présentation et teneur	Ingrédients non médicinaux cliniquement importants
Intraveineuse	Fioles de 15 mL 250 mg/15 mL	Consulter la section PRÉSENTATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

### DESCRIPTION

ORENCIA (abatacept), un modulateur de co-stimulation sélectif, module sélectivement un signal de co-stimulation essentiel à la pleine activation des lymphocytes T exprimant le ligand CD28 (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE). Il s'agit d'une protéine soluble, résultant de la fusion entre un domaine extracellulaire de l'antigène humain CTLA-4 (*cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4*) et la partie Fc modifiée (régions charnières CH2 et CH3) de l'immunoglobuline G1 humaine. ORENCIA est un produit de la technologie de l'ADN recombinant, issu de manipulations génétiques de cellules de mammifères.

### INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

#### **Polyarthrite rhumatoïde (PAR) chez les adultes**

ORENCIA (abatacept) est indiqué pour atténuer les signes et les symptômes de la polyarthrite rhumatoïde (PAR), pour déclencher des réponses cliniques, pour inhiber l'évolution des lésions structurales et pour améliorer le fonctionnement physique chez des patients adultes souffrant de PAR évolutive, de modérée à grave, qui n'ont pas répondu adéquatement à un ou à plusieurs antirhumatismes à action lente (ARAL) ou aux inhibiteurs du TNF ou aux deux,

ORENCIA peut être administré en monothérapie ou en association avec un ARAL.

Il faut administrer ORENCIA avec du méthotrexate (MTX) lorsqu'on l'utilise comme traitement de première intention chez les patients dont la maladie a été diagnostiquée récemment et qui n'ont jamais reçu de MTX.

### **Polyarthrite idiopathique juvénile (PIJ)/polyarthrite juvénile (PJ)**

ORENCIA est indiqué pour atténuer les signes et les symptômes de la polyarthrite idiopathique juvénile (PIJ)/polyarthrite juvénile (PJ) polyarticulaire évolutive, modérée à grave, chez les enfants de 6 ans et plus qui n'ont pas répondu adéquatement à un ou à plusieurs antirhumatismaux à action lente (ARAL) comme le méthotrexate (MTX). ORENCIA n'a pas été étudié chez les enfants de moins de 6 ans.

### **CONTRE-INDICATIONS**

ORENCIA (abatacept) ne devrait pas être administré :

- aux patients manifestant une hypersensibilité connue à ORENCIA ou à l'un de ses ingrédients.
- Aux patients atteints ou présentant un risque de septicémie, tels que les patients immunodéprimés et les patients porteurs du VIH (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Infections).

### **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

#### Mises en garde et précautions importantes

##### Infections

- On ne devrait pas amorcer le traitement par ORENCIA chez les patients souffrant d'infections actives, y compris des infections chroniques ou localisées.
- On ne devrait pas amorcer le traitement par ORENCIA chez les patients souffrant d'infections chroniques ou latentes.
- En présence d'une infection grave, on devrait cesser le traitement par ORENCIA.
- Les médecins devraient user de prudence lorsqu'ils envisagent d'utiliser ORENCIA chez des patients ayant des antécédents d'infections récurrentes ou souffrant de maladies sous-jacentes qui peuvent les prédisposer aux infections, telles que les maladies qui dépriment le système immunitaire, ou à ceux ayant séjourné dans des régions où la tuberculose et l'histoplasmoses sont endémiques.
- On ne devrait pas amorcer le traitement par ORENCIA dans les cas où une forme active de la tuberculose est diagnostiquée. Dans les cas où une forme inactive (« latente ») de la tuberculose est diagnostiquée, un traitement antituberculeux doit être amorcé avant d'instaurer le traitement par ORENCIA.
- Les médecins devraient surveiller les patients recevant un traitement par ORENCIA, y compris ceux ayant obtenu des résultats négatifs à un test de dépistage de la tuberculose latente, afin de déceler les signes ou les symptômes de la forme active de la tuberculose.

## **Association avec un traitement biologique antirhumatismal**

**L'administration concomitante d'ORENCIA (abatacept) et d'un agent biologique antirhumatismal n'est pas recommandée.** Lors du passage d'un traitement biologique antirhumatismal à un traitement par ORENCIA, il faut surveiller les signes d'infection. L'expérience sur l'utilisation d'ORENCIA en association avec un agent biologique antirhumatismal (par exemple, adalimumab, anakinra, étanercept, infliximab) est limitée. Lors d'études cliniques contrôlées, on a constaté que chez les patients adultes atteints de PAR recevant l'association agent biologique antirhumatismal et ORENCIA, comparativement à ceux sous agent biologique antirhumatismal et placebo, la fréquence des infections quelles qu'elles soient (63,7 % vs 43,3 %) et des infections graves (4,4 % vs 1,5 %) a augmenté. Ces études n'ont pas généré suffisamment de données pour effectuer une évaluation des bienfaits et des risques liés à l'administration concomitante d'ORENCIA et d'agents biologiques antirhumatismeaux. De plus, comme on ne dispose pas de suffisamment de données pour évaluer l'innocuité et l'efficacité d'ORENCIA administré en concomitance avec l'anakinra, cette association n'est pas recommandée.

### **Hypersensibilité**

Comme dans le cas de tout autre traitement biologique antirhumatismal, on devrait suivre les patients pour déceler toute réaction allergique. De telles réactions ont été observées lors de l'administration d'ORENCIA. Dans le cadre des études cliniques portant sur ORENCIA, les patients n'ont pas reçu de prétraitement pour prévenir les réactions d'hypersensibilité. Chez les patients traités par ORENCIA dans le cadre d'études cliniques contrôlées et ouvertes, les cas d'hypersensibilité, d'anaphylaxie et d'hypersensibilité au médicament ont rarement été signalés. Les autres effets indésirables pouvant être associés à une hypersensibilité au médicament, comme l'hypotension, l'urticaire et la dyspnée, et survenant dans les 24 heures suivant la perfusion d'ORENCIA ont été peu fréquents. On devrait toujours garder à portée de la main des médicaments à administrer en cas de réactions d'hypersensibilité (par ex., l'acétaminophène, les antihistaminiques, les corticostéroïdes et/ou l'épinéphrine) pour pouvoir les utiliser sans délai si une réaction survenait (voir RÉACTIONS INDÉSIRABLES : Réactions liées à la perfusion).

### **Infections**

Des infections graves, comme la septicémie et la pneumonie, ont été signalées chez des patients recevant un traitement par ORENCIA. Certaines de ces infections ont été d'issue fatale. Un bon nombre des infections graves sont survenues chez des patients recevant un traitement immunosuppresseur concomitant, un facteur qui, ajouté à leur maladie sous-jacente, était susceptible de les prédisposer davantage aux infections.

On ne devrait pas amorcer le traitement par ORENCIA chez les patients souffrant d'infections actives généralisées ou localisées ni chez ceux souffrant d'infections chroniques ou latentes. On devrait suivre de près l'état des patients qui contractent une nouvelle infection pendant leur traitement par ORENCIA. En présence d'une infection grave, on devrait abandonner le traitement par ORENCIA. Les médecins devraient faire

preuve de prudence lorsqu'ils envisagent d'utiliser ORENCIA chez des patients présentant des infections récurrentes ou souffrant de maladies sous-jacentes qui peuvent les prédisposer aux infections, telles que les maladies qui dépriment le système immunitaire, ou chez ceux ayant séjourné dans des régions où la tuberculose et l'histoplasmosse sont endémiques (voir RÉACTIONS INDÉSIRABLES : Infections).

Avant d'administrer des traitements qui modulent le système immunitaire, comme ORENCIA, il faut effectuer un dépistage de la tuberculose. Si le résultat à ce test de dépistage est positif, il faut administrer au patient le traitement standard avant d'entreprendre le traitement par ORENCIA.

Les traitements antirhumatismaux ont été associés à la réactivation de l'hépatite B. Par conséquent, avant d'amorcer un traitement par ORENCIA, il est recommandé de procéder au dépistage de l'hépatite virale conformément aux lignes directrices publiées à cet effet. Dans le cadre d'études cliniques portant sur l'utilisation d'ORENCIA, on a exclu les patients dont les résultats aux tests de dépistage de l'hépatite étaient positifs.

Dans le cadre d'études cliniques menées auprès de patients adultes atteints de PAR, l'incidence des infections ne semble pas avoir augmenté durant la période de prolongation ouverte par rapport à celle à double insu (voir RÉACTIONS INDÉSIRABLES : Infections).

Au cours de l'étude clinique menée chez les enfants, on a observé deux cas de varicelle et trois cas d'herpès simplex, qui se sont tous résorbés sans séquelles.

### **Mesure de la glycémie**

Les glucomètres dont les bandelettes réactives renferment de la pyrroloquinoline quinone glucose déshydrogénase (PQQ GDH) peuvent entraîner des mesures de glycémie faussement élevées, le jour de la perfusion, en raison d'une interaction avec le maltose présent dans la solution d'ORENCIA. On devrait recommander aux patients qui doivent mesurer leur glycémie de choisir une méthode qui n'interagit pas avec le maltose (voir la section INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES : Interactions entre le médicament et les épreuves de laboratoire).

### **Immunisations**

Les vaccins à virus vivants ne devraient pas être administrés en concomitance avec ORENCIA ou dans les trois mois suivant l'arrêt du traitement. Il n'existe aucune donnée sur les effets de la vaccination chez les patients recevant ORENCIA. Il est possible qu'ORENCIA diminue l'efficacité de certains vaccins. Il n'existe pas non plus de données sur la transmission secondaire d'une infection par des vaccins à virus vivants à des patients traités par ORENCIA.

On recommande aux patients atteints de PIJ/PJ d'obtenir tous les vaccins nécessaires, conformément aux lignes directrices en matière d'immunisation, avant d'amorcer le traitement par ORENCIA.

## **Utilisation chez les patients atteints de maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC)**

Les patients adultes atteints de MPOC, traités par ORENCIA, ont manifesté des effets indésirables plus souvent que ceux sous placebo. Parmi ces effets, on a signalé les suivants : exacerbations de la MPOC, toux, râles continus et dyspnée. On devrait faire preuve de prudence lorsqu'on administre ORENCIA à des patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde et de MPOC et les suivre pour déceler toute aggravation de leur état respiratoire (voir RÉACTIONS INDÉSIRABLES : Réactions indésirables chez les patients adultes atteints de MPOC).

## **Renseignements destinés aux patients**

Il faudrait remettre aux patients la partie III de la monographie intitulée Renseignements destinés aux consommateurs. La prudence est de mise lors de l'administration d'ORENCIA à des patients souffrant d'une infection grave cliniquement active. Avant la perfusion, il est donc de mise d'évaluer tous les patients à cet égard.

## **Femmes enceintes**

On n'a pas mené d'études appropriées bien contrôlées chez les femmes enceintes. ORENCIA ne devrait pas être administré aux femmes enceintes à moins que les bienfaits du traitement n'en dépassent les risques possibles. On a mené des études sur l'abatacept et ses effets sur la reproduction chez des souris, des rats et des lapins. On a observé que l'abatacept traverse le placenta (voir TOXICOLOGIE).

*Registre des grossesses* : Pour assurer la surveillance des effets sur la mère et le fœtus chez les femmes enceintes exposées à ORENCIA, un registre des grossesses a été mis sur pied. On encourage les professionnels de la santé à inscrire leurs patientes en composant le 1-877-311-8972.

## **Femmes qui allaitent**

On ne sait pas si l'abatacept est excrété dans le lait maternel ou s'il est absorbé par voie générale, après ingestion. Étant donné que de nombreux médicaments sont excrétés dans le lait maternel et qu'il y a un risque de réactions indésirables graves à ORENCIA chez les nourrissons allaités au sein, il faut décider si la mère cesse l'allaitement ou abandonne le traitement, en tenant compte de l'importance du médicament pour la mère.

## **Enfants**

ORENCIA est indiqué pour atténuer les signes et les symptômes de la polyarthrite idiopathique juvénile (PIJ)/polyarthrite juvénile (PJ) polyarticulaire évolutive, modérée à grave, chez les enfants de 6 ans et plus qui n'ont pas répondu adéquatement à un ou à plusieurs antirhumatismaux à action lente (ARAL) comme le méthotrexate (MTX). ORENCIA n'a pas été étudié chez les enfants de moins de 6 ans.

Les effets à long terme du traitement par ORENCIA sur la maturation et le développement des enfants sur le plan squelettique, comportemental, cognitif, sexuel et immunitaire sont inconnus.

### **Personnes âgées**

Au total, 323 patients âgés d'au moins 65 ans, incluant 53 patients de 75 ans ou plus, ont reçu ORENCIA dans le cadre d'études cliniques. L'efficacité chez ces patients et chez les sujets plus jeunes a été similaire. La fréquence des infections graves et des cancers chez les patients traités par ORENCIA, âgés de plus de 65 ans, a été plus élevée que chez ceux âgés de moins de 65 ans. Étant donné que la fréquence des infections et des cancers est, en général, plus élevée chez la population âgée, il faut administrer ce médicament avec prudence chez les personnes âgées.

### **Cancers**

Le rôle possible d'ORENCIA dans l'apparition de cancers et de lymphomes chez les humains est inconnu. La fréquence des cancers lors d'études cliniques contrôlées par placebo a été similaire chez les patients adultes atteints de PAR traités par ORENCIA et par placebo (1,3% et 1,1%, respectivement). On n'a pas mené à ce jour d'études pour évaluer les avantages et les risques d'ORENCIA chez les patients présentant un cancer ou des antécédents de lymphome.

Dans le cadre d'études cliniques menées auprès de patients adultes atteints de PAR, l'incidence de néoplasmes malins ne semble pas avoir augmenté durant la période de prolongation ouverte par rapport à celle à double insu (voir RÉACTIONS INDÉSIRABLES : Cancers).

## **RÉACTIONS INDÉSIRABLES**

### **Résumé des réactions indésirables au médicament**

Chez les patients adultes atteints de PAR, lors d'études à double-insu et d'études ouvertes, les réactions indésirables les plus graves ont été les infections graves et les cancers (voir RÉACTIONS INDÉSIRABLES : Infections et RÉACTIONS INDÉSIRABLES : Cancers).

Les effets indésirables le plus souvent signalés (qui sont survenus chez au moins 10 % des patients adultes atteints de PAR traités par ORENCIA (abatacept)) lors d'études menées à double-insu et contrôlées par placebo ont été les céphalées, les infections des voies respiratoires supérieures, la rhinopharyngite et les nausées.

Chez les patients adultes atteints de PAR traités par ORENCIA lors d'études menées à double-insu et contrôlées par placebo les effets indésirables qui ont le plus souvent mené à une intervention clinique (interruption ou abandon du traitement par ORENCIA) étaient attribuables à une infection. Les infections le plus souvent signalées ayant entraîné

l'interruption du traitement ont été les infections des voies respiratoires supérieures (1,0 %), la bronchite (0,7 %) et le zona (0,7 %). Les infections les plus fréquentes qui ont mené à l'abandon du traitement ont été la pneumonie (0,2 %), l'infection localisée (0,2 %) et la bronchite (0,1 %).

### **Réactions indésirables au médicament observées au cours des études cliniques menées chez les patients adultes atteints de PAR**

Puisque les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux des réactions indésirables signalés pourraient ne pas refléter les taux observés en pratique clinique et ne devraient pas être comparés aux taux notés lors d'études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les réactions indésirables à un médicament qui sont tirés d'études cliniques s'avèrent utiles pour déterminer les effets indésirables reliés au médicament et pour en estimer les taux.

Les données dont il est question ici portent sur le traitement par ORENCIA de patients atteints d'une PAR évolutive, ayant participé à des études contrôlées par placebo (1 955 patients sous ORENCIA, 989 sous placebo). Les études à double insu, contrôlées par placebo, ont duré six mois (258 patients sous ORENCIA, 133 sous placebo) ou un an (1 697 patients sous ORENCIA, 856 sous placebo). Un sous-groupe de ces patients a reçu un traitement biologique antirhumatismal concomitant, tel qu'un inhibiteur du TNF (204 patients sous ORENCIA, 134 sous placebo).

Le tableau 1 ci-dessous présente la liste des réactions indésirables (effets indésirables qui ont au moins un lien causal possible avec le traitement) qui sont survenues chez au moins 1 % des patients traités par ORENCIA au cours d'études à double insu, contrôlées par placebo, portant sur la polyarthrite rhumatoïde.

**Tableau 1 : Réactions indésirables au médicament qui sont survenues chez au moins 1 % des patients traités par ORENCIA dans le cadre d'études à double insu, contrôlées par placebo, portant sur la polyarthrite rhumatoïde**

<b>Effet indésirable relié au médicament (terme choisi)</b>	<b>ORENCIA<sup>c</sup> n = 1 955<sup>a</sup> %</b>	<b>Placebo<sup>c</sup> n = 989<sup>b</sup> %</b>
Troubles gastro-intestinaux		
Nausées	6,0	5,1
Diarrhée	3,5	3,0
Dyspepsie	1,3	0,9
Douleurs abdominales	1,2	0,9
Vomissements	1,2	1,4
Troubles d'ordre général et au point d'injection		
Fatigue	3,5	3,2
Asthénie	1,5	1,3
Pyrexie	1,4	1,5
Infections et infestations		

Effet indésirable relié au médicament (terme choisi)	ORENCIA <sup>c</sup> n = 1 955 <sup>a</sup> %	Placebo <sup>c</sup> n = 989 <sup>b</sup> %
Infection des voies respiratoires supérieures	4,8	3,9
Rhinopharyngite	3,2	1,9
Sinusite	2,8	2,7
Bronchite	2,2	1,6
Infection des voies urinaires	2,1	1,3
Grippe	1,6	1,7
Pharyngite	1,3	1,1
Herpès	1,2	0,5
Zona	1,0	1,1
Rhinite	1,0	0,4
Résultats des analyses		
Élévation de la tension artérielle	1,5	0,5
Atteintes musculo-squelettiques, des tissus conjonctifs et des os		
Myalgie	1,0	1,0
Atteintes du système nerveux		
Céphalées	10,0	6,3
Étourdissements	4,6	3,5
Somnolence	1,9	2,0
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux		
Toux	2,4	1,0
Douleurs pharyngolaryngées	1,0	1,1
Atteintes cutanées et sous-cutanées		
Rash	2,1	1,6
Troubles vasculaires		
Bouffées vasomotrices	1,0	0,5
Hypertension	2,1	1,1

<sup>a</sup> dont 204 patients recevant en concomitance des agents biologiques antirhumatismaux (adalimumab, anakinra, étanercept ou infliximab).

<sup>b</sup> dont 134 patients recevant en concomitance des agents biologiques antirhumatismaux (adalimumab, anakinra, étanercept ou infliximab).

<sup>c</sup> Tous les patients recevaient un traitement concomitant par un ARAL.

### Réactions indésirables moins courantes reliées au médicament, observées dans le cadre d'études cliniques (< 1,0 %)

Les réactions indésirables signalées chez moins de 1 % des patients recevant ORENCIA dans le cadre d'études cliniques à double insu (n = 1 955) qui ne figurent pas au **tableau 1**, sont indiquées ci-dessous selon l'appareil ou le système touché.

*Système hématologique et système lymphatique* : leucopénie, anémie, neutropénie, thrombocytopénie, adénopathie, éosinophilie, lymphopénie, thrombocythémie, dépression médullaire, anémie ferriprive, douleurs des ganglions lymphatiques, lymphocytose, monocytopenie.

Cœur : palpitations, tachycardie, bradycardie, bradycardie sinusale, arythmies, bloc auriculo-ventriculaire du premier degré, cyanose, péricardite, tachycardie sinusale, extrasystoles supraventriculaires, extrasystoles ventriculaires.

Oreille et labyrinthe : vertiges, acouphènes, vertiges otolitiques, hypo-acousie, mal des transports, surdité bilatérale, congestion du conduit auditif, obstruction de la trompe d'Eustache, sensation de pression dans l'oreille.

Système endocrinien : goitre.

Yeux : conjonctivite, xérophtalmie, baisse de l'acuité visuelle, larmoiements accrus, blépharite, irritation oculaire, conjonctivite allergique, vision trouble, troubles de la vue, prurit oculaire, cécité unilatérale, hémorragie conjonctivale, hyperémie conjonctivale, ulcère cornéen, hémorragie oculaire, inflammation oculaire, douleurs oculaires, rougeur des yeux, œdème des yeux, kératite, madarose, photophobie, occlusion de la veine rétinienne, rétinopathie hypertensive, scotome.

Appareil gastro-intestinal : aphtes buccaux, douleurs abdominales hautes, stomatite aphteuse, constipation, stomatite, gastrite, ulcération de la langue, selles molles, xérostomie, hémorroïdes, sensibilité abdominale, gingivite, reflux gastro-œsophagien, odontalgie, aptyalisme, distension abdominale, fèces anormales, diverticulite, épigastralgie, gêne buccale, phlyctène sur la langue, dysphagie, troubles de l'estomac, colite, glossite, syndrome de l'intestin irritable, douleurs buccales, duodénite, entérite, modification de la couleur des selles, selles fréquentes, troubles gastro-intestinaux, gastro-œsophagite, hémorragie gingivale, ulcération gingivale, glossodynie, selles rares, hémorragie intestinale, lèvres douloureuses, odynophagie, phlyctène sur les muqueuses buccales, masse pancréatique, pancréatite, hypertrophie de la parotide, proctalgie, prurit anal, hypertrophie des glandes salivaires, hypersécrétion salivaire, stéatorrhée, hémorragie digestive haute.

Troubles d'ordre général ou au point d'administration : frissons, œdème périphérique, malaise, symptômes pseudogrippaux, douleurs thoraciques, gêne thoracique, douleurs, réaction au point d'injection, sensation d'avoir froid, douleurs au point de perfusion, douleurs au point d'injection, nodule, érythème au point d'injection, inflammation des muqueuses, douleurs thoraciques d'origine non cardiaque, sensation d'avoir chaud, brûlure au point de perfusion, œdème au point de perfusion, prurit au point d'injection, inflammation, rash au point de perfusion, réaction au point de perfusion, œdème local, inflammation localisée, réaction liée à la perfusion, hémorragie au point d'injection, sensation de présence d'un corps étranger, douleur au point d'application, douleurs faciales, œdème généralisé, altération de la cicatrisation, inflammation au point de perfusion, hypersensibilité au point d'injection, phlébite au point d'injection, thrombose au point d'injection, ulcération des muqueuses, œdème qui prend le godet, apathie, ulcère.

Appareil hépatobiliaire : hépatite.

Système immunitaire : nodules rhumatoïdes, hypersensibilité, hypersensibilité au médicament, hypogammaglobulinémie, vasculite rhumatismale.

Infections et infestations : pneumonie, dermatomycose, bronchite aiguë, infection de l'oreille, infection des voies respiratoires, cellulite, laryngite, infection localisée, infection des voies respiratoires inférieures, gastro-entérite, infection fongique, cystite, mycose vaginale, infection dentaire, folliculite, infection due au virus herpès, infection virale des voies respiratoires supérieures, ulcère cutané infecté, onychomycose, trachéite, abcès dentaire, infection cutanée, pityriasis versicolor, furoncle, diverticulite, infection gingivale, *tinea corporis*, infection fongique de la bouche, paronychie, amygdalite, orgelet, pharyngite bactérienne, infection postopératoire, infection des tissus mous, bronchopneumonie, caries dentaires, infection oculaire, infection fongique des voies génitales, infection unguéale, pneumonie bactérienne, pulpite dentaire, pyélonéphrite, pyélonéphrite aiguë, trachéobronchite, infection bactérienne des voies urinaires, infection virale, candidose vaginale, candidose buccale, candidose, érysipèle, pharyngo-amygdalite, vaginite, infection bactérienne, conjonctivite virale, gastro-entérite virale, candidose oropharyngée, otite moyenne, abcès sous-cutané, tuberculose, infection de plaie, abcès, abcès intestinal, abcès buccal, sinusite aiguë, arthrite bactérienne, bactériémie, phlyctène infectée, borréliose, aspergillose bronchopulmonaire, bursite infectieuse, cellulite staphylococcique, cervicite, conjonctivite bactérienne, infection du lobe de l'oreille, empyème, entérobiose, infection des voies urinaires due à *Escherichia*, infection de la paupière, infection gastro-intestinale, abcès gingival, abcès à l'aîne, hépatite E, oignon infecté, infection, labyrinthite, laryngopharyngite, laryngotrachéobronchite, pneumonie lobaire, mycétome mycotique, pustule buccal, infection virale à papillome, abcès péridiverticulaire, pharyngite streptococcique, pneumonie due à *Hæmophilus*, pneumonie due à *Influenzæ*, rash pustulaire, infection bactérienne des voies respiratoires, septicémie, infection bactérienne de la peau, septicémie streptococcique, surinfection, urosepsie, infection vaginale, vaginite bactérienne, varicelle, infection de plaie due aux staphylocoques.

Blessures, empoisonnement et complications après une intervention : contusion, chute, excoriation, luxation articulaire, fracture par tassement, sensation d'asphyxie, lésion articulaire, amputation traumatique d'un membre, blessure au cou.

Résultats des analyses : taux accru d'alanine aminotransférase, baisse de la tension artérielle, gain de poids, taux accru d'aspartate aminotransférase, taux accru d'enzymes hépatiques, taux accru de gamma-glutamyltransférase, baisse du nombre de leucocytes, hausse de la tension diastolique, résultat positif au test d'anticorps antinucléaires, baisse de la tension diastolique, baisse de la tension systolique, perte de poids, résultat anormal au test d'exploration fonctionnelle hépatique, baisse du taux d'hémoglobine, élévation du nombre de leucocytes, élévation de la tension systolique, élévation de la température corporelle, fréquence cardiaque accrue, hausse du volume moyen des cellules, taux accru des transaminases, résultat positif au test d'anticorps d'ADN, élévation du taux sanguin de créatinine, anomalies des ondes T sur l'électrocardiogramme, résultat positif à la culture bactérienne, hausse de la glycémie, baisse du taux sanguin d'immunoglobuline G, baisse du taux sanguin d'immunoglobuline M, baisse du taux sanguin de fer, élévation du taux sanguin de phosphore, élévation du taux sanguin de potassium, baisse du taux

sanguin de sodium, anomalie de la repolarisation électrocardiographique, baisse de l'hématocrite, fréquence cardiaque irrégulière, baisse du nombre de plaquettes, élévation du nombre de plaquettes, baisse du nombre d'érythrocytes, accélération de la fréquence respiratoire, présence de leucocytes au test urinaire.

Métabolisme et alimentation : rétention hydrique, appétit accru, anorexie, diminution de l'appétit, déshydratation, intolérance au glucose, hyperlipidémie, hyperuricémie, hypoalbuminémie, hypocalcémie.

Appareil musculosquelettique et tissus conjonctifs : douleurs dans un membre, arthralgie, douleurs au dos, polyarthrite rhumatoïde, crampes musculaires, douleurs musculosquelettiques, douleurs osseuses, raideur musculosquelettique, douleurs au cou, douleurs lombaires, spasmes musculaires, faiblesse musculaire, nodule sur un membre, bursite, douleurs thoraciques musculosquelettiques, douleurs myofasciales, crampes nocturnes, douleurs à la paroi thoracique, fibromyalgie, œdème articulaire, syndrome de type lupus, contracture musculaire, fatigue musculaire, myosite, masse au niveau du cou, douleurs à la mâchoire, sensation de lourdeur, lupus érythémateux disséminé, tendinite.

Néoplasmes bénins, malins et non précisés (incluant kystes et polypes) : papillome cutané, carcinome basocellulaire, fibroadénome du sein, papillome intracanalair du sein, néoplasme pulmonaire malin, lymphome, hypernéphrome (stade non précisé), kératose séborrhéique, carcinome spinocellulaire de la peau.

Système nerveux : paresthésie, dysgueusie, migraine, tremblements, hypo-esthésie, léthargie, hypersomnie, dyskinésie, paresthésie buccale, syndrome des jambes sans repos, syncope vaso-vagale, amnésie, anosmie, paralysie faciale, algodystrophie sympathique réflexe, crises partielles complexes, troubles de l'attention, formication, hyper-esthésie, perte de conscience, migraine avec aura, névralgie, neuromyopathie, neuropathie périphérique, sédation, troubles sensoriels, syncope, céphalée de tension.

Troubles psychiatriques : insomnie, dépression, anxiété, irritabilité, nervosité, humeur euphorique, agitation, humeur dépressive, humeur exaltée, apragmatisme, cauchemars, inquiétude, cris, troubles du sommeil.

Reins et appareil urinaire : dysurie, polyurie, pollakiurie, colique rénale, hématurie, protéinurie, pyurie, insuffisance rénale, incontinence urinaire.

Appareil reproducteur et seins : aménorrhée, ménorragie, métrorragie, seins douloureux, écoulement génital, kyste mammaire, masse sur un sein, prurit génital chez la femme, règles irrégulières, pertes vaginales, hyperplasie mammaire, dysfonctionnement érectile, symptômes ménopausiques, oligoménorrhée, douleurs pelviennes.

Appareil respiratoire, thorax et médiastin : dyspnée, congestion nasale, congestion sinusale, irritation de la gorge, épistaxis, toux productive, rhinorrhée, rhinite allergique, sifflements, exacerbation de la maladie pulmonaire obstructive chronique, craquements dans les poumons, épanchement pleural, asthme, bronchospasme, enrouement, crépitations dans les poumons, congestion des voies respiratoires, serrement de gorge,

râles, bronchite allergique, gêne nasale, hypersécrétion des sinus de la face, pleurésie, râles continus, étouffements, polype bronchique, maladie pulmonaire obstructive chronique, gorge sèche, exacerbation de la dyspnée, hémoptysie, ulcère nasal, embolie pulmonaire, insuffisance respiratoire, rhinite saisonnière, douleurs sinusales, congestion des voies respiratoires supérieures.

Peau et tissus sous-cutanés : prurit, alopecie, hyperhidrose, érythème, urticaire, dermatite, peau sèche, formation d'ecchymose, dermatite allergique, eczéma, rash maculaire, lésions cutanées, prédisposition accrue aux ecchymoses, rash érythémateux, acné, kyste dermique, psoriasis, rash maculo-papulaire, dermatose, réaction de photosensibilité, rash vésiculaire, visage tuméfié, kératose actinique, érythème multiforme, rash papulaire, sensation de brûlure de la peau, prurit généralisé, ulcère de la peau, œdème du visage, sueurs nocturnes, sueurs froides, texture anormale des cheveux, hyperkératose, vasculite leucocytoclastique, purpura, rash squameux, dermatite acnéiforme, dermatite atopique, dermatite bulleuse, dermatite psoriasiforme, dyshidrose, éphélides, éxanthème, exfoliation localisée, atteinte unguéale, onychorrhexis, panniculite, trouble de pigmentation, pityriasis, pyoderme, rash prurigineux, cicatrice, séborrhée, desquamation de la peau, changement de couleur de la peau, induration cutanée, nodule cutané, rash sur atteinte vasculitique.

Interventions chirurgicales et médicales : hormonothérapie substitutive.

Système vasculaire : hypotension, bouffées vasomotrices, tension artérielle mal maîtrisée, hypertension systolique, vasculite, douleurs veineuses, fragilité capillaire, thrombose veineuse profonde, infarctus, refroidissement des membres, ischémie périphérique, pétéchies, phlébite, rupture de vaisseau, angéite nécrosante.

## **Infections**

Lors d'études contrôlées par placebo, on a signalé des infections chez 53,8 % des patients traités par ORENCIA et chez 48,3 % des patients recevant le placebo. On a signalé des infections graves chez 3,0 % des patients sous ORENCIA et chez 1,9 % des patients sous placebo.

Les infections graves signalées chez au moins 0,2 % des patients recevant ORENCIA comparativement à ceux sous placebo ont été les suivantes : pneumonie (0,5 % vs 0,5 %), cellulite (0,3 % vs 0,2 %), infection des voies urinaires (0,2 % vs 0,1 %), bronchite (0,2 % vs 0 %), diverticulite (0,2 % vs 0 %) et pyélonéphrite aiguë (0,2 % vs 0 %) (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Infections).

Les autres infections signalées à une fréquence plus élevée (> 0,5 %) chez les patients sous ORENCIA comparativement à ceux sous placebo, ont été la rhinite (2,7 % vs 1,7 %), l'herpès (1,9 % vs 1,0 %) et la pneumonie (1,7 % vs 0,8 %).

Lors d'études contrôlées menées chez 1 955 patients sous ORENCIA et 989 patients sous placebo, on a signalé deux cas de tuberculose, un dans chacun des groupes. Ces cas n'ont pas été confirmés par frottis, coloration ou culture.

Dans le cadre des périodes de prolongation ouvertes des études cliniques menées auprès de patients adultes atteints de PAR (exposition moyenne de 22,7 à 38,8 mois pour les périodes à double insu et ouverte combinées), l'incidence des infections ne semble pas avoir augmenté par rapport à celle de la période à double insu (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Infections).

## **Cancers**

Lors d'études cliniques contrôlées par placebo (1 688 années-patients), la fréquence des cancers a été similaire chez les patients sous ORENCIA et chez ceux sous placebo (1,3 % et 1,1 %, respectivement). Toutefois, on a observé davantage de cas de cancer du poumon chez les patients traités par ORENCIA (4 cas; 0,2 %) que chez ceux sous placebo (0). Les autres cancers ont été, entre autres, le cancer de la peau, le cancer du sein, le cancer de la vessie, le lymphome, le cancer de l'ovaire, le cancer de la prostate et le cancer de la thyroïde.

Dans le cadre d'études à double insu et d'études ouvertes menées auprès de 4 149 patients traités par ORENCIA pendant 10 365 années-patients, le taux d'incidence de cancer était de 1,41 par 100 années-patients. Le taux d'incidence de cancer de la peau non mélanique, de tumeurs malignes solides et de tumeurs malignes hématologiques était respectivement de 0,74, de 0,59 et de 0,12 par 100 années-patients. Le type de cancer touchant un organe plein le plus souvent signalé était le cancer du poumon (0,16 par 100 années-patients) et la tumeur maligne hématologique la plus fréquente était le lymphome (0,07 par 100 années-patients). Dans l'ensemble, le taux d'incidence de cancer n'a pas augmenté par type majeur de cancer (cancer de la peau non mélanique, tumeurs malignes solides et tumeurs malignes hématologiques) ou par type individuel de cancer au cours des périodes à double insu et ouverte par rapport à la période à double insu. Le nombre de cas de cancer observés était conforme au nombre prévu dans une population atteinte de polyarthrite rhumatoïde et appariée selon l'âge et le sexe.

Comparativement à la population générale, selon les données de la U.S. Surveillance, Epidemiology and End Results Database, les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde sont exposés à un risque plus élevé de lymphome. L'effet d'ORENCIA sur les cancers chez l'humain n'est pas encore connu.

Dans le cadre des périodes de prolongation ouvertes des études cliniques menées auprès de patients adultes atteints de PAR (exposition moyenne de 22,7 à 38,8 mois pour les périodes à double insu et ouverte combinées), l'incidence de néoplasmes malins ne semble pas avoir augmenté par rapport à celle de la période à double insu (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Cancers).

## **Réactions liées à la perfusion**

Lors des études cliniques portant sur ORENCIA, l'administration d'un prétraitement pour prévenir l'hypersensibilité n'était pas requise. Au cours des études de phase III (études AIM, ATTAÏN et ASSURE), les réactions aiguës liées à la perfusion (signalées dans l'heure suivant le début de la perfusion) ont été plus fréquentes chez les patients sous

ORENCIA que chez ceux sous placebo (8,9 % vs 5,5 %, respectivement). Les effets le plus souvent signalés (> 1,0 %) avec ORENCIA vs le placebo ont été les étourdissements (2,1 % vs 1,3 %), les céphalées (1,8 % vs 1,2 %) et l'hypertension (1,2 % vs 0,4 %). Dans le cadre de l'étude AGREE, les réactions aiguës liées à la perfusion ont également été plus fréquentes chez les patients recevant ORENCIA que chez ceux recevant un placebo (6,3 % dans le groupe ABA et MTX vs 2 % dans le groupe placebo et MTX).

Les réactions aiguës liées à la perfusion qui ont été signalées chez > 0,1 % et ≤ 1 % des patients traités par ORENCIA ont été notamment des symptômes cardiopulmonaires, tels que l'hypotension, une baisse de tension artérielle, une hausse de tension artérielle et la dyspnée; on a aussi noté les symptômes suivants : nausées, bouffées vasomotrices, urticaire, toux, hypersensibilité, prurit, rash et respiration sifflante. La plupart de ces réactions ont été légères à modérées.

Chez les patients traités par ORENCIA dans le cadre d'études cliniques contrôlées et ouvertes, les cas d'hypersensibilité, d'anaphylaxie et d'hypersensibilité au médicament ont rarement été signalés. Les autres effets indésirables pouvant être associés à une hypersensibilité au médicament, comme l'hypotension, l'urticaire et la dyspnée, et survenant dans les 24 heures suivant la perfusion d'ORENCIA ont été peu fréquents (voir MISE EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Hypersensibilité).

Une petite proportion de patients des deux groupes (ORENCIA et placebo) ont abandonné leur traitement en raison d'une réaction aiguë liée à la perfusion (0,4 % sous ORENCIA et 0,2 % sous placebo).

### **Auto-anticorps**

Lors d'études contrôlées, 9,7 % des patients sous ORENCIA et 10,8 % des patients sous placebo qui avaient initialement des titres négatifs d'anticorps antinucléaires ont présenté des titres positifs, après 12 mois. On a signalé la présence d'anticorps anti-ADN bicaténaires nouvellement détectés chez 2,7 % des patients traités par ORENCIA et chez 4,7 % des patients sous placebo.

### **Immunogénicité**

On a soumis les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde à des tests d'anticorps anti-ORENCIA à des intervalles de temps prédéterminés. On a mesuré les anticorps contre la molécule entière de l'abatacept ou contre la portion CTLA-4 de l'abatacept. On a décelé la présence d'anticorps liants chez 2,8 % des 2 237 patients testés pendant une période allant jusqu'à 3 ans. On n'a observé aucun lien apparent entre la production d'anticorps et la réponse clinique ou les effets indésirables, mais comme le nombre de patients ayant présenté une réponse immunitaire était restreint dans l'ensemble des études, on ne peut tirer de conclusions concernant l'effet de l'immunogénicité sur l'innocuité et l'efficacité.

## **Réactions indésirables chez les patients adultes atteints de MPOC**

Lors de l'étude ASSURE, 37 patients atteints de maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC) ont été traités par ORENCIA et 17 ont reçu le placebo. Chez les patients atteints de MPOC sous ORENCIA, les effets indésirables ont été plus fréquents que chez ceux sous placebo (97 % vs 88 %, respectivement). Les troubles respiratoires sont survenus plus souvent chez les patients sous ORENCIA que chez ceux sous placebo (43 % vs 24 %, respectivement) incluant l'exacerbation de la MPOC, la toux, les râles continus et la dyspnée. Un pourcentage plus élevé de patients sous ORENCIA ont manifesté un effet indésirable grave comparativement aux patients sous placebo (27 % vs 6 %), dont l'exacerbation de la MPOC (3 des 37 patients [8 %]) et la pneumonie (1 des 37 patients [3 %]).

## **Réactions indésirables au médicament observées au cours des études cliniques menées chez des patients n'ayant jamais reçu de MTX**

L'étude AGREE (IM101023) était une étude clinique contrôlée par traitement actif menée chez des patients n'ayant jamais reçu de MTX. Les sujets ont été répartis au hasard pour recevoir l'abatacept ou un placebo pendant les 12 premiers mois du traitement. Les deux groupes recevaient en plus du MTX (voir ÉTUDES CLINIQUES). Le profil de réactions indésirables observé chez les patients recevant ORENCIA et le MTX était généralement comparable à celui observé chez les patients recevant le MTX seul, exception faite des réactions aiguës liées à la perfusion (voir Réactions liées à la perfusion). Parmi les patients participant à l'étude AGREE n'ayant jamais reçu de MTX, 2 (0,8 %) sujets recevant ORENCIA et le MTX et 4 (1,6 %) sujets du groupe recevant le placebo et le MTX sont décédés.

Le tableau 2 ci-dessous présente-la liste des réactions indésirables (effets indésirables qui ont au moins un lien causal possible avec le traitement) qui sont survenues chez au moins 1 % des patients traités par ORENCIA et le MTX dans le cadre de l'étude AGREE (IM101023).

**Tableau 2 : Réactions indésirables qui sont survenues chez au moins 1 % des patients traités par ORENCIA et MTX dans le cadre de l'étude AGREE (IM101023)**

<b>Effet indésirable relié au médicament (terme choisi)</b>	<b>ORENCIA + MTX n = 256 %</b>	<b>Placebo + MTX n = 253 %</b>
<b>Infections et infestations</b>		
Bronchite	3,9	1,2
Rhinopharyngite	3,1	2,0
Infection des voies urinaires	2,3	2,8
Infection des voies respiratoires supérieures	2,3	2,4
Herpès buccal	2,0	1,2
Pharyngite	2,0	0,4
Grippe	1,6	2,8
Zona	1,2	1,2
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>		
Nausées	4,3	4,3
Ulcération buccale	1,6	0,4
Diarrhée	1,2	2,4
<b>Troubles du système nerveux</b>		
Céphalées	3,5	3,6
Étourdissements	3,5	2,4
<b>Analyses</b>		
Taux accru d'alanine aminotransférase	3,1	2,4
Taux accru d'aspartate aminotransférase	2,0	1,6
Gain de poids	1,2	0
<b>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux</b>		
Toux	2,7	1,6
<b>Troubles d'ordre général ou au point d'administration</b>		
Fatigue	1,2	1,2
<b>Troubles vasculaires</b>		
Hypertension	1,2	1,6

## **Réactions indésirables moins courantes reliées au médicament, observées dans le cadre d'études cliniques (< 1,0 %)**

Les réactions indésirables signalées chez moins de 1 % des patients recevant l'association ORENCIA et MTX dans le cadre de l'étude AGREE qui ne figurent pas au **tableau 2** sont indiquées ci-dessous selon l'appareil ou le système touché.

Troubles des systèmes hématologique et lymphatique : anémie

Oreille et labyrinthe : vertiges

Yeux : irritation oculaire, presbytie

Appareil gastro-intestinal : vomissements, douleurs abdominales hautes, xérostomie, dyspepsie, douleurs abdominales, gastrite, hémorragie digestive haute, douleurs gastro-intestinales, ulcération gingivale, lèvres sèches

Troubles d'ordre général ou au point d'administration : malaise, douleurs thoraciques, asthénie, gêne thoracique, douleurs axillaires, frissons, sensation d'avoir chaud, réaction liée à la perfusion, érythème au point de perfusion, douleurs au point de perfusion, décès soudain

Appareil hépatobiliaire : fonction hépatique anormale

Système immunitaire : hypersensibilité

Infections et infestations : gastroentérite, abcès dentaire, pneumonie, infection des voies respiratoires, sinusite, amygdalite, infection virale des voies respiratoires supérieures, acariase, furoncle, herpès génital, pied d'athlète, acarodermatite, infection bactérienne, bronchopneumonie, cystite, infection de l'oreille, rash fongique, laryngite, infection pulmonaire pseudomonale, rhinite, septicémie, infection des tissus mous, pityriasis versicolor, infection vaginale

Blessures, empoisonnement et complications après une intervention : contusion

Résultats des analyses : taux accru de transaminases, taux accru de gamma-glutamyltransférase, taux accru de phosphatase alcaline sérique, hausse de tension artérielle

Métabolisme et alimentation : diabète sucré

Appareil musculosquelettique et tissus conjonctifs : douleurs au dos, œdème articulaire, trouble ligamentaire, raideur musculosquelettique, douleurs dans un membre, lupus érythémateux disséminé

Néoplasmes bénins, malins et non spécifiés (incluant kystes et polypes) : néoplasme pulmonaire, papillome cutané

Système nerveux : dysgueusie, paresthésie

Troubles psychiatriques : dépression, insomnie, nervosité

Appareil reproducteur et seins : masse sur un sein, douleur mammaire

Appareil respiratoire, thorax et médiastin : congestion nasale, douleur pharyngo-laryngienne, rhinorrhée, congestion sinusale, dyspnée d'effort, gêne nasale, sécheresse nasale

Peau et tissus sous-cutanés : rash, alopecie, urticaire, acné, eczéma, dystrophie unguéale, prurit, psoriasis, lésion cutanée

Système vasculaire : bouffées vasomotrices, hyperémie, hypotension

### **Réactions indésirables au médicament observées au cours des études cliniques menées chez les enfants atteints de PIJ/PJ**

En général, la fréquence et le type d'effets indésirables observés chez les enfants et les adolescents étaient comparables à ceux observés chez les adultes et la majorité étaient d'intensité légère ou modérée (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et RÉACTIONS INDÉSIRABLES - Réactions indésirables au médicament observées au cours des études cliniques menées chez les patients adultes atteints de PAR).

La fréquence globale des effets indésirables au cours de la période préparatoire ouverte de quatre mois a été de 70 %; des infections sont survenues à une fréquence de 35,8 % (voir ÉTUDES CLINIQUES). Les infections les plus fréquentes ont été les infections des voies respiratoires supérieures et la rhinopharyngite. Les infections observées chez les patients atteints de PIJ/PJ étaient généralement bénignes ou modérées, se sont résorbées sans séquelles et correspondaient avec celles couramment observées en consultation externe chez les enfants et les adolescents. Les autres effets indésirables survenus à une fréquence d'au moins 5 % ont été les céphalées, les nausées, la diarrhée, la toux, la pyrexie et les douleurs abdominales.

Au total, six cas d'effets indésirables graves (leucémie lymphoïde aiguë, kyste de l'ovaire, infection causée par la varicelle, poussée de la maladie [2] et usure des articulations) ont été signalés chez 190 patients atteints de PIJ/PJ âgés de 6 à 17 ans qui ont été traités au cours de la période préparatoire ouverte de quatre mois.

Chez les 122 patients qui ont répondu au traitement au cours de la période préparatoire et qui ont été admis à la phase de sevrage contrôlée par placebo d'une durée de six mois, aucun cas d'effet indésirable grave n'a été observé chez les 60 patients traités par ORENCIA et trois effets indésirables graves sont survenus chez deux des 62 patients du groupe recevant le placebo (hématome chez un patient, varicelle et encéphalite chez l'autre).

Lors du traitement pendant la période de prolongation ouverte, les types d'effets indésirables observés correspondaient à ceux observés au cours de la phase à double insu et étaient comparables, sur le plan de la fréquence et du type, à ceux observés chez les patients adultes, à l'exception d'un seul patient ayant reçu un diagnostic de sclérose en plaques au cours de la phase de traitement ouverte. La majorité des effets indésirables ont été légers ou modérés.

Le tableau 3 ci-dessous présente la liste des réactions indésirables au médicament (effets indésirables qui ont au moins un lien causal possible avec le traitement) qui sont survenues chez au moins 1 % des enfants recevant ORENCIA au cours de la période A (période préparatoire ouverte sous abatacept) de l'étude en trois parties menée auprès d'enfants atteints de PIJ polyarticulaire.

**Tableau 3 : Réactions indésirables au médicament qui sont survenues chez au moins 1 % des patients traités par ORENCIA au cours de la période A (période préparatoire ouverte sous abatacept) de l'étude sur l'arthrite idiopathique juvénile**

Effet indésirable relié au médicament (terme choisi)	ORENCIA n = 190 %
Troubles des systèmes sanguin et lymphatique	
Leucopénie	1,6
Troubles gastro-intestinaux	
Nausées	2,1
Douleurs abdominales	1,1
Stomatite aphteuse	1,1
Diarrhée	1,1
Ulcération buccale	1,1
Vomissements	1,1
Troubles d'ordre général et au point d'injection	
Asthénie	1,1
Fatigue	1,1
Pyrexie	1,1
Infections et infestations	
Sinusite	2,1
Infection des voies respiratoires supérieures	1,6
Rhino-pharyngite	1,1
Otite moyenne aiguë	1,1
Rhinite	1,1
Troubles du système nerveux	
Céphalées	5,3
Étourdissements	2,6
Troubles rénaux et urinaires	
Hématurie	1,1
Atteintes cutanées et sous-cutanées	
Prurit	1,1
Rash	1,1
Troubles vasculaires	
Bouffées vasomotrices	1,1

Le tableau 4 ci-dessous présente la liste des réactions indésirables au médicament (effets indésirables qui ont au moins un lien causal possible avec le traitement) survenues chez au moins 1 % des enfants recevant ORENCIA au cours de la période B (période à double insu) de l'étude en trois parties menée auprès d'enfants atteints de PIJ polyarticulaire.

**Tableau 4 : Réactions indésirables au médicament survenues chez au moins 1 % des patients traités par ORENCIA au cours de la période B (période à double insu contrôlée par placebo) de l'étude sur l'arthrite idiopathique juvénile**

Effet indésirable relié au médicament (terme choisi)	ORENCIA n = 60 %	Placebo n = 62 %
Troubles des systèmes sanguin et lymphatique		
Leucopénie	0	3,2
Éosinophilie	0	1,6
Neutropénie	0	1,6
Troubles gastro-intestinaux		
Douleurs abdominales	1,7	1,6
Nausées	1,7	1,6
Stomatite aphteuse	1,7	0
Hyperplasie gingivale	0	1,6
Troubles d'ordre général et au point d'injection		
Pyrexie	0	1,6
Infections et infestations		
Sinusite	1,7	3,2
Grippe	1,7	1,6
Rhinite	1,7	1,6
Pityriasis versicolor	1,7	1,6
Infection des voies respiratoires supérieures	1,7	1,6
Bactériurie	1,7	0
Otite externe	1,7	0
Otite moyenne aiguë	0	1,6
Candidose cutanée	0	1,6
Varicelle	0	1,6
Néoplasmes bénins, malins et non précisés (incluant kystes et polypes)		
Papillome cutané	0	1,6
Troubles de l'appareil reproducteur et troubles mammaires		
Pertes vaginales	0	1,6
Troubles du système nerveux		
Céphalées	1,7	1,6
Encéphalite	0	1,6
Troubles rénaux et urinaires		
Leucocyturie	1,7	0
Atteintes cutanées et sous-cutanées		
Pityriasis	1,7	0
Lésion cutanée	1,7	0
Dermatite atopique	0	1,6
Eczéma	0	1,6
Troubles vasculaires		
Hypotension	1,7	0

Le tableau 5 ci-dessous présente la liste des réactions indésirables au médicament (effets indésirables qui ont au moins un lien causal possible avec le traitement) survenues chez au moins 1 % des enfants recevant ORENCIA au cours de la période C (période de prolongation ouverte) de l'étude en trois parties menée auprès d'enfants atteints de PIJ polyarticulaire.

**Tableau 5 : Réactions indésirables au médicament qui sont survenues chez au moins 1 % des patients traités par ORENCIA au cours de la période C (période de prolongation ouverte) de l'étude sur l'arthrite idiopathique juvénile**

Effet indésirable relié au médicament (terme choisi)	ORENCIA n = 153 %
Troubles des systèmes sanguin et lymphatique	
Éosinophilie	3,9
Leucopénie	2,6
Troubles oculaires	
Conjonctivite	1,3
Troubles gastro-intestinaux	
Douleurs abdominales	2,0
Nausées	2,0
Vomissements	1,3
Troubles d'ordre général et au point d'injection	
Réactions liées à la perfusion	1,3
Infections et infestations	
Infection des voies respiratoires supérieures	5,9
Sinusite	3,3
Rhinite	2,0
Bactériurie	1,3
Herpès simplex	1,3
Otite moyenne	1,3
Amygdalite	1,3
Vulvovaginite	1,3
Troubles du système nerveux	
Étourdissements	1,3
Troubles rénaux et urinaires	
Hématurie	1,3
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	
Toux	2,6
Douleur pharyngo-laryngienne	1,3
Atteintes cutanées et sous-cutanées	
Lésion cutanée	1,3
Urticaire	1,3

## **Réactions indésirables moins courantes observées dans le cadre d'études cliniques (< 1 %)**

Chaque réaction indésirable figurant sur la liste des réactions moins courantes (< 1 %), relevées au cours des phases A et C de l'étude clinique menée chez les enfants, représente un seul cas (par phase). Au cours de la phase B à double insu, où une seule réaction indésirable au médicament se traduit par une incidence de 1,7 %, on n'a signalé aucune réaction indésirable dont la fréquence est inférieure à 1 %.

Les réactions indésirables signalées chez moins de 1 % des patients recevant ORENCIA dans le cadre des phases A et C ouvertes de l'étude clinique menée chez les enfants et qui ne figurent pas aux tableaux 3 et 5, sont indiquées ci-dessous selon l'appareil ou le système touché.

*Troubles des systèmes hématologique et lymphatique* : anémie, lymphopénie, monocytose

*Troubles de l'appareil gastro-intestinal* : malaise abdominal, douleurs abdominales hautes, gastrite, atrophie des villosités intestinales, troubles de l'estomac

*Troubles d'ordre général ou au point d'administration* : douleurs thoraciques, frissons, syndrome pseudo-grippal, douleurs au point de perfusion, durcissement au point d'injection, douleurs au point d'injection, malaise, douleurs

*Infections et infestations* : *Tinea corporis*, bronchite, bronchite aiguë, infection fongique de la peau, furoncle, gastro-entérite, gastro-entérite virale, giardiase, infection par *Helicobacter pylori*, grippe, infection unguéale, otite externe, parasitose intestinale, paronychie, pharyngite, pharyngo-amygdalite, infection à staphylocoque, *tinea cruris*, abcès dentaire, trachéobronchite, infection des voies urinaires, varicelle, infection virale

*Troubles du système immunitaire* : hypersensibilité

*Blessure, empoisonnement et complications après une intervention* : sérome

*Résultats des analyses* : taux accru d'alanine aminotransférase, résultat positif au test d'anticorps antinucléaires, résultat positif au test d'anticorps d'ADN, baisse du nombre de leucocytes

*Troubles de l'appareil musculosquelettique et des tissus conjonctifs* : arthralgie, oedème articulaire, nodule sur un membre

*Néoplasmes bénins, malins et non spécifiés (incluant kystes et polypes)* : papillome cutané

*Troubles du système nerveux* : tremblements

*Troubles rénaux et urinaires* : leucocyturie, protéinurie

*Troubles de l'appareil reproducteur et des seins* : gonflement des seins, sensibilité mammaire, écoulement génital, pertes vaginales

*Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés* : ecchymose, eczéma, erythema elevatum diutinum, ongle incarné, rash maculaire, rash papulaire, hypopigmentation cutanée, vitiligo, jaunissement de la peau

*Troubles vasculaires* : hypotension orthostatique, pâleur

### **Infections**

Lors de la période préparatoire ouverte de quatre mois, on a signalé des infections chez 36 % des patients. Les infections les plus fréquentes ont été les infections des voies respiratoires supérieures [14 (7,4 %)] et la rhinopharyngite [11 (5,8 %)]. Mis à part les infections des voies respiratoires supérieures et la rhinopharyngite, on a signalé peu de cas d'infections. Aucun cas de pneumonie ou d'infection opportuniste n'a été observé.

Lors de la phase à double insu, on a signalé des infections dans les groupes recevant l'abatacept et le placebo [45 % et 44 %]; la grippe (5 cas [8,3 %] vs 4 [6,5 %]), la bactériurie (4 cas [6,7 %] vs 0 [0 %]), la rhinopharyngite (4 cas [6,7 %] vs 3 [4,8 %]) et les infections des voies respiratoires supérieures (4 cas [6,7 %] vs 5 [8,1 %]) ont été les effets indésirables les plus fréquemment signalés.

### **Réactions liées à la perfusion**

Lors de la phase préparatoire ouverte de l'étude, huit (4,2 %) patients ont présenté des réactions aiguës liées à la perfusion; tous les cas, sauf un, étaient bénins et aucun cas grave n'a été observé. La plupart des réactions indésirables liées à la perfusion ont été signalées comme des événements uniques ne survenant que chez un seul patient, sans récurrence; des céphalées et des étourdissements ont été signalés chez quatre et deux patients, respectivement. Lors de la phase à double insu, des réactions aiguës liées à la perfusion ont été signalées chez 1,7 % des patients dans le groupe recevant l'abatacept et chez 3,2 % des patients dans le groupe sous placebo; tous les cas étaient bénins ou modérés et aucun cas grave n'a été observé.

### **Auto-anticorps**

Au cours de la période A de l'étude menée chez les enfants, 10,6 % des patients recevant ORENCIA qui avaient initialement des titres négatifs d'anticorps antinucléaires ont présenté des titres positifs au jour 113. Pendant la période B, 5,9 % des patients recevant ORENCIA et 4,0 % des patients sous placebo qui avaient initialement des titres négatifs d'anticorps antinucléaires ont présenté des titres positifs au jour 169.

Au cours de la période A, on a signalé la présence d'anticorps anti-ADN bicaténaires nouvellement détectés chez 6,2 % des patients traités par ORENCIA au jour 113. Lors de la période B, on a signalé la présence d'anticorps anti-ADN bicaténaires nouvellement détectés chez 2,3 % des patients traités par ORENCIA et chez 0 % des patients sous placebo au jour 169.

## **Immunogénicité**

On a mesuré les anticorps dirigés contre la molécule entière de l'abatacept ou contre la portion CTLA-4 de l'abatacept par dosage ELISA chez des patients atteints de PIJ/PJ ayant suivi plusieurs traitements par ORENCIA pendant la période ouverte. Chez les patients qui ont cessé de recevoir ORENCIA pendant une période pouvant aller jusqu'à 6 mois au cours de la période à double insu, le taux de formation d'anticorps contre la portion CTLA-4 de l'abatacept était de 40,7 % (22 sur 54), alors que ce taux était de 13,0 % (7 sur 54) chez les patients qui sont demeurés sous traitement.

L'immunogénicité à long terme d'ORENCIA est inconnue.

## **Cancers**

On a signalé un cas isolé de leucémie lymphoïde aiguë pendant l'étude menée chez les enfants. Aucun autre cas de cancer n'a été signalé.

## **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

On n'a pas encore mené d'études en bonne et due forme sur les interactions médicamenteuses associées à ORENCIA (abatacept). Toutefois, les analyses pharmacocinétiques de populations ont révélé que le MTX, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), les corticostéroïdes et les inhibiteurs du TNF n'ont pas modifié la clearance de l'abatacept (voir PHARMACOLOGIE CLINIQUE : Pharmacocinétique). La majorité des patients ont reçu en concomitance avec ORENCIA au moins un des médicaments suivants : MTX, AINS, corticostéroïdes, inhibiteurs du TNF, azathioprine, chloroquine, or, hydroxychloroquine, léflunomide, sulfasalazine et anakinra.

### **Interactions entre le médicament et les épreuves de laboratoire**

#### *Mesure de la glycémie*

Les médicaments administrés par voie parentérale contenant du maltose peuvent modifier les mesures de la glycémie prises à l'aide de bandelettes réactives renfermant de la pyrroloquinoline quinone glucose déshydrogénase (PQQ GDH). L'utilisation de glucomètres dont les bandelettes réactives renferment de la PQQ GDH peut être associée à une interaction avec le maltose présent dans la solution d'ORENCIA, engendrant des mesures de glycémie faussement élevées, le jour de la perfusion. Lorsqu'ils reçoivent ORENCIA, les patients qui doivent mesurer leur glycémie devraient être informés du fait qu'ils doivent choisir un glucomètre dont les bandelettes réactives n'interagissent pas avec le maltose, par exemple les lecteurs utilisant des bandelettes renfermant de la nicotine adénine dinucléotide glucose déshydrogénase (NAD GDH), de la glucose oxydase ou de la glucose hexokinase (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Mesure de la glycémie).

## POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

### Patients adultes atteints de PAR

Chez les patients adultes atteints de PAR, ORENCIA (abatacept) devrait être administré sous forme de perfusion intraveineuse, pendant 30 minutes, à la dose indiquée au tableau 6, qui est déterminée en fonction du poids. Après la première perfusion, ORENCIA devrait être administré deux et quatre semaines plus tard, et toutes les quatre semaines par la suite. ORENCIA peut être utilisé en monothérapie ou en association avec un ARAL.

**Tableau 6 : Doses d'ORENCIA chez les patients adultes atteints de PAR**

Poids	Dose	Nombre de fioles <sup>a</sup>
< 60 kg	500 mg	2
de 60 à 100 kg	750 mg	3
> 100 kg	1 g	4

<sup>a</sup> Chaque fiole fournit 250 mg d'abatacept.

### Polyarthrite idiopathique juvénile (PIJ)/polyarthrite juvénile (PJ)

Chez les enfants et adolescents atteints de polyarthrite idiopathique juvénile (PIJ)/polyarthrite juvénile (PJ), on utilise une dose calculée spécifiquement en fonction du poids du patient.

La dose d'ORENCIA recommandée pour les patients atteints de polyarthrite idiopathique juvénile âgés de 6 à 17 ans et pesant moins de 75 kg est 10 mg/kg, calculée en fonction du poids du patient à chaque administration. Chez les enfants qui pèsent 75 kg ou plus, on doit administrer la dose pour adultes en prenant soin de ne pas dépasser une dose maximale de 1000 mg. ORENCIA devrait être administré sous forme de perfusion intraveineuse, pendant 30 minutes. Après la première perfusion, ORENCIA devrait être administré deux et quatre semaines plus tard, et toutes les quatre semaines par la suite.

**Toute portion inutilisée d'une fiole doit être jetée immédiatement.**

### Consignes de préparation et d'administration

#### Usage d'une méthode aseptique

ORENCIA est présenté sous forme de poudre lyophilisée dans des fioles uniservice, sans agent de conservation. Le contenu de chaque fiole d'ORENCIA doit être reconstitué avec 10 mL d'eau stérile pour injection, USP. Après reconstitution, la concentration d'abatacept dans le flacon sera de 25 mg/mL. Immédiatement après la reconstitution, la solution doit être diluée davantage avec une solution de chlorure de sodium à 0,9 % pour injection, USP, pour atteindre un volume de 100 mL. La perfusion de la solution d'ORENCIA complètement diluée doit se faire dans les 24 heures suivant la préparation.

Avant son utilisation, la solution d'ORENCIA complètement diluée peut être conservée à la température ambiante ou être réfrigérée entre 2 °C et 8 °C.

1. Chaque fiole d'ORENCIA contient 250 mg d'abatacept.
2. Reconstituer la poudre d'ORENCIA de chaque fiole avec 10 mL d'eau stérile pour injection, USP, à l'aide de la SERINGUE JETABLE SANS SILICONE, FOURNIE DANS CHAQUE EMBALLAGE, et d'une aiguille de calibre 18-21. Retirer le couvercle à charnière et essuyer le dessus du bouchon de caoutchouc à l'aide d'un coton-tige imbibé d'alcool. Introduire l'aiguille de la seringue au centre du bouchon de caoutchouc et diriger le jet d'eau stérile pour injection, USP, vers les parois de verre de la fiole. Ne pas utiliser une fiole qui n'est pas sous vide. Pour réduire la formation de mousse dans les solutions d'ORENCIA, on devrait faire tourner la fiole délicatement jusqu'à ce que son contenu soit entièrement dissous. **Comme dans le cas de toutes les solutions de protéines, il faudrait éviter une agitation prolongée ou vigoureuse. NE PAS AGITER LA FIOLE.** Après dissolution complète de la poudre lyophilisée, on devrait injecter de l'air dans la fiole à l'aide d'une aiguille pour dissiper toute trace de mousse.

La solution reconstituée devrait être transparente et d'incolore à jaune pâle. Ne pas utiliser la solution si elle contient des particules opaques ou étrangères ou si elle a changé de couleur.

3. La solution reconstituée d'ORENCIA doit être diluée davantage pour atteindre un volume de 100 mL de la façon suivante : d'un sac ou d'un flacon de perfusion de 100 mL, retirer un volume de chlorure de sodium à 0,9 % pour injection, USP, équivalent au volume de la solution d'ORENCIA reconstituée nécessaire pour la dose du patient. Ajouter lentement la solution d'ORENCIA reconstituée au sac ou au flacon de perfusion en utilisant la SERINGUE JETABLE SANS SILICONE, FOURNIE DANS CHAQUE EMBALLAGE. Mélanger délicatement. NE PAS AGITER LE SAC OU LE FLACON. La concentration finale d'abatacept dans le sac ou le flacon dépendra de la quantité de médicament ajoutée mais ne sera jamais supérieure à 10 mg/mL.
4. Avant d'administrer un médicament par voie parentérale, il faut toujours l'inspecter visuellement pour déceler la présence de particules ou le changement de couleur, dans la mesure où la solution et le contenant le permettent. La solution reconstituée devrait être transparente et d'incolore à jaune pâle. Ne pas utiliser le produit s'il contient des particules opaques ou étrangères ou s'il a changé de couleur.
5. La solution d'ORENCIA complètement diluée devrait être administrée pendant 30 minutes à l'aide d'un dispositif de perfusion, muni d'un filtre stérile, apyrogène, ayant une FAIBLE AFFINITÉ POUR LES PROTÉINES (taille des pores de 1,2 µm ou moins).
6. ORENCIA ne devrait pas être perfusé dans la même tubulure intraveineuse en même temps que d'autres agents. Aucune étude de compatibilité biochimique et physique n'a été menée pour évaluer l'administration concomitante d'ORENCIA avec d'autres

agents.

## **SURDOSAGE**

ORENCIA (abatacept) est administré en perfusion intraveineuse. On a administré des doses allant jusqu'à 50 mg/kg sans qu'on ait signalé d'effet toxique apparent. En cas de surdosage, il est recommandé d'observer le patient pour déceler tout signe ou symptôme de réactions indésirables. Le cas échéant, il faut amorcer le traitement symptomatique approprié.

## **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

### **Généralités**

L'abatacept, un modulateur de co-stimulation sélectif, module sélectivement un signal de co-stimulation essentiel à la pleine activation des lymphocytes T exprimant le ligand CD28. On trouve des lymphocytes T activés dans la membrane synoviale des patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde (PAR). Ils participent à la pathogenèse de la polyarthrite rhumatoïde et d'autres maladies auto-immunes. Les lymphocytes T ne peuvent être pleinement activés s'ils ne reçoivent pas deux signaux de la part des cellules présentatrices de l'antigène : le premier est la reconnaissance d'un antigène spécifique par un récepteur du lymphocyte T (1<sup>er</sup> signal) et le second, le signal de co-stimulation. Une voie de co-stimulation majeure est assurée par la liaison des molécules CD80 et CD86 situées à la surface des cellules présentatrices de l'antigène, au récepteur du CD28 situé sur les lymphocytes T (2<sup>e</sup> signal). L'abatacept se lie de façon spécifique aux CD80 et CD86 en inhibant sélectivement cette voie de co-stimulation. Les études indiquent que les lymphocytes T naïfs répondent davantage à l'abatacept que les lymphocytes T mémoires.

Les études menées *in vitro* et sur des modèles animaux montrent que l'abatacept atténue les réponses des anticorps dépendant des lymphocytes T ainsi que l'inflammation. *In vitro*, l'abatacept diminue l'activation des lymphocytes T, mesurée par une diminution de la prolifération et de la production des cytokines dans les lymphocytes humains. L'abatacept diminue la production par les lymphocytes T du facteur de nécrose tumorale alpha spécifique à l'antigène (TNF $\alpha$ ), de l'interféron- $\gamma$  et de l'interleukine-2. Dans un modèle d'arthrite, induite dans le collagène de rats, l'abatacept a supprimé l'inflammation, diminué la production d'anticorps anti-collagène et réduit la production de l'interféron- $\gamma$  spécifique à l'antigène.

### **Pharmacodynamie**

En vue d'établir la dose, on a mené des études sur l'abatacept administré en monothérapie (placebo, 0,5 mg/kg, 2 mg/kg et 10 mg/kg) et en association avec le méthotrexate (MTX) (placebo, 2 mg/kg et 10 mg/kg). Lors des deux études, les taux de réponse ACR ont augmenté aux doses de 2 mg/kg et de 10 mg/kg. Lors des études cliniques portant sur

ORENCIA à des doses s'approchant de 10 mg/kg, on a observé l'inhibition de l'activation des lymphocytes T, une baisse de la formation de produits des macrophages, de synoviocytes similaires aux fibroblastes et de lymphocytes B et la réduction des réactifs de phase aiguë en réponse à l'inflammation.

On a observé les diminutions suivantes : taux sériques du récepteur de l'interleukine-2, un marqueur de l'activation des lymphocytes T; taux sériques de l'interleukine-6, un produit des macrophages activés et des synoviocytes similaires aux fibroblastes; taux du facteur rhumatoïde, un auto-anticorps produit par les cellules plasmatiques et la protéine C-réactive (PCR), un réactif de phase aiguë en réponse à l'inflammation. De plus, on a observé des diminutions des taux sériques de la métalloprotéinase-3 matricielle, qui entraîne la destruction du cartilage et le remodelage tissulaire. On a également noté une baisse des taux sériques du  $TNF\alpha$ . Ces changements sont conformes au mode d'action d'ORENCIA qui module en amont les étapes de la cascade inflammatoire, en prévenant la production des cytokines ou d'autres médiateurs inflammatoires en aval.

## **Pharmacocinétique**

### Sujets adultes en santé

Après l'administration par voie intraveineuse d'une seule dose de 10 mg/kg d'abatacept à des sujets adultes en santé, la demi-vie terminale moyenne a été de 16,7 jours (intervalle de 12 à 23 jours). La clearance générale de l'abatacept a été d'environ 0,23 mL/h/kg. Le volume apparent de distribution se situait entre 0,06 et 0,13 L/kg. La concentration sérique maximale ( $C_{max}$ ) de l'abatacept suivant l'administration de cette dose a été d'environ 290  $\mu\text{g/mL}$ .

### Patients adultes souffrant de polyarthrite rhumatoïde

La pharmacocinétique de l'abatacept chez les patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde et chez les sujets en bonne santé a semblé comparable. Après plusieurs perfusions intraveineuses (le 1<sup>er</sup>, le 15<sup>e</sup> et le 30<sup>e</sup> jour et une fois par mois par la suite), la pharmacocinétique de l'abatacept chez les patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde affichait des élévations proportionnelles de la  $C_{max}$  et de l'ASC, pour toutes les doses de 2 mg/kg à 10 mg/kg. À la dose de 10 mg/kg, on a observé les paramètres pharmacocinétiques suivants :

**Tableau 7 : Paramètres pharmacocinétiques**

Paramètre	Valeur	Intervalle
Demi-vie terminale moyenne (t <sub>1/2</sub> )	13,1 jours	8 - 25 jours
Volume apparent de distribution moyen	0,07 L/kg	0,02 – 0,13 L/kg
Clearance générale	~ 0,22 mL/h/kg	0,13 – 0,47 mL/h/kg
Concentrations moyennes à l'état d'équilibre, mesurées au creux	~ 25 µg/mL	22 - 29 µg/mL
C <sub>max</sub> moyennes	~ 290 µg/mL	171 - 398 µg/mL

Chez des patients souffrant de PAR, on n'a noté aucune accumulation systémique de l'abatacept par suite de l'administration répétée et continue d'une dose de 10 mg/kg, une fois par mois.

Les analyses pharmacocinétiques des populations menées chez des patients souffrant de PAR, ont révélé la tendance suivante : plus le poids corporel est élevé, plus la clearance de l'abatacept augmente. L'âge et le sexe (ajustés selon le poids corporel) n'ont pas modifié la clearance. Le méthotrexate (MTX), les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), les corticostéroïdes et les anti-TNF, pris en concomitance, n'ont pas altéré la clearance de l'abatacept.

Aucune étude n'a été menée pour évaluer les effets de l'insuffisance hépatique ou rénale sur la pharmacocinétique de l'abatacept.

### PIJ/PJ

Les concentrations sériques d'abatacept chez les enfants et les adolescents (âgés de 6 à 17 ans; n = 186) atteints de PIJ/PJ ont été mesurées suivant l'administration de la dose de 10 mg/kg d'abatacept les jours 1, 15 et 29 et tous les 28 jours par la suite jusqu'à un nombre maximal de 40 semaines. La concentration sérique minimale moyenne (intervalle) d'abatacept à l'état d'équilibre était de 11,9 (0,15 à 44,6) µg/mL. Les analyses pharmacocinétiques des populations des concentrations sériques ont révélé que la clairance de l'abatacept augmente en fonction du poids corporel initial. La clairance moyenne estimée (intervalle) de l'abatacept chez les patients atteints de PIJ/PJ était de 0,40 (0,20 à 1,12) mL/h/kg. Après avoir tenu compte de l'effet du poids corporel, il a été démontré que la clairance de l'abatacept n'était pas en corrélation avec l'âge ou le sexe. Il a également été démontré que l'administration concomitante de méthotrexate, de corticostéroïdes et d'AINS n'a aucune influence sur la clairance de l'abatacept.

## **STABILITÉ ET CONSERVATION**

La poudre lyophilisée d'ORENCIA (abatacept) doit être réfrigérée, entre 2 °C et 8 °C. On ne doit pas utiliser le produit après la date de péremption. On devrait conserver les fioles à l'abri de la lumière, dans leur emballage d'origine, jusqu'au moment de leur utilisation (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

## **CONSIGNES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION**

Sans objet.

## **PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**

ORENCIA (abatacept) est présenté sous forme de poudre lyophilisée destinée aux perfusions intraveineuses, dans des fioles uniservice, emballées individuellement. Une seringue jetable sans silicone est aussi incluse dans l'emballage. Chaque fiole de 15 mL contient 250 mg d'abatacept.

ORENCIA est présenté sous forme de poudre lyophilisée stérile, blanche, sans agent de conservation, destinée à une administration intraveineuse. Après reconstitution du contenu de la fiole avec 10 mL d'eau stérile pour injection, USP, la solution d'ORENCIA est transparente, d'incolore à jaune pâle; son pH se situe entre 7,0 et 8,0. Chaque fiole uniservice d'ORENCIA renferme 250 mg d'abatacept, 500 mg de maltose, 17,2 mg de phosphate monobasique de sodium et 14,6 mg de chlorure de sodium.

## **PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES**

### **RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES**

#### **Substance médicamenteuse**

Nom propre : abatacept

#### Poids moléculaire

L'abatacept possède une masse moyenne d'environ 92 300 daltons, qui a été déterminée par spectrométrie de masse selon le principe de l'ionisation MALDI-TOF (*matrix-assisted laser desorption-ionization time of flight*). Le poids moléculaire mesuré est plus élevé que la valeur théorique prévue par la séquence d'acides aminés, dérivée de l'ADNc, en raison de la glycosylation.

#### Formule développée :

L'abatacept est une protéine de fusion comportant un domaine extracellulaire de l'antigène 4 du lymphocyte T cytotoxique humain (CTLA4) et une partie du domaine constant de l'immunoglobuline G humaine (C<sub>1</sub>), comprenant les charnières CH2 et CH3. L'abatacept est formé de deux chaînes de polypeptides homologues glycosylés renfermant 357 acides aminés chacune. Il existe sous forme d'homodimère covalent (connu sous le nom de monomère d'abatacept) dont les chaînes sont liées entre elles par des ponts disulfure.

#### Propriétés physicochimiques

Aspect physique : La solution aqueuse tamponnée de la substance médicamenteuse abatacept (50 mg/mL dans une solution de phosphate de sodium à 25 mM et de chlorure de sodium à 50 mM, pH de 7,5) est visuellement claire, d'incolore à jaune pâle, et est essentiellement exempte de toute particule visible.

Solubilité : La solution d'abatacept à une concentration allant jusqu'à 100 mg/mL est visuellement claire, mais peut sembler trouble lorsqu'on l'observe sous une lumière d'intensité  $\geq 5\ 000$  lux. Ces solutions peuvent être stérilisées par filtration à l'aide d'un filtre dont le diamètre des pores est de 0,2  $\mu\text{m}$ , sans qu'il y ait baisse apparente de la concentration en protéines.

pH de la solution : Le pH de la solution médicamenteuse abatacept est de  $7,5 \pm 0,5$ .

pHi (point iso-électrique) : On détecte par électrofocalisation plusieurs isoformes chargées de l'abatacept natif dont le pHi se situe entre 4,5 et 5,5.

Coefficient d'extinction : Le coefficient d'extinction de l'abatacept calculé est de  $92886\ \text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$ .

## Caractéristiques du produit

L'abatacept pour injection à 250 mg/fiole est une préparation lyophilisée constituée d'eau stérile pour injection, USP; pour diluer davantage la solution, on utilise une solution de chlorure de sodium à 0,9 % pour injection, USP, servant à l'administration par perfusion intraveineuse.

## ÉTUDES CLINIQUES

### Patients adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde (PAR)

L'efficacité et l'innocuité d'ORENCIA (abatacept) ont été évaluées lors de six études cliniques à double insu et à répartition aléatoire (dont cinq étaient contrôlées par placebo et une était contrôlée par traitement actif) chez des patients âgés d'au moins 18 ans, atteints d'une polyarthrite rhumatoïde (PAR) évolutive, diagnostiquée selon les critères de l'American College of Rheumatology (ACR). ORENCIA a été administré par perfusion intraveineuse pendant 30 minutes, aux semaines 0, 2 et 4, puis toutes les 4 semaines par la suite. Le tableau 8 présente un résumé des études cliniques contrôlées menées chez des patients atteints de PAR évolutive.

**Tableau 8 : Résumé des études cliniques contrôlées portant sur l'efficacité et l'innocuité chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde**

Nom/numéro de l'étude	Plan expérimental	Dose Voie d'administration Schéma posologique	Participants à l'étude (n) <sup>b</sup>	Âge moyen (ÉT)	Sexe (% de femmes)
IM103002	Étude contrôlée par placebo, à double insu et à répartition aléatoire	Abatacept à 0,5, à 2 et à 10 mg/kg Voie IV Jours 1, 15, 29 et 57	90	48,3 (12,5)	74
		Abatacept Placebo	32	48,3 (11,7)	81
IM101100	Étude contrôlée par placebo, à double insu et à répartition aléatoire	Abatacept à 2 et à 10 mg/kg Voie IV Jours 1, 15 et 29, puis toutes les 4 semaines par la suite	220	55,2 (12,0)	69
		Abatacept	119	54,7 (12,0)	66
		Placebo			
	Étude de prolongation en ouvert	Abatacept à 10 mg/kg Voie IV toutes les 4 semaines	219	54,6 (12,0)	68
AIM <sup>a</sup>	Étude contrôlée par placebo, à	Abatacept à dose fixe Voie IV Jours 1, 15 et 29, puis			

Nom/numéro de l'étude	Plan expérimental	Dose Voie d'administration Schéma posologique	Participants à l'étude (n) <sup>b</sup>	Âge moyen (ÉT)	Sexe (% de femmes)	
ATTAIN <sup>a</sup>	double insu et à répartition aléatoire	toutes les 4 semaines par la suite				
		Abatacept	433	51,5 (12,9)	78	
		Placebo	219	50,4 (12,4)	82	
		Étude de prolongation en ouvert	Abatacept à 10 mg/kg Voie IV toutes les 4 semaines	539	50,8 (12,4)	79
	Étude contrôlée par placebo, à double insu et à répartition aléatoire	Abatacept	Abatacept à dose fixe Voie IV Jours 1, 15 et 29, puis toutes les 4 semaines par la suite	258	53,4 (12,4)	77
			Placebo	133	52,7 (11,3)	80
Étude de prolongation en ouvert		Abatacept à 10 mg/kg Voie IV toutes les 4 semaines	317	52,9 (11,7)	78	
ASSURE <sup>a</sup>	Étude contrôlée par placebo, à double insu et à répartition aléatoire	Abatacept à dose fixe Voie IV Jours 1, 15 et 29, puis toutes les 4 semaines par la suite	959	52,4 (11,7)	82	
		Placebo	482	52,1 (12,0)	83	
	Étude contrôlée par traitement actif, à double insu et à répartition aléatoire	Abatacept à dose fixe Voie IV Jours 1, 15 et 29, puis toutes les 4 semaines par la suite				
AGREE <sup>a</sup>		Abatacept et MTX	256	50,1 (12,4)	77	
		Placebo et MTX	253	49,7 (13,0)	79	

<sup>a</sup> Pour les études AIM, ATTAIN ASSURE et AGREE, les doses ont été les suivantes : les patients dont le poids était < 60 kg ont reçu 500 mg, les patients pesant de 60 kg à 100 kg ont reçu 750 mg et les patients dont le poids était > 100 kg ont reçu 1 g.

<sup>b</sup> Sujets randomisés et traités.

L'étude IM103002 a évalué ORENCIA en monothérapie chez 122 patients atteints d'une PAR évolutive qui avaient connu un échec thérapeutique avec au moins un antirhumatismal à action lente (ARAL) non biologique ou un traitement par l'étanercept. Les patients devaient présenter au moins 12 articulations douloureuses et 10 articulations tuméfiées au moment de la randomisation. Ils ont été répartis au hasard dans quatre groupes pour recevoir l'une des trois doses d'ORENCIA (0,5, 2 ou 10 mg/kg) ou le placebo jusqu'à la 8<sup>e</sup> semaine.

Lors des études IM101100 et AIM, on a évalué l'efficacité et l'innocuité d'ORENCIA chez des patients n'ayant pas répondu adéquatement au MTX, qui présentaient au moins

12 articulations douloureuses et 10 articulations tuméfiées. Lors de l'étude ATTAIN, on a évalué l'efficacité et l'innocuité d'ORENCIA chez des patients n'ayant pas répondu adéquatement à un inhibiteur du facteur de nécrose tumorale (un anti-TNF), qui avaient au moins 12 articulations douloureuses et 10 articulations tuméfiées. L'étude ASSURE a principalement évalué l'innocuité chez des patients atteints d'une PAR évolutive nécessitant une intervention additionnelle malgré un traitement en cours par un ARAL ou un antirhumatismal biologique. Les patients ayant participé à l'étude ASSURE pouvaient être atteints de maladies comorbides, telles que le diabète, l'asthme, une maladie pulmonaire obstructive chronique ou l'insuffisance cardiaque. L'étude AGREE visait à évaluer l'efficacité et l'innocuité d'ORENCIA chez les patients atteints de PAR érosive au stade précoce (durée de la maladie  $\leq 2$  ans) n'ayant jamais reçu de MTX. Les patients devaient présenter au moins 12 articulations sensibles et 10 articulations tuméfiées au moment de la répartition aléatoire. Dans le cadre de l'étude AGREE, des patients qui n'avaient jamais reçu de MTX ont été répartis au hasard pour recevoir ORENCIA et le MTX ou le MTX et un placebo.

Lors de l'étude IM101100, on a évalué 339 patients atteints d'une PAR évolutive qui recevaient une dose stable de MTX (dose médiane de 15 mg/semaine). Chez tous les patients randomisés et traités, qui recevaient la dose de 10 mg/kg ou le placebo, l'âge médian était de 55 ans, la durée médiane de la maladie était de six ans et le nombre médian d'articulations douloureuses et tuméfiées étaient de 28 et de 20, respectivement. Les patients ont été randomisés pour recevoir l'une des deux doses d'ORENCIA (2 ou 10 mg/kg) ou le placebo, pendant 12 mois. Le point d'aboutissement primaire a été la diminution des signes et des symptômes après six mois, telle que mesurée par les réponses ACR 20. L'amélioration du fonctionnement physique après 12 mois, mesurée par l'indice d'invalidité selon le HAQm (Questionnaire d'évaluation de la santé – version modifiée) constituait un point d'aboutissement additionnel.

L'étude AIM (Abatacept in Inadequate Responders to Methotrexate) a été menée chez 638 patients atteints d'une PAR évolutive qui recevaient une dose stable de MTX (dose médiane de 15 mg/semaine). Chez les patients randomisés et traités, l'âge médian était de 52 ans, la durée médiane de la maladie était de sept ans et le nombre médian d'articulations douloureuses et tuméfiées, de 29 et de 20, respectivement. Les patients ont été randomisés pour recevoir une dose fixe d'environ 10 mg/kg d'ORENCIA ou un placebo, pendant 12 mois. La dose d'ORENCIA était de 500 mg chez les patients ayant un poids inférieur à 60 kg, de 750 mg chez ceux dont le poids se situait entre 60 et 100 kg et de un gramme chez ceux ayant un poids supérieur à 100 kg (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). Les points d'aboutissement primaires ont été l'atténuation des signes et des symptômes après six mois, mesurée par les réponses ACR 20, l'inhibition de l'évolution des lésions structurales après 12 mois, mesurée par les changements radiographiques selon le système de cotation de Sharp modifié par Genant et l'amélioration du fonctionnement physique après 12 mois, mesurée par l'indice d'invalidité selon le HAQ.

L'étude ATTAIN (Abatacept Trial in Treatment of Anti-TNF Inadequate Responders) a été menée chez 389 patients atteints de PAR évolutive qui n'ont pas répondu

adéquatement aux anti-TNF, à l'éтанercept ou à l'infliximab. Les patients ont abandonné leur traitement par ces agents avant la randomisation et ont été suivi pour déceler toute poussée de la maladie. Les patients n'ont connu aucune poussée après l'abandon du traitement. Tous les patients devaient prendre un ARAL. Chez les patients randomisés et traités, l'âge médian était de 54 ans, la durée médiane de la maladie était de 11 ans et le nombre médian d'articulations douloureuses et tuméfiées, de 30 et de 20, respectivement. L'ARAL pris en concomitance a inclus au moins l'un des médicaments suivants : MTX, azathioprine, chloroquine, or, hydroxychloroquine, léflunomide et sulfasalazine. On a également permis l'usage concomitant de l'anakinra, un agent biologique. Les patients ont été randomisés pour recevoir une dose fixe d'ORENCIA (indiquée ci-dessus) ou le placebo, pendant six mois. Les points d'aboutissement primaires après six mois ont été l'atténuation des signes et des symptômes, mesurée par les réponses ACR 20 et l'amélioration du fonctionnement physique, mesurée par l'indice d'invalidité selon le HAQ.

Lors de l'étude ASSURE (Abatacept Study of Safety in Use with Other RA Therapies), on a évalué l'innocuité d'ORENCIA chez 1 441 patients atteints de PAR évolutive recevant de façon concomitante des ARAL ou des agents biologiques. Chez les patients ayant participé à cette étude, l'âge médian était de 52 ans et la durée médiane de la maladie, de sept ans. Cette étude a inclus des patients atteints de maladies comorbides telles que le diabète sucré, l'asthme, une maladie pulmonaire obstructive chronique ou l'insuffisance cardiaque. Les ARAL administrés en concomitance ont inclus au moins l'un des médicaments suivants : MTX, azathioprine, chloroquine, or, hydroxychloroquine, léflunomide et sulfasalazine. Les agents biologiques concomitants ont inclus l'adalimumab, l'anakinra, l'éтанercept et l'infliximab. Les patients ont été randomisés pour recevoir une dose fixe d'ORENCIA (indiquée ci-dessus) ou un placebo, pendant 12 mois. En plus de l'innocuité, on a également évalué l'amélioration du fonctionnement physique, après 12 mois, à l'aide de l'indice d'invalidité selon le HAQ.

L'étude AGREE a été menée chez 509 sujets n'ayant jamais reçu de MTX et présentant une PAR érosive au stade précoce avec séropositivité pour le facteur rhumatoïde et/ou l'anticorps antipeptide citrique citrulliné (anti-CCP2). Dans l'ensemble des patients répartis au hasard et traités, l'âge médian était de 51 ans, la durée médiane de la maladie était de trois mois et le nombre médian d'articulations douloureuses et tuméfiées, de 28 et de 20, respectivement. Les patients ont été répartis au hasard pour recevoir l'abatacept (10 mg/kg [dose déterminée en fonction du poids]) et le MTX ou le MTX et un placebo pendant les 12 premiers mois de traitement. Dans les deux groupes, la dose de MTX était augmentée à au moins 15 mg par semaine, sans dépasser 20 mg par semaine. Pour réduire au minimum le risque de toxicité du MTX, tous les sujets recevaient également soit de l'acide folique, de l'acide folinique ou de la leucovorine conformément aux recommandations du fabricant. Après les 12 premiers mois de traitement, tous les sujets ont reçu l'association abatacept et MTX. Les paramètres d'évaluation principaux de cette étude, évalués après 12 mois de traitement, portaient sur la proportion de sujets du groupe abatacept et MTX ayant atteint une rémission selon l'indice DAS-28-PCR par rapport à celle du groupe placebo et MTX et sur une comparaison de l'inhibition de

l'évolution des lésions articulaires, mesurée d'après le score total de Sharp modifié par Genant, entre les deux groupes

### Réponse clinique

Lors de l'étude IM103002 portant sur ORENCIA administré en monothérapie, les pourcentages de patients (n = 32) ayant obtenu des réponses ACR après trois mois sous ORENCIA à 10 mg/kg (ORENCIA vs placebo) ont été de 53 % vs 31 % (ACR 20), de 16 % vs 6 % (ACR 50) et de 6 % vs 0 % (ACR 70). Ces résultats sont présentés au tableau 9.

**Tableau 9 : Réponses ACR lors d'une étude contrôlée par placebo (étude IM103002)**

	Pourcentage de patients	
	Réponse inadéquate aux ARAL	
Taux de réponse après 3 mois	ORENCIA (10 mg/kg) n = 32	Placebo n = 32
<b>ACR 20</b>	53 %	31 %
<b>ACR 50</b>	16 %	6 %
<b>ACR 70</b>	6 %	0 %

Les pourcentages de patients traités par ORENCIA ayant obtenu des réponses ACR 20, 50 et 70, dans le cadre des études IM101100, AIM et ATTAIN, sont indiqués au tableau 10. Parmi les sujets n'ayant pas répondu adéquatement au MTX (IM101100 et AIM) et parmi ceux n'ayant pas bien répondu à un anti-TNF (ATTAIN), les patients traités par ORENCIA ont connu des taux de réponse ACR 20, 50 et 70 plus élevés, après 6 mois, comparativement aux patients recevant le placebo. Lors des études IM101100 et AIM, les taux de réponses ACR 20, 50 et 70, après 12 mois, ont été plus élevés chez les patients traités par ORENCIA que chez ceux sous placebo.

**Tableau 10 : Réponses ACR lors d'études contrôlées par placebo (IM101100, AIM et ATTAIN)**

	Pourcentage de patients					
	Réponse inadéquate au MTX				Réponse inadéquate aux anti-TNF	
	IM101100		AIM		ATTAIN	
Taux de réponse	ORENCIA <sup>a</sup> + MTX n = 115	Placebo + MTX n = 119	ORENCIA <sup>b</sup> + MTX n = 424	Placebo + MTX n = 214	ORENCIA <sup>b</sup> + ARAL <sup>c</sup> n = 256	Placebo + ARAL <sup>c</sup> n = 133
<b>ACR 20</b>						
après 6 mois	61 % <sup>d</sup>	35 %	68 % <sup>d</sup>	40 %	50 % <sup>d</sup>	20 %
après 12 mois	63 % <sup>d</sup>	36 %	73 % <sup>d</sup>	40 %	n.d. <sup>f</sup>	n.d. <sup>f</sup>
<b>ACR 50</b>						
après 6 mois	37 % <sup>d</sup>	12 %	40 % <sup>d</sup>	17 %	20 % <sup>d</sup>	4 %
après 12 mois	42 % <sup>d</sup>	20 %	48 % <sup>d</sup>	18 %	n.d. <sup>f</sup>	n.d. <sup>f</sup>
<b>ACR 70</b>						
après 6 mois	17 % <sup>d</sup>	2 %	20 % <sup>d</sup>	7 %	10 % <sup>e</sup>	2 %
après 12 mois	21 % <sup>e</sup>	8 %	29 % <sup>d</sup>	6 %	n.d. <sup>f</sup>	n.d. <sup>f</sup>

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

<sup>b</sup> Dose fixe (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

<sup>c</sup> Les ARAL pris en concomitance comprenaient au moins l'un des agents suivants : MTX, azathioprine, chloroquine, or, hydroxychloroquine, léflunomide et sulfasalazine. L'usage concomitant de l'anakinra, un agent biologique, était également autorisé.

<sup>d</sup> p < 0,001, ORENCIA vs placebo.

<sup>e</sup> p < 0,01, ORENCIA vs placebo.

<sup>f</sup> Après 6 mois, on a donné l'occasion aux patients de participer à une étude ouverte.

Lors de ces études, les sujets présentaient initialement un degré élevé d'évolution et souffraient de polyarthrite rhumatoïde depuis environ 10 ans en moyenne. Les résultats des composantes de la réponse ACR, obtenus lors des études IM101100, AIM et ATTAIN sont indiqués au tableau 11. Chez les patients traités par ORENCIA, on a observé une amélioration de toutes les composantes après 6 et 12 mois.

**Tableau 11 : Composantes de la réponse ACR**

	Pourcentage de patients					
	Réponse inadéquate au MTX				Réponse inadéquate aux anti-TNF	
	IM101100		AIM		ATTAIN	
Taux de réponse	ORENCIA <sup>a</sup> + MTX n = 115	Placebo + MTX n = 119	ORENCIA <sup>b</sup> + MTX n = 424	Placebo + MTX n = 214	ORENCIA <sup>b</sup> + ARAL <sup>c</sup> n = 256	Placebo + ARAL <sup>c</sup> n = 133
<b>Nombre d'articulations douloureuses (0-68)</b>						
Initialement	29	28	28	31	30	31
Après 6 mois	9 <sup>d</sup>	16	7 <sup>d</sup>	14	13 <sup>d</sup>	24
Après 12 mois	5 <sup>d</sup>	16	6 <sup>d</sup>	14	n.d. <sup>e</sup>	n.d. <sup>e</sup>
<b>Nombre d'articulations tuméfiées (0-66)</b>						
Initialement	20	21	19	20	21	20
Après 6 mois	8 <sup>d</sup>	13	5 <sup>d</sup>	14	13 <sup>d</sup>	24
Après 12 mois	6 <sup>d</sup>	11	4	10	n.d. <sup>e</sup>	n.d. <sup>e</sup>
<b>Douleurs<sup>f</sup></b>						
Initialement	66	72	67	70	73	74
Après 6 mois	26 <sup>d</sup>	48	27 <sup>d</sup>	50	43 <sup>g</sup>	64
Après 12 mois	24 <sup>d</sup>	46	23 <sup>d</sup>	48	n.d. <sup>e</sup>	n.d. <sup>e</sup>
<b>Évaluation globale faite par le patient<sup>f</sup></b>						
Initialement	60	65	66	64	71	73
Après 6 mois	29 <sup>g</sup>	46	29 <sup>d</sup>	48	44 <sup>d</sup>	63
Après 12 mois	27 <sup>h</sup>	46	23 <sup>d</sup>	45	n.d. <sup>e</sup>	n.d. <sup>e</sup>
<b>Indice d'invalidité</b>						
Initialement	1,00 <sup>i</sup>	1,00 <sup>i</sup>	1,75 <sup>j</sup>	1,75 <sup>j</sup>	1,88 <sup>j</sup>	2,00 <sup>j</sup>
Après 6 mois	0,50 <sup>d,i</sup>	0,75 <sup>i</sup>	1,13 <sup>d,j</sup>	1,38 <sup>j</sup>	1,38 <sup>j</sup>	1,75 <sup>j</sup>
Après 12 mois	0,50 <sup>d,i</sup>	0,88 <sup>i</sup>	1,00 <sup>d,j</sup>	1,38 <sup>j</sup>	n.d. <sup>e</sup>	n.d. <sup>e</sup>
<b>Évaluation globale faite par le médecin<sup>f</sup></b>						
Initialement	62	65	69	68	71	69
Après 6 mois	25 <sup>d</sup>	45	21 <sup>d</sup>	40	32 <sup>d</sup>	54
Après 12 mois	22 <sup>d</sup>	47	17 <sup>d</sup>	38	n.d. <sup>e</sup>	n.d. <sup>e</sup>
<b>PCR (mg/dL)</b>						
Initialement	2,0	2,1	2,2	2,1	3,4	2,8
Après 6 mois	1,0 <sup>d</sup>	1,9	0,9 <sup>d</sup>	1,8	1,3 <sup>d</sup>	2,3
Après 12 mois	0,9 <sup>d</sup>	2,1	0,8 <sup>d</sup>	1,7	n.d. <sup>e</sup>	n.d. <sup>e</sup>

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

<sup>b</sup> Dose fixe (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

<sup>c</sup> Les ARAL pris en concomitance comprenaient au moins l'un des agents suivants : MTX, azathioprine, chloroquine, or, hydroxychloroquine, léflunomide et sulfasalazine. L'usage concomitant de l'anakinra, un agent biologique, était également autorisé.

<sup>d</sup> p < 0,001, ORENCIA vs placebo, selon le changement moyen en pourcentage par rapport à la valeur initiale.

<sup>e</sup> Après 6 mois, on a donné l'occasion aux patients de participer à une étude ouverte.

<sup>f</sup> Échelle visuelle analogique; 0 – le meilleur score, 100 – le pire score.

<sup>g</sup> p < 0,01, ORENCIA vs placebo, selon le changement moyen en pourcentage par rapport à la valeur initiale.

<sup>h</sup> p < 0,05, ORENCIA vs placebo, selon le changement moyen en pourcentage par rapport à la valeur

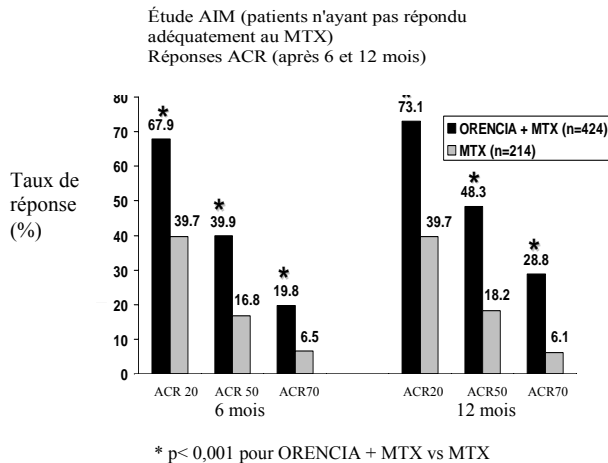
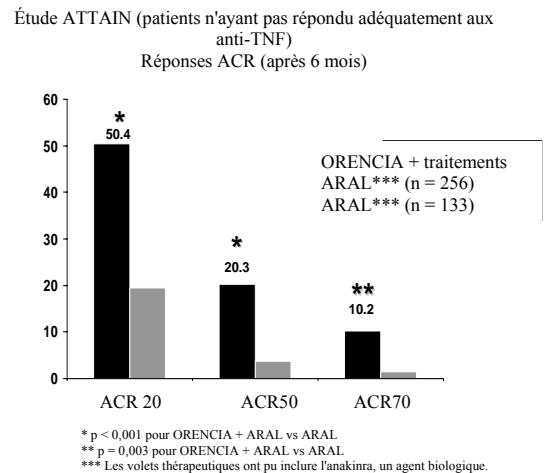
initiale.

- i Questionnaire sur l'évaluation de l'état de santé – version modifiée (HAQm) ; 0 = le meilleur score, 3 = le pire score; 8 questions; 8 domaines : s'habiller et faire sa toilette, se lever, s'alimenter, marcher, s'occuper de son hygiène, saisir des objets, force de préhension et activités courantes.
- j Questionnaire sur l'évaluation de l'état de santé (HAQ); 0 = le meilleur score, 3 = le pire score; 20 questions; 8 domaines : s'habiller et faire sa toilette, se lever, s'alimenter, marcher, s'occuper de son hygiène, saisir des objets, force de préhension et activités courantes.

Lors des études AIM et ATTAIN, on a observé, après l'administration de la première dose chez les patients recevant ORENCIA, des différences statistiquement significatives de la réponse ACR 20, mesurée le 15<sup>e</sup> jour, comparativement aux sujets sous placebo. Ces différences sont restées significatives pendant toute la durée des études.

Les réponses ACR 20, 50 et 70, mesurées au cours des études AIM et ATTAIN, sont présentées à la figure 1 et à la figure 2, respectivement. Lors des études AIM et ATTAIN, après deux et trois mois respectivement, la réponse ACR 50 notée avec ORENCIA a été significativement meilleure que celle notée avec le placebo, l'amélioration du taux de réponse ACR 50 a été constante jusqu'à la fin de l'étude à double insu. De même la réponse ACR 70 notée avec ORENCIA a été significativement plus élevée que celle notée avec le placebo, lors des études AIM et ATTAIN, après trois et deux mois, respectivement. L'amélioration du taux de réponse ACR 70 a été graduelle jusqu'à la fin de l'étude.

Dans le cadre de l'étude AGREE, les réponses ACR 20, ACR 50 et ACR 70 s'étaient améliorées de 76 %, 57 % et 43 % respectivement chez les sujets traités par l'abatacept et MTX alors que chez les sujets traités par le MTX et un placebo, les réponses ACR 20, ACR 50 et ACR 70 s'étaient améliorées de 62 %, 42 % et 27 % respectivement au 12<sup>e</sup> mois. Dans tous les cas, les différences étaient significatives.

**Figure 1****Figure 2**

Lors des études AIM et AGREE, on a signalé une réponse clinique importante, définie par une réponse ACR 70 constante pendant six mois. Lors de l'étude AIM, parmi les patients sous ORENCIA, 14 % ont obtenu une réponse clinique importante comparativement à 2 % de ceux sous placebo. De plus, 6 % des patients traités par ORENCIA, dans le cadre de cette étude de 12 mois, ont obtenu une réponse clinique importante prolongée (réponse ACR 70 constante pendant neuf mois) comparativement à 0,5 % des patients sous placebo. Dans le cadre de l'étude AGREE, 27 % des patients traités par ORENCIA et le MTX ont obtenu une réponse clinique importante comparativement à 12 % des patients traités par le MTX et un placebo.

Tous les patients qui avaient mené à terme la période à double insu des études IM101100 (du jour 1 au jour 360), IM101102 (du jour 1 au jour 365) et IM101029 (du jour 1 au jour 169) pouvaient participer à la période de prolongation ouverte de longue durée de ces études. Tous les patients qui ont participé aux périodes ouvertes ont reçu une dose fixe d'abatacept (environ 10 mg/kg) en association avec le MTX ou un autre ARAL. Il était permis d'avoir recours à d'autres ARAL ou de changer la posologie des corticostéroïdes, du MTX et des AINS, au besoin.

Au cours de l'étude IM101100, on a observé chez les patients du groupe abatacept des réponses ACR 20 chez 75,4 % des patients (42/59), des réponses ACR 50 chez 41% des patients (24/59) et des réponses ACR 70 chez 31 % des patients (18/58) après 48 mois. Lors de l'étude IM101029 (ATTAIN), 217 patients ont été admis dans la période de prolongation ouverte. On a observé des réponses ACR 20 chez 56 % des patients (122/217), des réponses ACR 50 chez 33 % des patients (72/217) et des réponses ACR 70 chez 16 % des patients (35/217) après 24 mois. Lors de l'étude IM101102 (AIM),

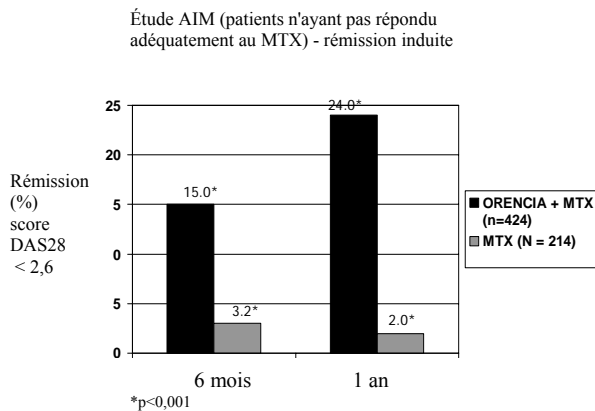
376 patients du groupe abatacept ont été admis dans la période de prolongation ouverte. On a observé des réponses ACR 20 chez 80 % des patients (302/376); des réponses ACR 50 chez 56 % des patients (209/376) et des réponses ACR 70 chez 34 % des patients (129/376) après 24 mois.

## Rémission

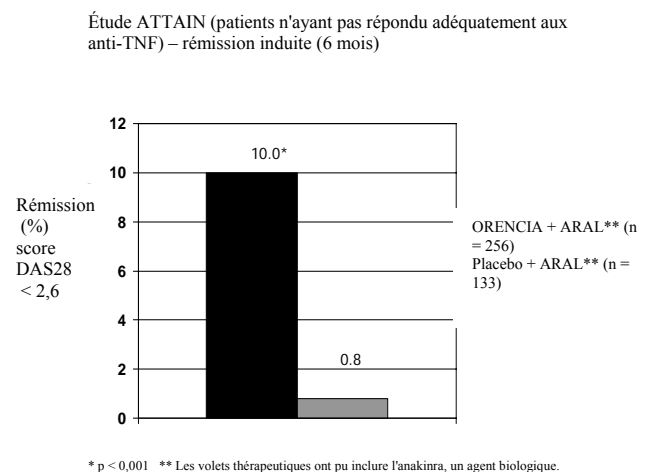
ORENCIA a été associé à une amélioration significative sur le plan statistique, supérieure à celle notée avec le placebo en ce qui a trait à d'autres mesures de l'évolution de la polyarthrite rhumatoïde qui ne sont pas incluses dans les critères ACR, telles que la raideur matinale. Le niveau d'évolution de la maladie a également été évalué par le DAS28 (score d'activité de la maladie -28).

Lors de l'étude AIM, on a atteint, après 6 mois et 12 mois, une rémission définie par le DAS 28 (score DAS 28 < 2,6) chez 15 % et chez 24 % des patients traités par ORENCIA comparativement à 3 % et à 2 % des patients sous placebo, respectivement (Figure 3). Durant la période de prolongation ouverte de l'étude AIM, une rémission définie par le score DAS28 a été observée chez 31 % des patients (102/330) après 24 mois. Lors de l'étude ATTAIN, on a observé une rémission définie par le DAS 28 chez 10 % des patients traités par ORENCIA comparativement à 1 % des patients sous placebo, après 6 mois (Figure 4). Durant la période de prolongation ouverte de l'étude ATTAIN, une rémission définie par le score DAS28 a été observée chez 21 % des patients (31/151) après 24 mois. Au 12<sup>e</sup> mois de l'étude AGREE, on a observé une rémission définie par le score DAS 28 chez 41 % (106/256) des patients traités par ORENCIA et le MTX comparativement à 23 % (59/253) des patients traités par le MTX et un placebo.

**Figure 3**



**Figure 4**



## Réponse selon les clichés radiographiques

On a évalué par radiographie les lésions structurales des articulations et on les a exprimées selon le score total déterminé par le système de cotation de Sharp modifié par Genant et ses éléments, le score d'érosion et le score du pincement articulaire, après 12 mois, comparativement aux valeurs initiales. Lors de l'étude AIM, les paramètres radiographiques étaient, au départ, similaires entre les groupes de traitement. Les résultats sont indiqués au tableau 11. L'association ORENCIA/MTX a ralenti de façon significative l'évolution des lésions structurales comparativement au MTX en monothérapie après 12 mois de traitement. Les résultats sont indiqués au tableau 12. On a observé chez les sujets participant à l'étude, les bienfaits de l'association ORENCIA/MTX comparativement à celle de l'association placebo/MTX, sans égard à la durée de la maladie, incluant les patients qui en étaient atteints depuis moins de deux ans et ceux qui en souffraient depuis plus de dix ans.

**Tableau 12 : Changements radiographiques moyens au cours des 12 mois de l'étude AIM**

Paramètre	ORENCIA/MTX n = 391	Placebo/MTX n = 195	Placebo/MTX – ORENCIA/MTX (IC à 95 %)	Valeur p <sup>a</sup>
Score total de Sharp	1,21	2,32	1,11 (0,35, 1,88)	0,012
Score d'érosion	0,63	1,14	0,51 (0,08, 0,94)	0,029
Score du pincement de l'interligne articulaire	0,58	1,18	0,60 (0,21, 0,99)	0,009

<sup>a</sup> Valeurs fondées sur une analyse non paramétrique.

Durant la période de prolongation ouverte de l'étude AIM, 75 % des patients (324/433) ayant été initialement répartis aléatoirement pour recevoir ORENCIA/MTX ont été évalués par radiographie selon le score total de Sharp. Chez 50 % de ces patients (163/324) ayant été admis dans la période de prolongation ouverte, on n'a observé aucune progression des lésions structurales telle que définie par une modification dans le score de Sharp de 0 ou moins après 24 mois.

Au 12<sup>e</sup> mois de l'étude AGREE, la variation moyenne du STS était significativement plus faible chez les patients traités par ORENCIA et le MTX que chez ceux traités par le MTX et un placebo.

**Tableau 13 : Changements radiographiques moyens au cours des 12 mois de l'étude AGREE**

Paramètre	ORENCIA/MTX n = 242	Placebo/MTX n = 242	Placebo/MTX – ORENCIA/MTX (IC à 95 %)	Valeur p <sup>a</sup>
Score total de Sharp	0,63	1,06	0,44 (0,06, 0,82)	0,040
Score d'érosion	0,50	0,89	0,40 (0,07, 0,74)	0,033
Score du pincement de l'interligne articulaire	0,13	0,17	0,04 (0,05, 0,14)	0,353

<sup>a</sup> Valeurs fondées sur une analyse non paramétrique.

Bien que la comparaison du score total de Sharp entre les traitements soit statistiquement significative (valeur  $p = 0,04$ ), l'effet thérapeutique estimé de 1,6 unité sur les lésions structurales n'a pas été démontré dans le cadre de l'étude clinique.

### Réponse liée au fonctionnement physique

On a mesuré l'amélioration du fonctionnement physique par l'indice d'invalidité du HAQ (Questionnaire d'évaluation de l'état de santé = HAQ-DI). Lors de toutes les études (IM101100, AIM, ATTAIN, ASSURE et AGREE), on a observé une amélioration des valeurs initiales significativement plus marquée chez les patients traités par ORENCIA que chez ceux traités par le placebo ou le MTX, selon le HAQ-DI. Les résultats tirés des études IM101100, AIM et ATTAIN sont indiqués au tableau 14. On a observé des résultats similaires lors de l'étude ASSURE. Au cours de la phase ouverte de l'étude IM101100, l'amélioration du fonctionnement physique a été maintenue pendant une période allant jusqu'à trois ans. Le taux de réponse selon le HAQ a été de 53,1 %, après trois ans, chez les patients traités par ORENCIA (Analyse des données telles qu'observées).

Durant la période de prolongation ouverte de l'étude IM101100, une réponse évaluée par le score HAQ a été observée chez 53 % des patients (31/59) traités par ORENCIA après quatre ans. Durant la période de prolongation ouverte des études AIM et ATTAIN, une réponse évaluée par le score HAQ a été observée respectivement chez 67 % des patients (251/376) et chez 48 % des patients (104/217) après 24 mois.

**Tableau 14 : Amélioration moyenne du fonctionnement physique par rapport aux valeurs initiales**

	Réponse inadéquate au méthotrexate				Réponse inadéquate aux anti-TNF	
	IM101100		AIM		ATTAIN	
Indice d'invalidité- HAQ	ORENCIA <sup>a</sup> + MTX	Placebo + MTX	ORENCIA <sup>b</sup> + MTX	Placebo + MTX	ORENCIA <sup>b</sup> + ARAL <sup>c</sup>	Placebo + ARAL <sup>c</sup>
<i>Valeurs initiales moyennes</i>						
	0,98 <sup>d</sup>   n = 115	0,97 <sup>d</sup>   n = 119	1,69 <sup>e</sup>   n = 422	1,69 <sup>e</sup>   n = 212	1,83 <sup>c</sup>   n = 249	1,82 <sup>c</sup>   n = 130
<i>Amélioration moyenne vs valeurs initiales</i>						
Après 6 mois	0,40 <sup>d,f</sup>   n = 113	0,19 <sup>d</sup>   n = 118	0,59 <sup>e,f</sup>   n = 420	0,40 <sup>e</sup>   n = 211	0,45 <sup>e,f</sup>   n = 249	0,11 <sup>c</sup>   n = 130
Après un an	0,40 <sup>d,f</sup>   n = 115	0,15 <sup>d</sup>   n = 119	0,66 <sup>e,f</sup>   n = 422	0,37 <sup>e</sup>   n = 212	n.d.	n.d.

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

<sup>b</sup> Dose fixe (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

<sup>c</sup> Les ARAL pris en concomitance comprenaient un ou plusieurs des agents suivants : MTX, azathioprine, chloroquine, or, hydroxychloroquine, léflunomide et sulfasalazine. L'usage concomitant de l'anakinra, un agent biologique, était également autorisé.

<sup>d</sup> HAQm (Questionnaire sur l'évaluation de l'état de santé, version modifiée); 0 = le meilleur score, 3 = le pire score; 8 questions; 8 domaines : s'habiller et faire sa toilette, se lever, s'alimenter, marcher, s'occuper de son hygiène, saisir des objets, force de préhension et activités courantes.

<sup>e</sup> HAQ (Questionnaire sur l'évaluation de l'état de santé); 0 = le meilleur score, 3 = le pire score; 20 questions; 20 domaines : s'habiller et faire sa toilette, se lever, s'alimenter, marcher, s'occuper de son hygiène, saisir des objets, force de préhension et activités courantes.

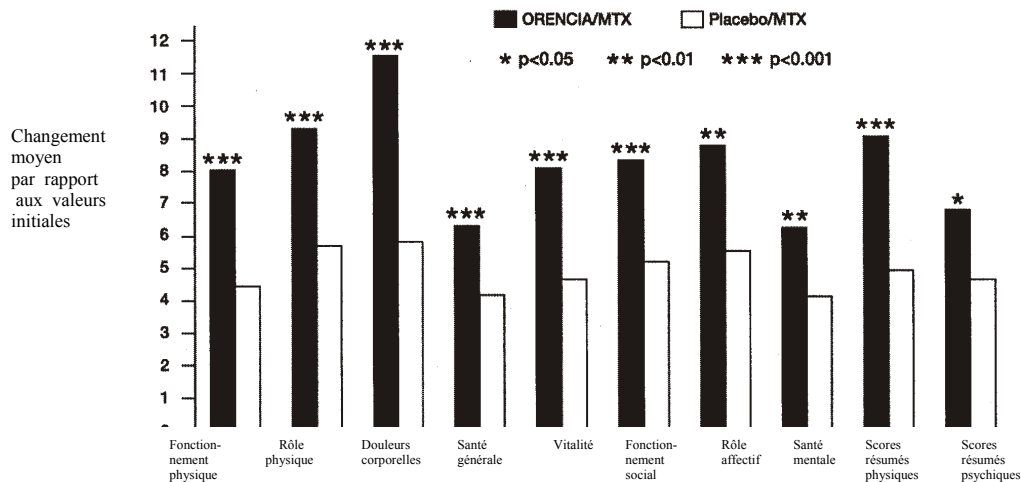
<sup>f</sup> p < 0,001, ORENCIA vs placebo.

## Résultats et qualité de vie liés à la santé

On a évalué la qualité de vie liée à la santé des patients à l'aide du questionnaire SF-36 après 6 mois de participation aux études IM101100, AIM et ATTAIN et après 12 mois de participation aux études IM101100 et AIM. Lors de ces études, on a observé une amélioration sur les plans clinique et statistique chez les patients du groupe sous ORENCIA comparativement à ceux du groupe sous placebo, pour les huit domaines du SF-36 ainsi que pour les scores résumés physiques et psychiques. Les résultats de l'étude AIM sont indiqués à la Figure 5. Au 12<sup>e</sup> mois de l'étude AGREE, une amélioration des scores résumés physiques et psychiques a été observée dans le groupe traité par ORENCIA et le MTX par rapport au groupe traité par le MTX et un placebo.

Figure 5

**Amélioration significative de la qualité de vie liée à la santé (SF-36), après 12 mois - Étude AIM**



**ORENCIA/MTX n = 424**

**Placebo/MTX n = 214**

**Polyarthrite idiopathique juvénile (PIJ)/polyarthrite juvénile (PJ)**

L'innocuité et l'efficacité d'ORENCIA ont été évaluées dans le cadre d'une étude en trois parties, comprenant une période de prolongation ouverte, chez des enfants atteints de polyarthrite idiopathique juvénile (PIJ). Lors de cette étude, on a traité des patients âgés de 6 à 17 ans (n = 190) atteints de PIJ polyarticulaire évolutive, de modérée à grave, qui n'ont pas répondu adéquatement à un ou à plusieurs antirhumatismes à action lente (ARAL) comme le méthotrexate (MTX) ou les inhibiteurs du TNF. La durée médiane de la maladie était d'environ 4 ans et ces patients présentaient une forme évolutive modérée ou grave au début de l'étude, déterminée par le nombre d'articulations atteintes au départ (moyenne de 16) et par le nombre d'articulations présentant une perte d'amplitude du mouvement (moyenne de 16); les patients présentaient des concentrations élevées de protéine C-réactive (CRP) (moyenne de 3,2 mg/dL) et une vitesse de sédimentation globulaire (VS) élevée (moyenne de 32 mm/h). Les patients admis à l'étude présentaient, à l'apparition de la maladie, les sous-types de PIJ suivants : oligoarticulaire (16 %), polyarticulaire (64 %; 20 % avec facteur rhumatoïde positif) et systémique (20 %). Au début de l'étude, 74 % des patients recevaient du MTX (dose moyenne de 13,2 mg/m<sup>2</sup> par semaine) et ont continué à recevoir une dose stable de MTX (ceux qui ne recevaient pas de MTX n'ont pas amorcé ce traitement au cours de l'étude).

Lors de la période A (période préparatoire ouverte), les patients ont reçu 10 mg/kg d'ORENCIA (dose maximale de 1000 mg) par voie intraveineuse les jours 1, 15 et 29, puis une fois par mois par la suite. La réponse a été évaluée à l'aide du critère ACR

Pediatric 30, défini comme une amélioration d'au moins 30 % pour au moins trois des six variables de base de la PIJ et d'une aggravation d'au moins 30 % pour une seule des six variables de base de la PIJ. Les patients qui ont obtenu une réponse ACR Pedi 30 à la fin de la période A ont été répartis au hasard en vue de la phase à double insu (période B) et ont reçu ORENCIA ou un placebo pendant 6 mois ou jusqu'à ce qu'il survienne une poussée de la maladie. Une poussée était définie comme une aggravation d'au moins 30 % pour au moins trois des six variables de base de la PIJ et une amélioration d'au moins 30 % pour une seule des six variables de base de la PIJ; une aggravation d'au moins 2 cm à l'évaluation globale par le médecin ou le parent était nécessaire si ce critère figurait parmi les trois variables de base de la PIJ utilisées pour définir les poussées et une aggravation d'au moins deux articulations était nécessaire si le nombre d'articulations atteintes ou d'articulations présentant une limitation de l'amplitude du mouvement figurait parmi les trois variables de base de la PIJ utilisées pour définir les poussées.

À la conclusion de la période A, les proportions de sujets ayant obtenu une réponse ACR 30, 50 ou 70 étaient respectivement de 65, 50 et 28 %. Le taux de réponse ACR 30 était similaire pour tous les sous-types de PIJ étudiés.

Pendant la phase de sevrage à répartition aléatoire et à double insu (période B), les patients traités par ORENCIA ont présenté un nombre significativement moins élevé de poussées que les patients sous placebo (20 % vs 53 %); IC à 95 % pour la différence (15 %, 52 %). Le risque de poussée de la maladie chez les patients qui ont poursuivi le traitement par ORENCIA était de moins d'un tiers comparativement au groupe ayant cessé de recevoir le traitement (rapport de risque de 0,31, IC à 95 % [0,16, 0,59]).

Parmi les patients qui ont obtenu une réponse à la fin de la phase A et qui sont entrés dans la phase B, la majorité de ceux qui ont poursuivi le traitement par ORENCIA ont continué de voir leur santé s'améliorer du 4<sup>e</sup> au 10<sup>e</sup> mois. La plupart des patients qui ont connu une poussée de la maladie au cours de la phase B, et qui ont recommencé le traitement par ORENCIA jusqu'à six mois après l'avoir abandonné ont recommencé à répondre au produit au cours de la phase C, phase de prolongation ouverte.

En général, les patients qui ont reçu ORENCIA de façon continue au cours de la phase B et des trois premiers mois de la phase C de prolongation ouverte ont maintenu leur réponse au traitement, bien qu'aucune conclusion formelle sur l'efficacité du produit ne puisse être tirée à partir de la phase C.

## **TOXICOLOGIE**

On a évalué le dossier d'innocuité non clinique de l'abatacept chez des souris, des rats et des singes macaques. On a démontré la présence d'une activité pharmacologique chez chacune de ces espèces. L'abatacept, une protéine entièrement humaine, a eu des effets immunogènes chez chacune de ces espèces. Toutefois, on n'a généralement décelé des anticorps spécifiques à l'abatacept qu'au cours de la période de rétablissement, donc ces anticorps auraient été produits seulement après la chute des concentrations sériques d'abatacept sous les concentrations actives sur le plan pharmacologique.

### **Toxicité d'une seule dose ou de doses répétées**

Lors d'études menées sur des primates animaux, on n'a observé aucune toxicité significative liée au médicament par suite de l'administration par voie intraveineuse de l'abatacept 1) en une seule dose allant jusqu'à 100 mg/kg ou 2) en doses répétées allant jusqu'à 50 mg/kg, administrées tous les deux jours, pendant 30 jours, ou toutes les semaines, pendant un an. Les effets pharmacologiques réversibles observés lors des études portant sur l'administration répétée incluaient des diminutions minimales des taux sériques d'immunoglobuline G (IgG) et des baisses légères à modérées du nombre et du diamètre des centres germinatifs lymphoïdes, situés dans la rate et/ou dans les ganglions lymphatiques (étude d'une durée de un an), lesquelles sont des caractéristiques morphologiques représentatives d'une baisse de l'activité des centres germinatifs. Lors des études portant sur l'administration répétée de doses à des singes, on n'a observé aucun changement hyperplasique, prénéoplasique ou néoplasique dans les cellules du sang périphérique ou dans les tissus lymphoïdes. Lors de l'étude de un an, on a démontré l'activité fonctionnelle du système immunitaire à toutes les doses par une réponse robuste des anticorps contre l'hémocyanine de patelle, un antigène dépendant des lymphocytes T, suivant l'immunisation, après une période sans traitement de huit semaines. Le traitement par l'abatacept, administré pendant un an, n'a entraîné aucune manifestation clinique représentative d'une infection virale ou de séquelles, même si le dépistage viral a confirmé que tous les singes avait déjà été exposés à au moins un des virus suivants : lymphocryptovirus, virus de l'herpès B, cytomégalovirus rhésus ou papovavirus simien. La dose maximale sans effet indésirable observé (NOAEL), notée au cours de l'étude d'une durée de un an, a été de 50 mg/kg/semaine, ce qui a entraîné une exposition générale, selon l'aire sous la courbe (ASC) des concentrations en fonction du temps de neuf fois supérieure à celle à laquelle sont exposés les humains recevant la dose clinique.

On n'a observé aucune toxicité importante chez les rats recevant des doses allant jusqu'à 200 mg/kg, administrée par voie intraveineuse ou sous-cutanée, tous les deux jours, à sept reprises. On a noté une diminution minimale des taux sériques des IgG et des IgA à la fin du traitement. La biodisponibilité suivant l'administration par voie sous-cutanée se situait entre 41 % (200 mg/kg) et 63 % (10 mg/kg).

Chez les souris, l'administration de l'abatacept par voie sous-cutanée, une fois par semaine, pendant 26 semaines, à des doses allant jusqu'à 200 mg/kg, a été bien tolérée sur le plan clinique. Aux doses  $\geq$  65 mg/kg, on a observé les effets pharmacologiques réversibles suivants : baisse passagère des taux sériques moyens d'IgG et, chez les souris mâles, baisse du pourcentage de cellules B spléniques et inhibition de l'activation des

lymphocytes B et T *ex vivo*. On a aussi noté, à ces mêmes doses, une hausse de la fréquence et de la gravité de la caryomégalie des cellules épithéliales des tubules rénaux, qui a été accompagnée d'une inflammation chronique légère et multifocale, une infiltration lymphocytaire et la dégénérescence des cellules tubulaires. Ces répercussions au niveau rénal n'ont pas entraîné d'effets nocifs sur la fonction rénale et ont été interprétées comme une exacerbation de changements rénaux spontanés, liés au vieillissement, qui surviennent chez les souris, mais qui n'ont aucune pertinence connue chez les humains. Lors de cette étude, la NOAEL a été établie à 200 mg/kg (soit 4,7 fois celle à laquelle sont exposés les sujets humains).

### **Mutagenicité et carcinogénicité**

*In vitro*, on n'a observé aucun risque mutagène associé à l'abatacept lors du test d'Ames (modèle bactérien de mutation inverse) ou du test de mutation directe dans des cellules d'ovaire de hamster chinois/hypoxanthine guanine phosphoribosyl-transférase (CHO/HGPRT) (avec ou sans activation métabolique). On n'a observé aucune aberration chromosomique des lymphocytes humains (avec ou sans activation métabolique) au cours du traitement par l'abatacept. Lors d'une étude de carcinogénicité portant sur des souris, on a administré, toutes les semaines, par voie sous-cutanée, 20, 65 ou 200 mg/kg d'abatacept, pendant une période allant jusqu'à 84 semaines chez les mâles et jusqu'à 88 semaines chez les femelles. Ces doses ont été associées à une augmentation de la fréquence des lymphomes malins (toutes doses confondues) et des tumeurs des glandes mammaires (doses intermédiaires et élevées chez les femelles). Les souris étudiées ont été infectées par le virus de la leucémie murine et le virus de la tumeur mammaire de la souris. Ces virus sont associés à une fréquence accrue de lymphomes et de tumeurs des glandes mammaires, respectivement, chez les souris immunodéprimées. Les doses utilisées lors de ces études ont été 0,8, 2,0 et 3 fois supérieures à 10 mg/kg, soit la dose administrée chez l'humain, selon l'ASC. On n'a noté aucune manifestation de lymphomes ou de changements morphologiques préneoplasiques au cours de l'étude d'une durée de un an menée chez les singes, malgré la présence d'un virus (lymphocryptovirus) réputé pour entraîner ces lésions chez les singes immunodéprimés, dans l'intervalle de temps qu'a duré cette étude. La pertinence de ces résultats en ce qui a trait à l'usage clinique de l'abatacept est inconnue.

### **Toxicité sur le plan de la reproduction et du développement**

Lors d'une étude portant sur la fécondité et le développement embryonnaire au stade précoce chez les rats, on n'a observé aucun effet sur l'accouplement, la fécondité ou le développement embryonnaire au stade précoce à des doses allant jusqu'à 200 mg/kg, administrées par voie intraveineuse, tous les trois jours (11 fois la dose administrée chez les humains). Lors des études portant sur le développement embryonnaire et fœtal (administration par voie intraveineuse), on a décelé aucun effet indésirable chez les rongeurs à des doses allant jusqu'à 200 mg/kg (rats) ou jusqu'à 300 mg/kg (souris), administrées tous les jours, ou chez les lapins, à des doses allant jusqu'à 200 mg/kg, administrées tous les trois jours (30 fois, dans le cas des rats et 29 fois, dans le cas des lapins, les doses auxquelles sont exposés les humains). Lors des études portant sur des

rats et des lapins, on a noté que l'abatacept traversait la barrière placentaire. Au cours d'une étude sur le développement pré et post-natal des rats recevant par voie intraveineuse des doses allant jusqu'à 200 mg/kg, tous les trois jours, on n'a noté aucun effet sur les mères de la génération F<sub>0</sub> (11 fois la dose à laquelle sont exposés les humains) ni aucun effet sur les rats de la génération F<sub>1</sub>, à des doses ≤ 45 mg/kg (3 fois la dose à laquelle sont exposés les humains). À la dose de 200 mg/kg, les changements liés au médicament observés dans la génération F<sub>1</sub> n'ont touché que les femelles et ont été une réponse des anticorps dépendant des lymphocytes T multipliée par neuf fois et une inflammation de la thyroïde observée chez l'une des rates. Ces effets, dont la pertinence pour les humains est inconnue, se sont produits à des doses 11 fois supérieures à celles auxquelles sont exposés les humains; on n'a noté aucun effet à une dose 3 fois supérieure à celle administrée chez l'humain. Aucun autre paramètre immunitaire n'a été modifié (phénotypes de lymphocytes spléniques et de cellules NK, taux sériques d'Ig et présence d'anticorps antinucléaires).

### **Tolérance locale**

L'abatacept n'a pas exercé d'effet irritant significatif lorsqu'il a été administré à des lapins, par voie intraveineuse, paraveineuse ou intra-artérielle, à des concentrations qui devraient correspondre à la concentration la plus élevée qui serait utilisée chez les humains (10 mg/mL). Lors d'études portant sur l'administration répétée par voie intraveineuse à des singes, on n'a observé aucune irritation importante au point d'injection à des concentrations (25-31 mg/mL) bien au-dessus de celles recommandées chez l'humain. Au cours d'études portant sur l'administration sous-cutanée répétée à des souris et d'études portant sur l'administration d'une seule dose ou de plusieurs doses à des rats, aucune irritation importante au point d'injection n'a été observée à des concentrations allant jusqu'à 100 mg/mL.

## RÉFÉRENCES

1. Najafian N, Sayegh MH. CTLA4-Ig: a novel immunosuppressive agent. *Exp Opin Invest Drugs* 2000;9(9):2147-2157.
2. Smeets TJM, Kraan MC, van Loon ME, Tak, PP. Tumor necrosis factor  $\alpha$  blockade reduces the synovial cell infiltrate early after initiation of treatment, but apparently not by induction of apoptosis in synovial tissue. *Arthr Rheum* 2003;48(8):2155-2162.
3. Kraan MC, Haringman JJ, Weedon H, Barg EC, Smith MD, Ahern MJ, Smeets TJM, Breedveld FC, Tak PP. T cells, fibroblast-like synoviocytes, and granzyme B+ cytotoxic cells are associated with joint damage in patients with recent onset rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2004;63(5):483-488.
4. Stuart RW, Racke MK. Targeting T cell co-stimulation in autoimmune disease. *Exp. Opin. Ther. Targets* 2002;6 (3):275-289.
5. Panayi GS, Corrigan VM, Pitzalis C. Pathogenesis of rheumatoid arthritis. The role of T cells and other beasts. *Rheum Dis Clin North Am* 2001;27(2):317-334.
6. Carreno BM, Collins M. The B7 family of ligands and its receptors: new pathways for co-stimulation and inhibition of immune responses. *Ann Rev Immunol* 2002;20:29-53.
7. Schwartz JC, Zhang X, Nathenson SG, Almo SC. Structural mechanisms of co-stimulation. *Nat Immunol.* 2002;3(5):427-434.
8. Webb LMC, Walmsley MJ, Feldmann M. Prevention and amelioration of collagen-induced arthritis by blockade of the CD28 co-stimulatory pathway: requirement for both B7-1 and B7-2. *Eur J Immunol.* 1996;26(10):2320-2328.
9. Pincus T, Summey JA, Soraci SA Jr, Wallston KA, Hummon NP. Assessment of patient satisfaction in activities of daily living using a modified Stanford Health Assessment Questionnaire. *Arthritis Rheum.* 1983;26(11):1346-1353.
10. Fries JF, Spitz P, Kraines RG, Holman HR. Measurement of patient outcome in arthritis. *Arthritis Rheum* 1980;23(2):137-145.
11. Prevoo MLL, van't Hof MA, Kuper HH, van Leeuwen MA, van de Putte LBA, van Riel PLCM. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. *Arthritis Rheum* 1995;38(1):44-48.
12. Genant HK, Jiang Y, Peterfy C, Lu Y, Re'dei J, Countryman PJ. Assessment of rheumatoid arthritis using a modified scoring method on digitized and original radiographs. *Arthritis Rheum* 1998;41(9):1583-1590.

13. Ware JE Jr, Gandek B. Overview of the SF-36 Health Survey and the International Quality of Life Assessment (IQOLA) Project. *J Clin Epidemiol* 1998;51(11):903-912
14. Kremer JM, Westhovens R, Leon M, Di Giorgio E, Alten R, Steinfeld S, Russell A, Dougados M, Emery P, Nuamah IF, Williams GR, Becker J-C, Hagerty DT, Moreland LW. Treatment of rheumatoid arthritis by selective inhibition of T-cell activation with fusion protein CTLA4Ig. *N Eng J Med* 2003;349(20):1907-1915.
15. Ries LAG, Eisner MP, Kosary CL, Hankey BF, Miller BA, Clegg L, Mariotto A, Feuer EF, Edwards BK (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2001, National Cancer Institute. Bethesda, MD, [http://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2001/](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2001/). Accessed 2004.
16. Genovese M, Becker JM, Schiff M, Luggen M, Sherrer Y, Kremer J, Birbara C, Box J, Natarajan K, Nuamah I, Li T, Aranda R, Hagerty D, Dougados M. Abatacept for Rheumatoid Arthritis Refractory to Tumor Necrosis Factor  $\alpha$  Inhibition. *N Eng J Med* 2005; 355(11): 1114-1123.
17. Kremer JM, Dougados M, Emery P, Durez P, Sibia J, Shergy W, Steinfeld S, Tindall E, Becker JC, Li T, Nuamah IF, Aranda R, Moreland LW. Treatment of Rheumatoid Arthritis With the Selective Costimulation Modulator Abatacept. *Arthritis Rheum.* 2005;52(8):2263-2271.
18. Kremer JM, Genant HK, Moreland W, Russell AS, Emery P, Abud-Mendoza C, Szechinski J, Li T, Ge Z, Becker JC, Westhovens R. Effects of Abatacept in Patients with Active Rheumatoid Arthritis Despite Methotrexate: a Randomized Trial. *Annals of Internal Medicine.* 2006.
19. Westhovens R, Cole JC, Li T, Martin M, MacLean R, Lin P, Blaisdell B, Wallenstein GV, Aranda R, Sherrer Y. Improved Health-Related Quality of Life For Rheumatoid Arthritis Patients Treated with Abatacept who Have Inadequate Response to anti-TNF Therapy in a Double-Blind Placebo-Controlled, Multicentre Randomized Clinical Trial. *Rheumatology.* 2006:1-9.
20. Emery P, Kosinski T, Li T, Martin M, Williams GR, Becker JC, Blaisdell B, Ware JE, Birbara C, Russell AS. Treatment of Rheumatoid Arthritis Patients with Abatacept and Methotrexate Significantly Improved Health-Related Quality of Life. *J Rheumatol.* 2006;33:681-689.
21. Giannini EH, Ruperto N, Ravelli A, Lovell DJ, Felson DT, Martini A. Preliminary definition of improvement in juvenile arthritis. *Arthritis Rheum.* 1997;40(7):1202-1209.

### **PARTIE III : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX CONSOMMATEURS**

#### **ORENCIA**

abatacept

Le présent dépliant, qui constitue la troisième et dernière partie de la monographie de produit publiée au moment où la commercialisation d'ORENCIA a été autorisée au Canada, est destiné aux consommateurs. Ce n'est qu'un résumé, qui ne donne pas tous les renseignements pertinents au sujet d'ORENCIA. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

Ne pas utiliser ORENCIA pour traiter une maladie pour laquelle il n'a pas été prescrit. Ne pas donner ORENCIA à d'autres personnes, même si elles sont atteintes de la même maladie.

#### **DONNÉES DE BASE SUR CE MÉDICAMENT**

ORENCIA est un médicament administré par voie intraveineuse (IV) dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PAR). Il est présenté dans des fioles de 15 mL contenant 250 mg de l'ingrédient actif, appelé « abatacept »; chaque emballage renferme une fiole.

ORENCIA est un médicament qui empêche le système immunitaire d'attaquer les tissus sains de l'organisme. Le système immunitaire est le système qui défend l'organisme contre les infections dues aux bactéries et aux virus, entre autres. Un système immunitaire normal ne s'attaque pas aux tissus sains de l'organisme.

Chez les personnes atteintes de PAR, le système immunitaire attaque les tissus normaux, ce qui entraîne des lésions et une inflammation, particulièrement au niveau des tissus des articulations. ORENCIA modifie une étape importante de ce processus. En réduisant la capacité du système immunitaire d'attaquer les tissus sains, ORENCIA peut réduire la douleur, l'inflammation articulaire et les lésions des os et du cartilage. ORENCIA peut également vous aider à mener à bien vos activités quotidiennes (par exemple vous vêtir, marcher et monter des escaliers).

Toutefois, ORENCIA peut également diminuer la capacité de l'organisme de combattre les infections. Le traitement par ORENCIA peut vous prédisposer davantage aux infections ou peut aggraver toute infection dont vous souffrez. Si vous pensez être atteint d'une infection, telle qu'un rhume, une grippe ou l'infection d'une plaie, il est important d'en informer votre médecin.

Indications d'ORENCIA :

- Traitement des adultes souffrant de polyarthrite rhumatoïde (PAR), de modérée à grave. La PAR est une maladie qui entraîne des douleurs et une inflammation des articulations (sensibilité et enflure). Elle peut aussi causer des lésions articulaires. Votre médecin a décidé de vous prescrire ORENCIA car votre maladie continue d'évoluer malgré d'autres traitements que vous avez essayés.
- Traitement des enfants et adolescents atteints de polyarthrite idiopathique juvénile (PIJ)/polyarthrite juvénile (PJ) polyarticulaire évolutive, modérée à grave, après l'échec d'un ou plusieurs médicaments contre la JIA/PJ.

ORENCIA n'a pas été étudié chez les enfants de moins de 6 ans.

#### Circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament

Vous ne devez pas prendre ORENCIA si :

- Vous êtes allergique à ce produit
- Vous souffrez d'une infection qui s'est répandue dans tout votre corps (septicémie)

#### Ingrédient médicinaux :

L'abatacept. Chaque fiole pour perfusion contient 250 mg d'abatacept.

#### Ingrédients non médicinaux :

Maltose, chlorure de sodium et phosphate de sodium.

#### Présentation :

Fioles pour administration par voie IV.

#### Voie d'administration d'ORENCIA

ORENCIA vous sera administré par un professionnel de la santé, par voie intraveineuse (perfusion). Cela signifie que le médicament sera administré par une aiguille introduite dans une veine de votre bras. L'administration de la dose entière prendra environ 30 minutes.

#### Fréquence du traitement par ORENCIA

Vous recevrez une première dose d'ORENCIA, suivie de doses additionnelles, deux et quatre semaines après la première dose. Vous recevrez par la suite une dose, toutes les quatre semaines.

#### **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

#### **Renseignements sur les effets secondaires graves d'ORENCIA**

Infections graves : Il y a eu certains cas où les patients recevant ORENCIA, ou un autre traitement biologique antirhumatismal, ont manifesté des infections graves, comme la tuberculose et des infections dues à des virus, des bactéries ou des champignons.

**Cancers** : Lors des études cliniques, certains types de cancer ont été signalés chez des patients traités par ORENCIA. Ces cas sont cependant considérés comme rares. Le cancer du poumon et le cancer des ganglions lymphatiques ont été signalés plus souvent chez les patients traités par ORENCIA que chez ceux recevant un placebo. Le nombre actuel de cas de cancer signalés lors des études portant sur ORENCIA semble être conforme au nombre prévu de cas de cancer dans la population atteinte de PAR. Les personnes souffrant depuis longtemps d'une PAR plus grave peuvent présenter un risque plus élevé que la moyenne de développer un type de cancer appelé lymphome, qui atteint les ganglions lymphatiques. Si vous recevez ORENCIA ou un autre traitement biologique antirhumatismal, votre risque pourrait augmenter. Le rôle d'ORENCIA dans l'apparition du cancer est inconnu.

**Réactions allergiques** : Si vous présentez un rash grave, des douleurs thoraciques, une tuméfaction du visage ou des troubles respiratoires, pendant ou après le traitement par ORENCIA, contactez immédiatement votre médecin.

ORENCIA n'a pas été étudié chez les femmes enceintes ni chez les femmes qui allaitent; nous ne savons donc pas quels en sont les effets chez ces femmes. Si vous êtes enceinte ou si vous prévoyez le devenir, vous devriez en informer votre médecin.

Vous pouvez prendre d'autres médicaments en même temps qu'ORENCIA si votre médecin vous les a prescrits ou s'il vous a donné l'autorisation de les prendre pendant ce traitement. Avant de recevoir votre traitement par ORENCIA, il est important d'informer votre médecin si vous prenez d'autres médicaments, notamment des hormones, des médicaments en vente libre, des vitamines, des suppléments ou des produits à base d'herbes médicinales. Si vous commencez à prendre un nouveau médicament ou prévoyez le faire pendant votre traitement par ORENCIA, vous devriez en informer votre médecin.

ORENCIA ne devrait pas être pris en même temps que d'autres médicaments biologiques antirhumatismeaux, tels qu'Enbrel<sup>®</sup>, Humira<sup>®</sup>, Remicade<sup>®</sup> ou Kineret<sup>®</sup>.

Avant de recevoir un traitement par ORENCIA, vous devriez informer votre médecin :

- Si vous souffrez d'une infection, de quelque type que ce soit, notamment une infection localisée (comme une coupure ou une plaie infectées) ou une infection généralisée (comme une grippe). Une infection pourrait accroître votre risque de développer des réactions indésirables graves à ORENCIA. En cas de doute, veuillez consulter votre médecin.
- Si vous êtes atteint d'une infection qui ne guérit pas

ou si vous souffrez d'infections récurrentes.

- Si vous avez eu la tuberculose ou si vous avez récemment été en contact étroit avec une personne qui a eu la tuberculose. Si vous manifestez l'un des symptômes de la tuberculose (toux sèche qui persiste, perte de poids, fièvre, sueurs nocturnes), contactez immédiatement votre médecin. Avant de commencer le traitement par ORENCIA, votre médecin pourrait vous examiner pour déceler tout signe de tuberculose ou vous soumettre à un test cutané de dépistage.
- Si vous êtes atteint ou avez déjà été atteint d'hépatite virale. Avant de commencer à prendre ORENCIA, vous aurez peut-être à subir des tests de dépistage de l'hépatite.
- Vous êtes diabétique et vous utilisez un lecteur de glycémie (glucomètre) pour mesurer votre taux de sucre dans le sang. Sachez qu'ORENCIA contient du maltose, une sorte de sucre qui peut entraîner des mesures de glycémie faussement élevées lors de l'utilisation de certaines bandelettes réactives le jour de la perfusion. Votre médecin peut vous recommander une méthode différente pour mesurer votre glycémie.
- Si vous devez vous soumettre à une intervention chirurgicale.

Si vous avez reçu récemment un vaccin ou si vous devez en recevoir un. Si votre enfant doit recevoir un traitement par ORENCIA, vous devriez discuter avec son médecin des antécédents et des plans en matière de vaccination de votre enfant. Tous les vaccins nécessaires devraient être administrés avant le début du traitement par ORENCIA et aucun vaccin à virus vivant ne devrait être administré au cours du traitement par ORENCIA.

- Si vous avez des antécédents de maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC).
- Si vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir.
- Si vous allaitez.

*En cas de doute ou si vous avez des questions au sujet de n'importe lequel de ces renseignements, consultez votre médecin.*

## INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aucune étude particulière n'a été menée pour vérifier si ORENCIA exerce des effets sur les taux sanguins des médicaments antirhumatismeaux administrés couramment ni si ces derniers en modifient les taux sanguins. D'après les données tirées des études cliniques menées jusqu'à présent, un tel problème ne semble pas exister.

ORENCIA ne devrait pas être administré en même temps que d'autres médicaments biologiques antirhumatismeaux, tels qu'Enbrel<sup>®</sup>, Humira<sup>®</sup>, Remicade<sup>®</sup> ou Kineret<sup>®</sup>.

**UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT**

*Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. En cas d'effet inattendu pendant le traitement par ORENCIA, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.*

**Dose d'ORENCIA chez l'adulte**

Selon votre poids, vous recevrez de 2 à 4 fioles d'ORENCIA par perfusion.

Poids du patient	Dose	Nombre de fioles <sup>a</sup>
< 60 kg (132 lb)	500 mg	2
de 60 à 100 kg (132 – 220 lb)	750 mg	3
> 100 kg (220 lb)	1 g	4

<sup>a</sup> Chaque fiole fournit 250 mg d'abatacept.

**Dose d'ORENCIA chez les enfants de 6 ans et plus**

La dose à administrer à un enfant pesant moins de 75 kg sera déterminée en fonction de son poids. La dose à administrer aux enfants pesant 75 kg ou plus sera déterminée selon la méthode décrite précédemment pour les adultes.

**EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE**

Comme tous les autres médicaments qui touchent le système immunitaire, ORENCIA peut entraîner des effets secondaires, dont certains peuvent être graves.

Les effets secondaires le plus souvent associés à ORENCIA sont les maux de tête, les infections des voies respiratoires supérieures, les maux de gorge et les nausées. Lors des études cliniques portant sur ORENCIA, les réactions liées à la perfusion ont été peu fréquentes.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE		
Fréquence	Effet secondaire	
Rare	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pneumonie (infection du poumon)</li> <li>• Cellulite (infection de la peau)</li> <li>• Infection des voies urinaires</li> <li>• Bronchite (infection du poumon)</li> <li>• Diverticulite (infection du gros intestin)</li> <li>• Pyélonéphrite (infection du rein)</li> </ul>	Consultez un professionnel de la santé si vous manifestez un quelconque symptôme d'infection.

**CONSERVATION**

Les fioles d'ORENCIA devraient être conservées au réfrigérateur (entre 2 et 8 °C) à l'abri de la lumière. Un professionnel de la santé se chargera de préparer la solution pour l'administration par voie intraveineuse (IV).

**POUR SIGNALER DES EFFETS INDÉSIRABLES POSSIBLES**

Pour surveiller l'innocuité des médicaments, Santé Canada, par l'intermédiaire du programme Canada Vigilance, recueille des renseignements sur les effets graves et inattendus des médicaments. Si vous croyez avoir manifesté une réaction grave ou inattendue à ce médicament, vous pouvez en informer Canada Vigilance :

par téléphone sans frais : 1 866 234-2345  
 par télécopieur sans frais : 1 866 678-6789  
 en ligne : [www.santecanada.gc.ca/medeffect](http://www.santecanada.gc.ca/medeffect)  
 par courriel : [CanadaVigilance@hc-sc.gc.ca](mailto:CanadaVigilance@hc-sc.gc.ca)

par la poste :  
 Bureau national de Canada Vigilance  
 Division de l'information sur l'innocuité et l'efficacité des produits de santé commercialisés  
 Direction des produits de santé commercialisés  
 Direction générale des produits de santé et des aliments  
 Santé Canada  
 Pré Tunney, IA : 0701C  
 Ottawa (Ontario) K1A 0K9

*REMARQUE : Si vous désirez des renseignements sur la prise en charge de l'effet indésirable, vous devriez consulter votre médecin ou votre pharmacien avant de communiquer avec Canada Vigilance. Le programme Canada Vigilance ne prodigue pas de conseils médicaux.*

**POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS**

*Registre des grossesses* : Pour assurer la surveillance de l'issue de la grossesse chez les femmes ayant été exposées à ORENCIA, des données sont recueillies à ce sujet. Pour obtenir de plus amples renseignements à ce sujet, consulter un professionnel de la santé.

Vous pouvez obtenir ce document ainsi que la monographie complète du produit, rédigée pour les professionnels de la santé en contactant le fabricant Bristol-Myers Squibb Canada, au 1 866 463-6267.

Ce dépliant a été préparé par Bristol-Myers Squibb Canada.

Dernière révision : le 17 février 2010

---

*Enbrel<sup>®</sup>, Humira<sup>®</sup>, Remicade<sup>®</sup> et Kineret<sup>®</sup> sont des marques déposées de leur fabricant respectif; il ne s'agit pas de marques déposées de Bristol-Myers Squibb Company.*