

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

17 juin 2015

Le projet d'avis adopté par la Commission de la transparence le 20 mai 2015 a fait l'objet d'observations écrites examinées lors de la Commission du 17 juin 2015. L'avis ci-après a été adopté.

ORENCIA 125 mg, solution injectable
seringue pré-remplie (verre) avec dispositif de protection de
l'aiguille – 125 mg/ml

Boîte de 1 (CIP : 34009 268 842 0 8)

Boîte de 4 (CIP : 34009 268 843 7 6)

Laboratoire BRISTOL-MYERS SQUIBB

DCI	Abatacept
Code ATC (2015)	L04AA24 (Biothérapies)
Motif de l'examen	Nouvel examen suite au dépôt de nouvelles données de tolérance
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) pour la boîte de 4 uniquement Collectivités (CSP L.5123-2) pour la boîte de 1 et de 4
Indications concernées	« ORENCIA, en association avec le méthotrexate (MTX), est indiqué dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde active, modérée à sévère, chez les patients adultes ayant eu une réponse inadéquate à un traitement antérieur par un ou plusieurs traitements de fond (DMARD) incluant le MTX ou un anti-TNF. Une réduction de la progression des dommages structuraux et une amélioration des capacités fonctionnelles ont été démontrées lors du traitement associant l'abatacept au MTX.»

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (centralisée)	4 octobre 2012 rectificatifs d'AMM du 28 avril 2014 et 25 septembre 2014
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament à prescription initiale hospitalière annuelle¹ Prescription réservée aux spécialistes (en rhumatologie ou en médecine interne) Médicament d'exception ORENCIA fait l'objet d'un plan de gestion des risques

Classification ATC	2015 L : Antinéoplasiques et Immunomodulateurs L04 : Immunosuppresseurs L04A : Immunosuppresseurs L04AA : Immunosuppresseurs sélectifs L04AA24 : Abatacept
--------------------	---

02 CONTEXTE

Le 4 décembre 2013, la forme sous-cutanée (SC) dosée à 125 mg d'abatacept (ORENCIA) a obtenu un avis favorable de la Commission à son inscription sur les listes sécurité sociale et collectivités (SMR important et absence d'ASMR par rapport à ORENCIA 250 mg en perfusion intraveineuse). Dans cet avis, la Commission avait émis le souhait de : « disposer de données relatives à la **tolérance** de cette nouvelle forme en administration sous-cutanée, **issues notamment de la pharmacovigilance et du plan de gestion des risques, dans un délai d'un an.** »

Ces données ont été transmises par le laboratoire le 22 décembre 2014 et un complément a été fourni le 16 avril 2015, et font l'objet de la présente évaluation.

03 DONNEES FOURNIES

En réponse au souhait de la Commission de disposer de données de tolérance actualisées, le laboratoire a transmis notamment :

- le dernier rapport de pharmacovigilance disponible couvrant la période du 23 décembre 2012 au 22 décembre 2013² ainsi que le rapport d'évaluation du PRAC (pharmacovigilance risk assessment committee) de ces données daté de juillet 2014³ ;
- le plan de gestion des risques daté du 15 octobre 2014 ;
- les modifications de RCP intervenues depuis le 4 décembre 2013 à savoir le 28 avril 2014 et le 25 septembre 2014 (cf. annexe).

¹ Pour mémoire, ORENCIA IV est un médicament réservé à l'usage hospitalier. La forme SC doit être initialement prescrite par un hospitalier, l'injection peut toutefois être effectuée en ville.

² Lors de l'inscription les données de tolérance étaient principalement issues des études cliniques, les données de pharmacovigilance américaines disponibles couvraient la période d'octobre 2011 au 22 décembre 2012

³ PRAC PSUR assessment report. Active substance : abatacept. 2014

03.1 Données de pharmacovigilance

Le rapport fourni concerne à la fois la forme IV et SC d'abatacept et couvre une année de commercialisation (décembre 2012 à décembre 2013). Le nombre estimé de patients exposés à travers le monde sur la base des données de vente IMS entre le 1^{er} octobre 2012 et le 30 septembre 2013 était plus élevé avec la forme IV avec 44 478 patients qu'avec la forme SC dont l'utilisation est toutefois en rapide progression (14 870 patients/an)

Réactions à l'injection :

Sur la période d'analyse, 124 cas de réactions locales liées à l'injection et 31 cas de réactions systémiques ont été rapportés chez les 14 870 patients traités par l'abatacept administré par voie SC⁴. Parmi les réactions systémiques considérées comme graves, on dénombre trois cas de réaction anaphylactique, trois cas d'hypersensibilité et un cas de réaction anaphylactoïde.

Sur la base des données limitées transmises par le laboratoire sur ces cas, on observe que sur les 3 cas de réactions anaphylactiques rapportés chez des patientes de 44, 53 et 83 ans, deux cas sont survenus dans les 30 à 65 minutes après la 1^{ère} injection. Le troisième cas est survenu après la 2^{ème} injection mais la patiente avait eu des symptômes dès la 1^{ère} injection. L'ensemble de ces réactions anaphylactiques ont été considérées comme graves. Un cas a été résolu après 30 minutes et dans les 2 autres cas l'abatacept a été arrêté mais l'issue de la réaction n'a pas été rapportée.

Concernant le cas de réaction anaphylactoïde, il a été rapporté après la 1^{ère} injection chez un patient dont l'âge n'est pas connu, traité à l'hôpital. Ce cas a été résolu sans séquelle et l'abatacept a été arrêté.

Parmi les trois réactions d'hypersensibilité décrites, deux l'ont été après la 1^{ère} injection et la 3^{ème} après 4 mois d'injection SC chez une patiente qui avait auparavant été traitée par une perfusion IV d'abatacept pendant 6 mois. Le traitement par abatacept a été arrêté dans 2 cas et dans le troisième cas, aucune information n'est disponible.

Concernant les 24 autres réactions systémiques après l'injection d'abatacept rapportées entre décembre 2012 et décembre 2013, 6 cas ont été considérés comme relevant d'une réaction allergique et les informations disponibles ont été fournies par le laboratoire. Aucune information concernant les autres réactions n'a été fournie par le laboratoire.

Sur les 6 cas relevant d'une réaction allergique, la réaction est survenue dans 3 cas après la 1^{ère} injection, lors de la 5^{ème} ou 6^{ème} injection dans 2 cas, délai de survenue non connu dans 1 cas. L'issue n'est pas connue dans 4 cas sur six. Dans un cas l'abatacept a été arrêté après la 8^{ème} injection et dans l'autre l'évolution a été favorable et le traitement a été poursuivi.

Au total, parmi les 12 cas de réactions systémiques à l'injection pour lesquels le délai de survenue a été documenté, 8 sont survenus après la 1^{ère} injection, une après la 2^{ème} injection mais avec des signes évocateurs dès la 1^{ère} injection et 3 cas plus tardivement au-delà de la 2^{ème} injection. L'analyse de ces données de pharmacovigilance par le PRAC a mis en évidence que le risque de réactions systémiques liées à l'injection était aussi associé à la voie d'administration SC. En conséquence, le RCP a été modifié pour harmoniser l'information relative au risque de réactions allergiques et anaphylactiques entre la formulation IV et SC. De plus, le PGR a été modifié pour classer les réactions liées à l'injection en risque identifié (précédemment potentiel).

⁴ Pour rappel, la forme IV s'administre une fois par mois et la forme SC une fois par semaine. Suite à une modification du RCP ORENCIA SC peut être instauré avec ou sans dose de charge administrée par perfusion IV

D'une manière générale, on ne dispose que de peu d'informations permettant de savoir si les patients ayant eu des réactions systémiques ont reçu leurs injections d'abatacept en ville ou à l'hôpital. Cette information n'est disponible que pour 4 patients :

- 1 patient avait eu son injection à l'hôpital
- 2 patients avaient eu leur injection au cabinet du médecin
- 1 patient s'était auto-injecté à son domicile.

Autres événements indésirables :

Les infections étaient les événements indésirables (EI) les plus fréquemment rapportés. Les autres événements indésirables fréquemment rapportés ont été les tumeurs malignes (risques potentiels suivis dans le cadre du PGR), troubles du système immunitaire (réactions d'hypersensibilité et anaphylactiques), troubles musculo-squelettiques (arthralgies). Une analyse d'un potentiel signal de pharmacovigilance lié aux angioedèmes, rapporté en janvier 2014 par le PRAC n'a pas permis d'établir une relation de cause à effet ni d'établir le mécanisme biologique expliquant l'apparition de cet EI. La surveillance est maintenue dans le cadre des futurs PSUR.

Conclusion :

Les données de pharmacovigilance disponibles, certes limitées à 1 an (décembre 2012 à décembre 2013), ne remettent pas en cause le profil de tolérance connu de l'abatacept en dehors des réactions systémiques à l'injection SC qui ont donné lieu à une modification du PGR et du RCP. Ces réactions sont survenues, dans les cas où l'information était disponible, principalement après la 1^{ère} injection (8 voire 9 cas sur 12).

La périodicité du rapport de pharmacovigilance pour l'abatacept a été portée à 3 ans par le PRAC. Ainsi, le prochain rapport couvrira la période du 23 décembre 2013 au 22 décembre 2016.

03.2 Données du PGR (version du 3 décembre 2014)

Le tableau ci-dessous résume les risques identifiés, les risques potentiels et les informations manquantes pour l'abatacept :

Risques identifiés	<ul style="list-style-type: none"> - Infections - Réactions liées à la perfusion (forme IV de l'abatacept) - Réactions liées à l'injection (forme SC de l'abatacept)*
Risques potentiels	<ul style="list-style-type: none"> - Tumeurs malignes - Symptômes et troubles auto-immuns - Immunogénicité - Risques durant la grossesse - Leucoencéphalopathie multifocale progressive - Erreur lors de l'administration (forme SC de l'abatacept) - Infections associées à l'immunisation avec des vaccins vivants**
Informations manquantes	<ul style="list-style-type: none"> - Insuffisance rénale - Insuffisance hépatique - Interaction avec d'autres produits incluant les produits biologiques - Sujet âgé

* Précédemment en Risques Potentiels ; ** Précédemment dans les données manquantes (vaccination).

03.3 Modifications apportées au RCP

Depuis la dernière évaluation de la Commission de décembre 2013, le RCP d'ORENCIA a été modifié pour ajouter :

- ▶ la possibilité, dans la rubrique posologie, d'instaurer le traitement par ORENCIA SC sans dose de charge IV ;
 - ▶ l'information relative aux réactions à l'injection a été harmonisée avec celle de la voie IV ;
 - ▶ les résultats de l'étude versus adalimumab déjà examinée par la Commission ont été intégrés au RCP.
- Cf. annexe.

04 STRATEGIE THERAPEUTIQUE

L'objectif du traitement de la polyarthrite rhumatoïde est d'induire et de maintenir une rémission clinique et de limiter la progression de la dégradation articulaire donc le handicap ultérieur. La prise en charge a considérablement évolué au cours des dernières années du fait de l'utilisation de nouveaux traitements de fond notamment les biothérapies en association au méthotrexate. Le traitement de fond conventionnel de référence reste le méthotrexate. Compte tenu des phénomènes d'échappement thérapeutique ou d'intolérance, il est nécessaire de disposer de différents traitements de fond.

Parmi les biothérapies, on distingue :

- les anti-TNF tels que l'éтанercept (ENBREL), l'adalimumab (HUMIRA), l'infliximab (REMICADE), le certolizumab (CIMZIA), le golimumab (SIMPONI) qui sont proposés en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance aux traitements de fond conventionnels comprenant le méthotrexate. Ils peuvent aussi être employés en première intention (patients naïfs de MTX) dans certaines formes actives et sévères de polyarthrite rhumatoïde.
- les biothérapies ayant d'autres cibles que le TNF à savoir, l'abatacept (ORENCIA), le rituximab (MABTHERA) et le tocilizumab (ROACTEMRA).
L'abatacept et le tocilizumab ont l'AMM chez les patients en échec des traitements de fond conventionnels dont le MTX et aussi en cas d'échec d'au moins un anti-TNF. Le rituximab quant à lui n'a l'AMM qu'en cas d'échec à au moins un anti-TNF.
- l'anakinra, inhibiteur de l'interleukine 1 dont la place est limitée compte tenu d'une efficacité qui semble inférieure à celles des autres biothérapies.

Place d'ORENCIA SC dans la stratégie thérapeutique

ORENCIA (abatacept), selon son libellé d'AMM, peut être utilisé dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde au même stade de la stratégie que les anti-TNF c'est-à-dire chez les patients en échec à un traitement de fond classique dont le méthotrexate ou après échec d'au moins un anti-TNF.

La présentation en administration sous-cutanée d'ORENCIA est une option thérapeutique dans la prise en charge des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde nécessitant un traitement par biothérapie. Sa non-infériorité par rapport à la forme intraveineuse d'abatacept et à l'adalimumab (sous-cutané) a été démontrée. En l'absence de comparaison directe, sa place par rapport aux autres biothérapies disponibles (à l'exception de l'adalimumab) ne peut être précisée.

Le traitement par voie sous-cutanée doit être instauré par des spécialistes. Le traitement par **ORENCIA SC peut être instauré avec ou sans la dose de charge intraveineuse.**

Compte tenu du risque identifié rare mais grave de réactions systémiques à l'injection incluant des réactions anaphylactiques observées avec l'abatacept sous-cutané mais aussi avec les autres biothérapies, la Commission de la transparence considère que la 1^{ère} injection sous-cutanée de ce médicament devrait être réalisée dans une structure de soins adaptée.

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans l'indication de l'AMM et aux posologies de l'AMM.

ANNEXE – Modifications de RCP intervenues depuis le 4 décembre 2013

	RCP en vigueur le 4 décembre 2013	Modifications du RCP intervenues le 28 avril 2014 et 25 septembre 2014
4.2 <i>Posologie et mode d'administration</i>	<p>Le traitement doit être initié et surveillé par des médecins spécialistes expérimentés dans le diagnostic et le traitement de la polyarthrite rhumatoïde.</p> <p>En l'absence de réponse à l'abatacept dans les 6 mois, la poursuite du traitement doit être réévaluée (voir rubrique 5.1).</p> <p><u>Posologie</u></p> <p><u>Adultes</u> Le traitement doit être initié avec une dose de charge administrée par perfusion intraveineuse</p> <p>(pour la posologie de la dose de charge par voie intraveineuse, consulter la rubrique 4.2 d'ORENCIA 250 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion). Après cette dose de charge, la première injection sous-cutanée de 125 mg d'ORENCIA doit être administrée dans les 24 heures. Cette injection sera suivie par des injections sous-cutanées de 125 mg une fois par semaine.</p> <p>Les patients qui ne peuvent pas recevoir de perfusion peuvent initier les injections hebdomadaires sous-cutanées d'ORENCIA sans la dose de charge intraveineuse.</p> <p>[...]</p>	<p>Le traitement doit être initié et surveillé par des médecins spécialistes expérimentés dans le diagnostic et le traitement de la polyarthrite rhumatoïde.</p> <p>En l'absence de réponse à l'abatacept dans les 6 mois, la poursuite du traitement doit être réévaluée (voir rubrique 5.1).</p> <p><u>Posologie</u></p> <p><u>Adultes</u> ORENCIA SC peut être initié avec ou sans⁵ dose de charge administrée par perfusion intraveineuse (IV). ORENCIA SC doit être administré toutes les semaines par injection sous-cutanée, à la dose de 125 mg, quel que soit le poids (voir rubrique 5.1). Si une perfusion IV unique est administrée pour initier le traitement (dose de charge IV avant l'administration SC), la première injection de 125 mg d'abatacept SC doit être administrée dans les 24 heures suivant la perfusion IV, suivie par des injections hebdomadaires d'abatacept SC (pour la posologie de la dose de charge par voie intraveineuse, consulter la rubrique 4.2 d'ORENCIA 250 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion).</p> <p>[...]</p>
4.4 <i>Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</i>	<p>[...]</p> <p>Réactions allergiques</p> <p>Les réactions allergiques ont été peu fréquentes suite à l'administration intraveineuse d'abatacept lors des essais cliniques, au cours desquels il n'était pas requis que les patients soient prétraités afin de prévenir les réactions allergiques (voir rubrique 4.8). Des réactions anaphylactiques ou anaphylactoïdes peuvent survenir après la première perfusion et menacer le pronostic vital. Au cours de la surveillance post-commercialisation, un cas</p>	<p>[...]</p> <p>Réactions allergiques</p> <p>Les réactions allergiques ont été peu fréquentes suite à l'administration intraveineuse d'abatacept lors des essais cliniques, au cours desquels il n'était pas requis que les patients soient prétraités afin de prévenir les réactions allergiques (voir rubrique 4.8). Des réactions anaphylactiques ou anaphylactoïdes peuvent survenir après la première perfusion et menacer le pronostic vital. Au cours de la surveillance post-commercialisation, un cas d'anaphylaxie fatale a été</p>

⁵ cette modification découle des résultats de l'étude AMPLE

	<p>d'anaphylaxie fatale a été rapporté après la première perfusion d'ORENCIA. En cas de réaction allergique ou anaphylactique grave, le traitement par ORENCIA doit être immédiatement interrompu et un traitement approprié mis en œuvre. L'utilisation d'ORENCIA doit être définitivement arrêtée. [...]</p>	<p>rapporté après la première perfusion d'ORENCIA. En cas de réaction allergique ou anaphylactique grave, le traitement par ORENCIA IV ou SC doit être immédiatement interrompu et un traitement approprié mis en œuvre. L'utilisation d'ORENCIA doit être définitivement arrêtée (voir rubrique 4.8). [...]</p>												
<p>4.8 <i>Effets indésirables</i></p>	<p><u>Résumé du profil de sécurité</u> [...]</p> <p>Tableau 1: Effets indésirables</p> <table border="1" data-bbox="309 523 1144 1174"> <thead> <tr> <th>Infections et infestations</th> <th>Très fréquent</th> <th>Infections des voies respiratoires supérieures (dont trachéite et rhinopharyngite)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td>Fréquent</td> <td>Infections des voies respiratoires inférieures (dont bronchites), infections urinaires, infections par le virus de l'herpès (incluant herpès simplex, herpès labial et zona), rhinite, pneumonie, grippe</td> </tr> </tbody> </table>	Infections et infestations	Très fréquent	Infections des voies respiratoires supérieures (dont trachéite et rhinopharyngite)		Fréquent	Infections des voies respiratoires inférieures (dont bronchites), infections urinaires, infections par le virus de l'herpès (incluant herpès simplex, herpès labial et zona), rhinite, pneumonie, grippe	<p><u>Résumé du profil de sécurité</u> [...]</p> <p>Tableau 1: Effets indésirables</p> <table border="1" data-bbox="1153 523 1989 1174"> <thead> <tr> <th>Infections et infestations</th> <th>Très fréquent</th> <th>Infections des voies respiratoires supérieures (dont trachéite et rhinopharyngite)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td>Fréquent</td> <td>Infections des voies respiratoires inférieures (dont bronchites), infections urinaires, infections par le virus de l'herpès (incluant herpès simplex, herpès labial et zona), rhinite, pneumonie, grippe</td> </tr> </tbody> </table>	Infections et infestations	Très fréquent	Infections des voies respiratoires supérieures (dont trachéite et rhinopharyngite)		Fréquent	Infections des voies respiratoires inférieures (dont bronchites), infections urinaires, infections par le virus de l'herpès (incluant herpès simplex, herpès labial et zona), rhinite, pneumonie, grippe
Infections et infestations	Très fréquent	Infections des voies respiratoires supérieures (dont trachéite et rhinopharyngite)												
	Fréquent	Infections des voies respiratoires inférieures (dont bronchites), infections urinaires, infections par le virus de l'herpès (incluant herpès simplex, herpès labial et zona), rhinite, pneumonie, grippe												
Infections et infestations	Très fréquent	Infections des voies respiratoires supérieures (dont trachéite et rhinopharyngite)												
	Fréquent	Infections des voies respiratoires inférieures (dont bronchites), infections urinaires, infections par le virus de l'herpès (incluant herpès simplex, herpès labial et zona), rhinite, pneumonie, grippe												

	Peu fréquent	Infections dentaires, onychomycose, sepsis, infections musculosquelettiques, abcès cutané, pyélonéphrite, maladie pelvienne inflammatoire	Peu fréquent	Infections dentaires, onychomycose, sepsis, infections musculosquelettiques, abcès cutané, pyélonéphrite, maladie pelvienne inflammatoire
	Rare	Tuberculose, bactériémie, infections gastrointestinales	Rare	Tuberculose, bactériémie, infections gastrointestinales
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes)	Peu fréquent	Carcinome basocellulaire et épidermoïde, papillome cutané	Peu fréquent	Carcinome basocellulaire et épidermoïde, papillome cutané
	Rare	Lymphome, tumeur maligne du poumon	Rare	Lymphome, tumeur maligne du poumon
Affections hématologiques et du système lymphatique	Fréquent	Leucopénie	Fréquent	Leucopénie
	Peu fréquent	Thrombocytopénie	Peu fréquent	Thrombocytopénie
Affections du système immunitaire	Peu fréquent	Hypersensibilité	Peu fréquent	Hypersensibilité
Affections psychiatriques	Peu fréquent	Dépression, anxiété, trouble du sommeil (incluant insomnie)	Peu fréquent	Dépression, anxiété, trouble du sommeil (incluant insomnie)

	Affections du système nerveux	Fréquent	Céphalées, sensations vertigineuses, paresthésies	Affections du système nerveux	Fréquent	Céphalées, sensations vertigineuses, paresthésies
		Peu fréquent	Migraine		Peu fréquent	Migraine
	Affections oculaires	Fréquent	Conjonctivite	Affections oculaires	Fréquent	Conjonctivite
		Peu fréquent	Sécheresse oculaire, baisse de l'acuité visuelle		Peu fréquent	Sécheresse oculaire, baisse de l'acuité visuelle
	Affections de l'oreille et du labyrinthe	Peu fréquent	Vertiges	Affections de l'oreille et du labyrinthe	Peu fréquent	Vertiges
	Affections cardiaques	Peu fréquent	Palpitations, tachycardie, bradycardie	Affections cardiaques	Peu fréquent	Palpitations, tachycardie, bradycardie
Affections vasculaires	Fréquent	Hypertension, flush, augmentation de la pression artérielle	Affections vasculaires	Fréquent	Hypertension, flush, augmentation de la pression artérielle	
	Peu fréquent	Hypotension, bouffées de chaleur, vasculite, diminution de la pression artérielle		Peu fréquent	Hypotension, bouffées de chaleur, vasculite, diminution de la pression artérielle	
Affections respiratoires,	Fréquent	Toux	Affections respiratoires,	Fréquent	Toux	

	thoraciques et médiastinales	Peu fréquent	Bronchospasmes, respiration sifflante, dyspnées	thoraciques et médiastinales	Peu fréquent	Bronchospasmes, respiration sifflante, dyspnées
		Rare	Sensation de gorge serrée		Rare	Sensation de gorge serrée
	Affections gastro-intestinales	Fréquent	Douleur abdominale, diarrhées, nausées, dyspepsie, ulcération buccale, stomatite aphteuse, vomissements	Affections gastro-intestinales	Fréquent	Douleur abdominale, diarrhées, nausées, dyspepsie, ulcération buccale, stomatite aphteuse, vomissements
		Peu fréquent	Gastrite		Peu fréquent	Gastrite
	Affections hépatobiliaires	Fréquent	Anomalie des tests hépatiques (incluant l'augmentation des transaminases)	Affections hépatobiliaires	Fréquent	Anomalie des tests hépatiques (incluant l'augmentation des transaminases)
	Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent	Rash (dont dermatite), alopecie, prurit	Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent	Rash (dont dermatite), alopecie, prurit
		Peu fréquent	Susceptibilité accrue aux ecchymoses, sécheresse cutanée, urticaire, psoriasis, érythème, hyperhidrose		Peu fréquent	Susceptibilité accrue aux ecchymoses, sécheresse cutanée, urticaire, psoriasis, érythème, hyperhidrose

	<p>Affections musculo- squelettiques et systémiques</p> <p>Fréquent</p> <p>Peu fréquent</p> <p>Douleurs extrémités</p> <p>Arthralgie</p>	<p>Affections musculo- squelettiques et systémiques</p> <p>Fréquent</p> <p>Peu fréquent</p> <p>Douleurs extrémités</p> <p>Arthralgie</p>
	<p>Affection des organes de reproduction et du sein</p> <p>Peu fréquent</p> <p>Aménorrhée, ménorragie</p>	<p>Affection des organes de reproduction et du sein</p> <p>Peu fréquent</p> <p>Aménorrhée, ménorragie</p>
	<p>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</p> <p>Fréquent</p> <p>Peu fréquent</p> <p>Fatigue, réactions d'injection</p> <p>asthénie, au site</p> <p>Etat grippal, prise de poids</p>	<p>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</p> <p>Fréquent</p> <p>Peu fréquent</p> <p>Fatigue, réactions locales au site d'injection, réactions systémiques liées à l'injection*</p> <p>Etat grippal, prise de poids</p>
<p>[...]</p> <p><i>Réactions au site d'injection chez les patients adultes traités par l'abatacept par voie sous-cutanée</i></p> <p>L'Etude SC-I a comparé la tolérance de l'abatacept, y compris les réactions au site d'injection suivant l'administration sous-cutanée ou intraveineuse. La fréquence globale des réactions au site d'injection était de 2,6% (19/736) et de 2,5% (18/721) dans le groupe abatacept sous-cutané et dans le groupe placebo sous-cutané (abatacept intraveineux) respectivement. Toutes les réactions au site d'injection ont été décrites comme légères à modérées (hématome, prurit ou érythème), et n'ont généralement pas nécessité l'arrêt du traitement.</p> <p><i>Information sur le profil de sécurité lié à la classe pharmacologique</i></p> <p>L'abatacept est le premier modulateur sélectif de la co-stimulation des lymphocytes T. Le profil de sécurité de l'abatacept a été comparé à celui de l'infliximab dans un essai clinique: ces informations sont résumées dans la rubrique 5.1.</p>		<p>*(e.g. prurit, sensation de gorge serrée, dyspnée)</p> <p>[...]</p> <p><i>Réactions à l'injection chez les patients adultes traités par l'abatacept par voie sous-cutanée</i></p> <p>L'Etude SC I a comparé la tolérance de l'abatacept, y compris les réactions au site d'injection suivant l'administration sous-cutanée ou intraveineuse. La fréquence globale des réactions au site d'injection était de 2,6% (19/736) et de 2,5% (18/721) dans le groupe abatacept sous-cutané et dans le groupe placebo sous-cutané (abatacept intraveineux) respectivement. Toutes les réactions au site d'injection ont été décrites comme légères à modérées (hématome, prurit ou érythème), et n'ont généralement pas nécessité l'arrêt du traitement. Des observations de réactions systémiques liées à l'injection (e.g. prurit, sensation de gorge serrée, dyspnée) ont été rapportées depuis la commercialisation d'ORENCIA SC, suite à son utilisation.</p> <p><i>Information sur le profil de sécurité lié à la classe pharmacologique</i></p> <p>L'abatacept est le premier modulateur sélectif de la co-stimulation des lymphocytes T. Le profil de sécurité de l'abatacept a été comparé à celui de l'infliximab dans un essai clinique: ces informations sont résumées dans la rubrique 5.1.</p>

		<p><u>Déclaration des effets indésirables suspectés</u></p> <p>La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir <u>Annexe V*</u>.</p>
<p>5.1 Propriétés pharmacodynamiques</p>	<p>[...]</p> <p><u>Efficacité clinique et profil de sécurité chez les adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde</u></p> <p>[...]</p> <p>[...]</p> <p>Dans les études I, II, III, IV, V, VI et SC-I, respectivement 339, 638, 389, 1 441, 431, 509 et 1 371 patients adultes ont été évalués.</p>	<p>[...]</p> <p><u>Efficacité clinique et profil de sécurité chez les adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde</u></p> <p>[...]</p> <p>L'étude SC-II a évalué l'efficacité relative et le profil de sécurité de l'abatacept et de l'adalimumab, chacun administré par voie sous-cutanée, sans dose de charge IV et en association au MTX, chez des patients présentant une PR active modérée à sévère, ayant une réponse inadéquate à un traitement antérieur par MTX.</p> <p>[...]</p> <p>Dans les études I, II, III, IV, V, VI, SC-I et SC-II, respectivement 339, 638, 389, 1 441, 431, 509, 1 371 et 646 patients adultes ont été évalués.</p> <p>[...]</p> <p><i>Etude SC-II: abatacept versus adalimumab</i></p> <p>Un essai randomisé de non infériorité, en simple aveugle (pour l'investigateur), a été conduit afin d'évaluer le profil de sécurité et l'efficacité de l'abatacept en administration sous-cutanée hebdomadaire sans dose de charge IV, versus l'adalimumab en administration sous-cutanée toutes les deux semaines, chacun en association au MTX, chez des patients présentant une réponse inadéquate au MTX (Etude SC-II). Le critère principal montrait une non-infériorité (marge prédéfinie de 12%) pour la réponse ACR 20 après 12 mois de traitement, 64,8% (206/318) dans le groupe abatacept SC et 63,4% (208/328) dans le groupe adalimumab SC. La différence entre les traitements était de 1,8% [intervalle de confiance (IC) à 95%: -5,6, 9,2], avec des réponses comparables durant la période de 24 mois. Les valeurs respectives de l'ACR 20 à 24 mois étaient de 59,7% (190/318) dans le groupe abatacept SC, et de 60,1% (197/328) dans le groupe adalimumab SC. Les valeurs respectives pour l'ACR 50 et l'ACR 70 à</p>

	<p>Réponse radiologique [...]</p>	<p>12 mois et à 24 mois étaient cohérentes et similaires pour l'abatacept et l'adalimumab. La variation moyenne ajustée (erreur standard; ES) du DAS28-CRP par rapport à la valeur initiale était de -2,35 (ES 0,08) [IC à 95%: -2,51, -2,19], et -2,33 (ES 0,08) [IC à 95%: -2,50, -2,17] à 24 mois dans le groupe abatacept et dans le groupe adalimumab, respectivement, avec des variations similaires au cours du temps. A 24 mois, 50,6% (127/251) [IC à 95%: 44,4, 56,8] des patients du groupe abatacept et 53,3% (130/244) [IC à 95%: 47,0, 59,5] des patients du groupe adalimumab ont atteint un DAS 28 < 2,6. L'amélioration par rapport à la valeur initiale, mesurée par le HAQ-DI au cours du temps et à 24 mois, était également similaire entre les groupes abatacept SC et adalimumab SC. L'évaluation du profil de sécurité et des atteintes structurales a été menée à un an et à deux ans. Concernant les événements indésirables, le profil de sécurité général était similaire entre les deux groupes au cours des 24 mois. Après 24 mois, des effets indésirables ont été rapportés chez 41,5% (132/318) et 50% (164/328) des patients traités par l'abatacept et par l'adalimumab. Des effets indésirables graves ont été rapportés chez 3,5% (11/318) et 6,1% (20/328) des patients de chaque groupe respectif. A 24 mois, 20,8% (66/318) des patients sous abatacept et 25,3% (83/328) des patients sous adalimumab avaient arrêté le traitement.</p> <p>Dans l'étude SC-II, des infections graves ont été rapportées chez 3,8% (12/318) des patients traités par abatacept SC une fois par semaine, aucune n'ayant mené à l'arrêt du traitement, et chez 5,8% (19/328) des patients traités par adalimumab SC toutes les deux semaines, ayant mené à 9 arrêts de traitement au cours des 24 mois.</p> <p>La fréquence des réactions locales au site d'injection était de 3,8% (12/318) et 9,1% (30/328) à 12 mois (p=0,006), et de 4,1% (13/318) et 10,4% (34/328) à 24 mois pour abatacept SC et adalimumab SC, respectivement. Au cours des 2 années de l'étude, des troubles auto-immuns de sévérité légère à modérée ont été rapportés chez 3,8% (12/318) et 1,5% (5/328) des patients traités par abatacept SC et adalimumab SC, respectivement (par exemple psoriasis, phénomène de Reynaud, érythème noueux).</p> <p>[...]</p> <p>Réponse radiologique [...]</p> <p>Dans l'étude SC-II, les dommages structuraux articulaires ont été évalués radiologiquement et exprimés sous forme de l'évolution par rapport à la valeur initiale du score total de Sharp modifié par van der Heijde (STS) et ses composantes. Une inhibition similaire a été observée dans les deux groupes de traitement jusqu'à 24 mois (STSm (moyenne ± écart type [ET]) = 0,89 ± 4,13 vs 1,13 ± 8,66), score d'érosion (0,41 ± 2,57 vs 0,41 ± 5,04), et</p>
--	---------------------------------------	--

		score de pincement articulaire ($0,48 \pm 2,18$ vs $0,72 \pm 3,81$) dans les groupes abatacept (n=257) et adalimumab (N=260), respectivement.
--	--	---