Produktresumé (SPC): *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

1 LÄKEMEDLETS NAMN

ORENCIA 50 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta
ORENCIA 87,5 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta
ORENCIA 125 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

ORENCIA 50 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta

Varje förfylld spruta innehåller 50 mg abatacept i 0,4 ml lösning.

ORENCIA 87,5 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta

Varje förfylld spruta innehåller 87,5 mg abatacept i 0,7 ml lösning.

ORENCIA 125 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta

Varje förfylld spruta innehåller 125 mg abatacept i en ml lösning.

Abatacept är ett fusionsprotein producerat genom rekombinant DNA-teknik i ovarialceller från kinesisk hamster.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning (injektion).

Lösningen är klar, färglös till svagt gul med ett pH-värde mellan 6,8 till 7,4.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Reumatoid artrit

ORENCIA i kombination med metotrexat är indicerad för:

- behandling av måttlig till svår aktiv reumatoid artrit (RA) hos vuxna patienter som svarat otillräckligt på tidigare behandling med en eller flera sjukdomsmodifierande antireumatiska läkemedel (DMARDs), inklusive metotrexat (MTX) eller en tumörnekrosfaktor (TNF)-alfahämmare.
- behandling av högaktiv och progressiv sjukdom hos vuxna patienter med reumatoid artrit som inte tidigare behandlats med metotrexat.

Vid kombinationsbehandling med abatacept och metotrexat har reduktion av progressiv leddestruktion och förbättring av fysisk funktion påvisats.

Psoriasisartrit

ORENCIA, ensamt eller i kombination med metotrexat (MTX), är indicerad för behandling av aktiv psoriasisartrit (PsA) hos vuxna

patienter när svaret på tidigare DMARD-behandling inklusive MTX har varit otillräckligt och för vilka ytterligare systemisk behandling för psoriatiska hudskador inte krävs.

Polyartikulär juvenil idiopatisk artrit

ORENCIA i kombination med metotrexat är indicerad för behandling av måttlig till svår aktiv polyartikulär juvenil idiopatisk artrit (pJIA) hos pediatriska patienter från 2 års ålder och uppåt som svarat otillräckligt på tidigare DMARD behandling.

ORENCIA kan ges som monoterapi vid intolerans mot metotrexat eller när behandling med metotrexat är olämplig.

4.2 Dosering och administreringssätt

Behandlingen ska initieras och övervakas av specialistläkare med erfarenhet av att diagnostisera och behandla reumatoid artrit.

Om terapeutiskt svar på abataceptbehandlingen uteblivit efter 6 månader, ska fortsatt behandling övervägas på nytt (se avsnitt 5.1).

Dosering

Reumatoid artrit

Vuxna
Subkutant (s.c.) ORENCIA kan inledas med eller utan en intravenös (i.v.) bolusdos. Subkutant ORENCIA ska ges varje vecka som en subkutan injektion med en dos på 125 mg abatacept oberoende av vikt (se avsnitt 5.1). Om en intravenös infusion ges för att påbörja

behandlingen (intravenös bolusdos innan subkutan administrering), ska den första subkutana injektionen på 125 mg ges inom ett dygn efter avslutad infusion. Därefter ges subkutana injektioner på 125 mg en gång per vecka (för dosering av den intravenösa bolusdos en, se avsnitt 4.2 för ORENCIA 250 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning).

Patienter som byter från intravenös behandling med abatacept till subkutan administrering ska administrera den första subkutana dos en istället för nästa planerade intravenösa dos.

Ingen dosjustering är nödvändig vid kombinationsbehandling med andra sjukdomsmodifierande antireumatiska medel (DMARDs), kortikosteroider, salicylater, icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID-preparat) eller analgetika.

Psoriasisartrit

Vuxna
ORENCIA ska ges varje vecka som en subkutan (s.c.) injektion med en dos på 125 mg utan behov av en intravenös (i.v.) bolusdos.

Patienter som byter från ORENCIA intravenös behandling till subkutan administrering ska administrera den första subkutana dos en i stället för nästa planerade intravenösa dos.

Pediatrisk population

Polyartikulär juvenil idiopatisk artrit

Den rekommenderade veckodosen av ORENCIA injektionsvätska, lösning i förfylld spruta för patienter i åldrarna 2 till 17 år med polyartikulär juvenil idiopatisk artrit bör initieras utan en intravenös bolusdos och administreras enligt den viktbaserade doseringen i tabellen nedan:

Tabell 1: Veckodos av Orencia	
Patientens kroppsvikt	**Dos**
10 kg till mindre än 25 kg	50 mg
25 kg till mindre än 50 kg	87,5 mg
50 kg eller mer	125 mg

Patienter som byter från intravenös abataceptbehandling till subkutan administrering ska administrera den första subkutana dos en istället för nästa planerade intravenösa dos.

ORENCIA pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning för intravenös administrering är tillgänglig för pediatriska patienter i åldrarna 6 år och äldre för behandling av pJIA (se produktresumé för ORENCIA pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning).

Missad dos

Om en patient missar en injektion av abatacept och det är inom tre dagar efter planerat datum, ska han/hon instrueras att ta den missade dosen omedelbart och sedan fortsätta enligt det ursprungliga veckoschemat. Om det gått mer än tre dagar sedan dosen missades, ska patienten instrueras att ta nästa dos baserat på en medicinsk bedömning (patientens tillstånd, sjukdomsaktivitet, etc).

Särskilda populationer

Äldre patienter
Ingen dosjustering är nödvändig (se avsnitt 4.4).

Nedsatt njur- och leverfunktion
Studier med ORENCIA på dessa patientpopulationer har ej genomförts. Dosrekommendation kan inte ges.

Pediatrisk population
Säkerhet och effekt för ORENCIA för barn under 2 år har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.
Det finns ingen relevant användning av ORENCIA hos barn under två år.

Administreringssätt

För subkutan användning.
ORENCIA är avsedd att användas under vägledning av sjukvårdspersonal. Efter tillräcklig träning på subkutan injektionsteknik kan patienten eller vårdgivare injicera ORENCIA, om läkare/sjukvårdspersonal anser att detta är lämpligt.
Det totala innehållet i den förfyllda sprutan ska enbart administreras som en subkutan injektion. Injektionsstället bör varieras och injektioner ska aldrig ges i områden där huden är öm, blå, röd eller hård.
Utförliga instruktioner om förberedelser och administering av ORENCIA i förfylld spruta finns i bipacksedeln och "Viktiga användarinstruktioner".

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Allvarliga okontrollerade infektioner, som sepsis och opportunistiska infektioner (se avsnitt 4.4).

4.4 Varningar och försiktighet

Kombination med TNF-hämmare

Det finns begränsad erfarenhet av användning av abatacept i kombination med TNF-hämmare (se avsnitt 5.1). I placebokontrollerade kliniska prövningar upplevde patienter som behandlades med TNF-hämmare kombinerat med abatacept en ökning av antalet totala infektioner och allvarliga infektioner jämfört med patienter som behandlades med TNF-hämmare och placebo (se avsnitt 4.5). Abatacept rekommenderas inte för användning i kombination med TNF-hämmare.

Vid övergång från behandling med TNF-hämmare till behandling med ORENCIA bör patienter övervakas med avseende på tecken på infektion (se avsnitt 5.1, studie VII).

Allergiska reaktioner

Allergiska reaktioner rapporterades som en ovanligt förekommande biverkan vid administrering av abatacept vid kliniska prövningar där ingen premedicinering krävdes för att förhindra allergiska reaktioner (se avsnitt 4.8). Anafylaxi eller anafylaktiska reaktioner kan inträffa efter den första infusionen och kan vara livshotande. Efter introduktionen på marknaden, har ett fall av anafylaxi med dödlig utgång rapporterats efter den första infusionen av ORENCIA. Vid en allvarlig allergisk eller anafylaktisk reaktion bör behandlingen med intravenös eller subkutan ORENCIA genast

avbrytas och adekvat behandling sättas in, och användningen av ORENCIA ska avslutas permanent (se avsnitt 4.8).

Effekter på immunsystemet

Läkemedel som påverkar immunsystemet, inklusive ORENCIA, kan påverka kroppens försvar mot infektion och malignitet samt påverka vaccinationsrespons.

Samtidig administrering av ORENCIA med biologiska immunsuppressiva eller immunmodulerande medel kan förstärka abatacepts effekt på immunsystemet (se avsnitt 4.5).

Infektioner
Allvarliga infektioner, inkluderande sepsis och lunginflammation, har rapporterats vid användning av abatacept (se avsnitt 4.8). Vissa av dessa infektioner har haft dödlig utgång. Många av de allvarliga infektionerna har inträffat hos patienter som fick samtidig immunsuppressiv behandling, vilket i tillägg till deras underliggande sjukdom kan göra dem mer infektionsbenägna. Behandling med ORENCIA bör inte påbörjas hos patienter med aktiv infektion innan infektionen är under kontroll. Läkare ska iaktta försiktighet när ORENCIA övervägs att användas till patienter med anamnes på recidiverande infektioner eller bakomliggande tillstånd som kan göra patienterna mer infektionsbenägna. Patienter som utvecklar en ny infektion under pågående behandling med ORENCIA bör övervakas noggrant. Administrering av ORENCIA bör avbrytas om en patient utvecklar en allvarlig infektion.

Ingen ökning av tuberkulos observerades i de pivotala placebokontrollerade studierna, dock screenades samtliga ORENCIA-patienter för tuberkulos. Säkerheten för ORENCIA hos individer med latent tuberkulos är okänd. Tuberkulos har rapporterats hos patienter som behandlats med ORENCIA (se avsnitt 4.8). Patienter bör undersökas för latent tuberkulos innan behandling med ORENCIA påbörjas. Tillgängliga medicinska riktlinjer bör också följas.

Antireumatiska behandlingar har förknippats med reaktivering av hepatit B. Därför bör patienter undersökas för viral hepatit i enlighet med gällande riktlinjer innan behandling med ORENCIA påbörjas.

Behandling med immunsuppressiva medel, såsom ORENCIA, kan förknippas med progressiv multifokal leukoencefalopati (PML). Om neurologiska symtom som tyder på PML ses vid behandling med ORENCIA, ska behandlingen med ORENCIA avbrytas och lämpliga diagnostiska metoder tillämpas.

Malignitet
I de placebokontrollerade kliniska prövningarna var malignitetsfrekvensen hos patienter som behandlats med abatacept och placebo 1,2% respektive 0,9% (se avsnitt 4.8). Patienter med kända maligniteter inkluderades inte i dessa kliniska prövningar. Vid studier av karcinogenicitet hos möss noterades en ökning av lymfom och brösttumörer. Den kliniska betydelsen av denna observation är inte känd (se avsnitt 5.3). Den eventuella roll abatacept spelar för uppkomsten av maligniteter, inklusive lymfom, hos människor är okänd. Icke-melanom hudcancer har rapporterats hos patienter som behandlas med ORENCIA (se avsnitt 4.8).

Regelbunden undersökning av huden rekommenderas för alla patienter, särskilt patienter med riskfaktorer för hudcancer.

Vaccinationer
Patienter som behandlas med ORENCIA kan vaccinera sig samtidigt med undantag för levande vaccin. Levande vaccin bör inte ges samtidigt med abatacept och inte heller inom 3 månader från det att behandling med ORENCIA upphört. Läkemedel som påverkar immunsystemet, inklusive abatacept, kan dämpa effekten av vissa immuniseringar (se avsnitt 4.5).

Äldre patienter

Totalt 404 patienter, 65 år eller äldre, varav 67 patienter var 75 år eller äldre, behandlades intravenöst med abatacept i placebokontrollerade kliniska prövningar. Totalt 270 patienter, 65 år eller äldre varav 46 patienter var 75 år eller äldre, behandlades subkutant med abatacept i kontrollerade kliniska prövningar. Frekvenserna av allvarliga infektioner och maligniteter var, i relation till placebo, högre hos patienter äldre än 65 år som behandlades intravenöst med abatacept än hos de under 65 år. På samma sätt var frekvenserna av allvarliga infektioner och maligniteter hos patienter över 65 år, som behandlades subkutant med abatacept, högre än hos dem som var under 65 år. Med anledning av den generellt sett högre incidensen av infektioner och maligniteter hos äldre bör försiktighet iakttas vid behandling av äldre patienter (se avsnitt 4.8).

Autoimmuna processer

Teoretiskt skulle behandling med abatacept kunna öka risken för autoimmuna processer hos vuxna, till exempel försämring av multipel skleros. I de placebokontrollerade kliniska prövningarna orsakade abataceptbehandling inte någon ökad produktion av autoantikroppar, som till exempel anti-nukleära- och anti-dsDNA-antikroppar jämfört med placebobehandling (se avsnitten 4.8 och 5.3).

Patienter på kontrollerad saltdiet

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per förfylld spruta, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

Spårbarhet
För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningssatsnummer dokumenteras.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Kombination med TNF-hämmare

Det finns begränsade erfarenheter av användning av abatacept i kombination med TNF-hämmare (se avsnitt 5.1). Även om TNF -hämmare inte påverkade clearance av abatacept i placebokontrollerade kliniska prövningar så uppvisade patienter som fick kombinationsbehandling med abatacept och TNF -hämmare fler och allvarligare infektioner än hos de patienter som endast behandlades med TNF-hämmare. Följaktligen rekommenderas inte samtidig behandling med abatacept och TNF -hämmare.

Kombination med andra läkemedel

Populationsfarmakokinetiska analyser visade ingen effekt på abatacept-clearance vid samtidig administrering av metotrexat, NSAID-preparat och kortikosteroider (se avsnitt 5.2).
Inga väsentliga säkerhetsproblem uppvisades vid samtidig användning av abatacept och sulfasalazin, hydroxyklorokin eller leflunomid.

Kombinationer med andra läkemedel som påverkar immunsystemet och med vaccinationer

Samtidig behandling med abatacept tillsammans med biologiska immunsuppressiva eller immunmodulerande medel skulle kunna förstärka abatacepts effekter på immunsystemet. Tillräckliga data saknas för att utvärdera säkerhet och effekt av abatacept i kombination med anakinra eller rituximab (se avsnitt 4.4).

Vaccinationer
Levande vacciner ska inte ges samtidigt som abatacept eller inom 3 månader efter avslutad behandling. Det finns inga data tillgänliga angående sekundär smittoöverföring från personer som vaccinerats med levande vaccin till patienter som får abatacept. Läkemedel som påverkar immunsystemet, inklusive abatacept, kan dämpa effekten av vissa vaccinationer (se avsnitt 4.4 och 4.6).

Explorativa studier för att utvärdera effekten av abatacept på antikroppssvar vid vaccination hos friska frivilliga såväl som antikroppssvaret mot influensa- och pneumokockvaccin hos patienter med reumatoid artrit, tydde på att abatacept kan dämpa effektiviteten av immunsvaret, men inte signifikant hämma

förmågan att utveckla ett kliniskt signifikant eller positivt immunsvar.

Abatacept utvärderades i en öppen studie med patienter med reumatoid artrit som fick 23-valent pneumokockvaccin. Efter pneumokockvaccination, kunde 62 av 112 abatacept-behandlade patienter utveckla ett adekvat immunsvar på minst en 2-faldig ökning i antikroppstiter mot pneumokockpolysackaridvaccin.

Abatacept utvärderades också i en öppen studie med patienter med reumatoid artrit vilka fick trivalent virusavaccin mot säsongsinfluensa. Efter influensavaccination, kunde 73 av 119 abatacept-behandlade patienter utan protektiva antikroppsnivåer i utgångsvärde utveckla ett adekvat antikroppssvar på minst en 4-faldig ökning av antikroppstiter mot trivalent influensavaccin.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet och kvinnor i fertil ålder

Adekvata data från behandling av gravida kvinnor med abatacept saknas. Inga oönskade effekter påvisades i prekliniska embryofetala studier med doser på upp till 29 gånger den humana dosen på 10 mg/kg baserat på AUC. I en pre- och postnatal studie observerades begränsade förändringar i immunfunktion hos råttor vid en 11 gånger högre dos än en human dos på 10 mg/kg baserat på AUC (se avsnitt 5.3). ORENCIA ska användas under graviditet endast då tillståndet innebär att det är absolut nödvändigt att kvinnan behandlas med abatacept. Fertila kvinnor ska använda effektiv preventivmetod under behandling och upp till 14 veckor efter administrering av sista abataceptdosen.

Abatacept kan passera placentan till serum hos spädbarn födda av kvinnor som behandlats med abatacept under graviditeten. Följaktligen kan dessa spädbarn ha en ökad risk för infektioner. Säkerheten att administrera levande vacciner till spädbarn som exponerats för abatacept i livmodern är okänd. Administrering av levande vacciner till spädbarn som exponerats för abatacept *in utero* rekommenderas inte under 14 veckor
efter moderns sista exponering för abatacept under graviditet.

Amning

Abatacept har påvisats i råttmjölk.
Det är okänt om abatacept utsöndras i human bröstmjölk.
En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas.
Amning ska avbrytas under behandling med ORENCIA och upp till 14 veckor efter administrering av behandlingens sista abataceptdos.

Fertilitet

Den eventuella effekten av abatacept på mänsklig fertilitet har inte studerats i formella studier. Hos råtta hade abatacept inga oönskade effekter på manlig eller kvinnlig fertilitet (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Abatacept förväntas inte ha någon eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner, vilket baseras på dess verkningsmekanism. Emellertid har yrsel och minskad synskärpa rapporterats som vanliga respektive mindre vanliga biverkningar hos patienter som behandlats med ORENCIA, därför

ska patienter som upplever sådana symptom undvika att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen vid reumatoid artrit

Abatacept har studerats hos patienter med aktiv reumatoid artrit i placebokontrollerade kliniska prövningar (2 653 patienter med abatacept, 1 485 med placebo).
I placebokontrollerade kliniska prövningar med abatacept rapporterades biverkningar hos 49,4% av de abataceptbehandlade patienterna och hos 45,8% av de placebobehandlade patienterna. De mest frekventa biverkningarna (≥ 5%) bland abataceptbehandlade patienter var huvudvärk, illamående och övre luftvägsinfektioner (inklusive sinuit). Andelen patienter som avbröt behandlingen på grund av biverkningar var 3,0% för abataceptbehandlade patienter och 2,0% för placebobehandlade patienter.

Biverkningstabell

I tabell 2 listas biverkningar, som har observerats i kliniska studier och efter introduktionen på marknaden, enligt organsystem och frekvens i följande kategorier: mycket vanlig (≥ 1/10); vanlig (≥ 1/100, < 1/10); mindre vanlig (≥1/1 000, < 1/100); sällsynt (≥ 1/10 000, < 1/1 000); mycket sällsynt (< 1/10 000). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 2:	**Biverkningar**	
	Mycket vanliga	

Infektioner och infestationer		Övre luftvägsinfektion (inklusive trakeit, nasofaryngit och sinuit)
	Vanliga	Nedre luftvägsinfektion (inklusive bronkit), urinvägsinfektion, herpesinfektioner (inklusive herpes simplex, oral herpes och herpes zoster), lunginflammation, influensa
	Mindre vanliga	Tandinfektion, onykomykos, herpes zoster, sepsis, muskuloskeletala infektioner, hudböld, pyelonefrit, rinit, öroninfektion
	Sällsynta	Tuberkulos, bakteriemi, gastrointestinal infektion, bäckeninflammation
Benigna, maligna och ospecificerade neoplasier (inkl. cystor och polyper)	Mindre vanliga	Basalcellscancer, hudpapillom
	Sällsynta	Lymfom, malignt lungneoplasm, skivepitelcancer
Blodet och lymfsystemet	Mindre vanliga	Trombocytopeni, leukopeni
Immunsystemet	Mindre vanliga	Överkänslighet
Psykiska störningar	Mindre vanliga	

		Depression, ångest, sömnstörning (inklusive insomnia)
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga	Huvudvärk, ostadighetskänsla
	Mindre vanliga	Migrän, parestesi
Ögon	Mindre vanliga	Konjunktivit, torra ögon, minskad synskärpa
Öron och balansorgan	Mindre vanliga	Yrsel
Hjärtat	Mindre vanliga	Hjärtklappning, takykardi, bradykardi
Blodkärl	Vanliga	Hypertoni, blodtrycksökning
	Mindre vanliga	Hypotoni, blodvallningar, flush (ansiktsrodnad), vaskulit, blodtryckssänkning
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	Vanliga	Hosta
	Mindre vanliga	Förvärrad kronisk obstruktiv lungsjukdom, bronkospasm, pipande andning, dyspné, trånghetskänsla i halsen
Magtarmkanalen	Vanliga	

		Buksmärtor, diarré, illamående, dyspepsi, munsår, aftös stomatit, kräkningar
	Mindre vanliga	Gastrit
Lever och gallvägar	Vanliga	Avvikande leverfunktionstest (inklusive transaminasstegring)
Hud och subkutan vävnad	Vanliga	Utslag (inklusive dermatit)
	Mindre vanliga	Ökad benägenhet för blåmärken, torr hud, alopeci, klåda, urtikaria, psoriasis, acne, erytem, hyperhidros
Muskeloskeletala systemet och bindväv	Mindre vanliga	Artralgi, smärta i extremitet
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Mindre vanliga	Amenorré, menorragi
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Vanliga	Trötthet, asteni, lokala reaktioner vid injektionsstället, systemiska injektionsreaktioner*
	Mindre vanliga	Influensaliknande sjukdom, viktökning

*(t ex klåda, trånghet i svalget, dyspné)

Beskrivning av utvalda biverkningar

Infektioner
I de placebokontrollerade kliniska prövningarna med abatacept rapporterades infektioner som möjligen hade samband med behandlingen hos 22,7% av de abataceptbehandlade patienterna och hos 20,5% av de placebobehandlade patienterna.

Allvarliga infektioner som möjligen hade samband med behandlingen rapporterades hos 1,5% av de patienter som behandlades med abatacept och hos 1,1% av de placebobehandlade patienterna. Typen av allvarliga infektioner var liknande mellan abatacept- och placebobehandlingsgrupperna (se avsnitt 4.4).

Incidensvärdena (95% CI) för allvarliga infektioner var 3,0 (2,3, 3,8) per 100 patientår för abataceptbehandlade patienter och 2,3 (1,5, 3,3) per 100 patientår för placebobehandlade patienter i de dubbelblinda studierna.

Under den kumulativa perioden i kliniska prövningar hos 7 044 patienter som behandlades med abatacept, med 20 510 patientårs exponering, var incidensen av allvarliga infektioner 2,4 per 100 patientår. Den årliga incidensen förblev stabil.

Maligniteter
I placebokontrollerade kliniska prövningar, rapporterades maligniteter hos 1,2 % (31/2 653) abataceptbehandlade patienter samt hos 0,9% (14/1 485) av placebobehandlade patienter. Incidensvärdena för maligniteter var 1,3 (0,9, 1,9) per 100 patientår för abataceptbehandlade patienter och 1,1 (0,6, 1,9) per 100 patientår för placebobehandlade patienter.

Under den kumulativa perioden hos 7 044 abaceptbehandlade med 21 011 patientårs exponering (av vilka fler än 1 000 behandlades med abatacept i över 5 år), var incidensen av malignitet 1,2 (1,1,1,4) per 100 patientår. De årliga incidenserna förblev stabila.

Den vanligast rapporterade maligniteten i de placebokontrollerade kliniska prövningarna var icke-melanom hudcancer 0,6 (0,3, 1,0) per 100 patientår för abataceptbehandlade patienter, 0,4 (0,1, 0,9) per 100 patientår för placebobehandlade patienter och 0,5 (0,4, 0,6) per 100 patientår under den kumulativa perioden.

I de placebokontrollerade kliniska prövningarna var lungcancer den mest frekventa formen av organcancer 0,17 (0,05, 0,43) per 100 patientår för abataceptbehandlade patienter, 0 för placebobehandlade patienter och 0,12 (0,08, 0,17) per 100 patientår i den kumulativa perioden. Lymfom var den vanligaste hematologiska maligniteten 0,04 (0, 0,24) per 100 patientår för abataceptbehandlade patienter och 0 för placebobehandlade patienter och 0,06 (0,03, 0,1) per 100 patientår) i den kumulativa perioden.

Biverkningar hos patienter med kronisk obstruktiv lungsjukdom (KOL)
Studie IV omfattade 37 patienter med KOL som behandlades intravenöst med abatacept och 17 som behandlades med placebo. De KOL-patienter som behandlades med abatacept upplevde oftare biverkningar än de som behandlades med placebo (51,4% respektive 47,1%). Respiratoriska åkommor förekom oftare hos abataceptbehandlade patienter än hos placebobehandlade patienter (10,8% respektive 5,9%). Dessa inkluderade exacerbation

av KOL och dyspné. En större procentandel av abatacept- jämfört med placebobehandlade patienter med KOL utvecklade allvarliga biverkningar (5,4% respektive 0%), inklusive exacerbation av KOL (1 av 37 patienter [2,7%]) och bronkit (1 av 37 patienter [2,7%]).

Autoimmuna processer
Abataceptbehandling ledde inte till ökad produktion av autoantikroppar, d.v.s. antinukleära antikroppar och anti-dsDNA-antikroppar, jämfört med placebo.

Incidensen av autoimmuna sjukdomar hos abataceptbehandlade patienter under den dubbelblinda perioden var 8,8 (7,6, 10,1) per 100 patientår av exponering och för placebobehandlade patienter 9,6 (7,9, 11,5) per 100 patientår av exponering. Incidensen hos abataceptbehandlade patienter var 3,8 per 100 patientår i den kumulativa perioden. De mest frekvent rapporterade autoimmunrelaterade sjukdomarna under den kumulativa perioden – bortsett från indikationen som studerades var psoriasis, reumatoida noduli och Sjögrens syndrom.

Immunogenicitet hos vuxna som behandlades intravenöst med abatacept
Antikroppar riktade mot abataceptmolekylen fastställdes med ELISA-tester hos 3 985 reumatoid artrit-patienter som behandlats med abatacept i upp till 8 år. Etthundraåttiosju av 3 877 (4,8%) patienter utvecklade anti-abatacept antikroppar under behandling. Bland de patienter där förekomsten av anti-abatacept antikroppar undersöktes och där behandling med abatacept avbrutits (> 42 dagar efter sista dos), var 103 av 1 888 (5,5%) seropositiva.

Prover med bekräftad bindningsaktivitet till CTLA-4 undersöktes för närvaro av neutraliserande antikroppar. Tjugotvå av 48 utvärderbara patienter uppvisade signifikant neutraliserande effekt. Den eventuella kliniska relevansen av produktionen av neutraliserande antikroppar är inte känd.

Generellt sett fanns ingen uppenbar korrelation mellan antikroppsproduktion och kliniskt svar eller oönskade händelser. Antalet patienter som utvecklade antikroppar var emellertid för begränsat för att en definitiv bedömning skulle kunna göras. Eftersom immunogenicitetsanalyser är produktspecifika kan jämförelser med antikroppsnivåer hos andra produkter inte göras.

Immunogenicitet hos vuxna som behandlades subkutant med abatacept
Studie SC-I jämförde immunogeniciteten, fastställd med ELISA-test, vid subkutan och intravenös administrering av abatacept. Under den initiala dubbelblinda 6-månadersperioden (kortvarig period), var den totala frekvensen av abatacepts immunogenicitet 1,1% (8/725) för den subkutana respektive 2,3% (16/710) för den intravenösa gruppen. Förhållandet överensstämmer med tidigare resultat och immunogeniciteten hade ingen påverkan på farmakokinetik, säkerhet eller effekt.

Immunogeniciteten efter subkutan långtidsadministrering av abatacept, fastställdes med ett nytt elektrokemiluminiscens (ECL)-test. Det är inte adekvat att jämföra incidenttalen från olika tester, eftersom ECL-testet är utvecklat med högre känslighet och läkemedelstolerans än det tidigare ELISA-testet. Den kumulativa frekvensen av abatacepts immunogenicitet i ECL-testet med minst ett positivt prov i den kortvariga och långvariga perioden

kombinerade var 15,7% (215/1369) vid pågående abataceptbehandling, med en genomsnittlig exponeringsduration på 48,8 månader, och 17,3% (194/1121) efter avslutad behandling (> 21 dagar upp till 168 dagar efter sista dos). Justerad exponeringsincidens (uttryckt per 100 personår) förblev stabil under behandlingstiden.
I likhet med tidigare erfarenhet, var titrarna och ihållande antikroppssvar generellt låga och ökade inte vid fortsatt dosering (6,8% var seropositiva vid två på varandra följande besök). Det fanns ingen uppenbar korrelation mellan bildandet av antikroppar och kliniskt svar, biverkningar eller farmakokinetik.

I studie SC-III sågs liknande immunogenicitet hos patientgrupperna behandlade med abatacept+MTX och abatacept som monoterapi (2,9% (3/103) respektive 5,0% (5/101)) under den dubbelblinda 12 månaders perioden. Liksom i studie SC-I sågs ingen effekt av immunogenicitet på säkerhet eller effekt.

Immunogenicitet och säkerhet av abatacept vid utsättande och återupptag av behandling
I en studie med den subkutana formuleringen undersöktes påverkan på immunogenicitet vid utsättande (3 månader) och återupptag av subkutan behandling med abatacept. Vid utsättande av subkutan abataceptbehandling, ökade immunogeniciteten i enlighet med vad som setts vid utsättande av intravenöst administrerad abatacept. Då behandlingen återupptogs, förekom inga injektionsreaktioner och inte heller några andra säkerhetsrelaterade problem hos patienter, som hade satt ut subkutan behandling i upp till 3 månader, jämfört med de som hade kvarstått på subkutan behandling. Detta oavsett om behandlingen återupptogs med eller utan en intravenös bolusdos.

Hos de som återupptog behandlingen utan en intravenös bolusdos, överensstämde observationerna relaterade till säkerhet med vad som observerats i de andra studierna.

I SC-III observerades en ökning av immunogenicitet hos patienter under 6 månader av fullständigt utsättande av läkemedel hos abatacept + MTX och abatacept monoterapigrupperna (37,7% [29/77] respektive 44,1% [27/59]) med generellt lägre titrar och antikroppssvar. Ingen klinisk effekt av antikroppssvaren upptäcktes och inga säkerhetsproblem observerades vid återinsättande av abataceptbehandling.

Injektionsreaktioner hos vuxna patienter som behandlandes subkutant med abatacept
Studie SC-I jämförde säkerheten, inklusive reaktioner vid injektionsstället, av abatacept efter subkutan respektive intravenös administrering. Den totala frekvensen av reaktioner vid injektionsstället var 2,6% (19/736) för subkutan abatacept, respektive 2,5% (18/721) för placebo-gruppen (intravenös abatacept). Samtliga reaktioner vid injektionsstället beskrevs som milda till måttliga (hematom, klåda eller erytem) och krävde normalt inte att behandlingen avbröts. Under den kumulativa studieperioden när alla som behandlats med abatacept i 7 SC-studier inkluderats var frekvensen av reaktioner på injektionsstället 4,6% (116 / 2 538) med en incidens av 1,32 per 100 patientår. Systemiska injektionsreaktioner (t ex klåda, trånghet i svalget, dyspné) har rapporterats efter det att subkutant ORENCIA kommit ut på marknaden.

Säkerhetsinformation med avseende på farmakologisk klass

Abatacept är den första selektiva co-stimulations modulatorn. Information om den relativa säkerheten i jämförelse med infliximab som framkommit vid en klinisk prövning sammanfattas i avsnitt 5.1.

Sammanfattning av säkerhetsprofilen vid psoriasisartrit

Abatacept har studerats hos patienter med aktiv psoriasisartrit i två placebokontrollerade kliniska prövningar (341 patienter med abatacept, 253 patienter med placebo) (se avsnitt 5.1). Under den 24-veckors placebokontrollerade perioden i den större studien PsA-II var andelen patienter med biverkningar likartade hos abatacept- och placebobehandlingsgrupperna (15,5% respektive 11,4%). Det fanns inga biverkningar som inträffade vid ≥ 2% i någon behandlingsgrupp under den 24-veckors placebokontrollerade perioden. Den övergripande säkerhetsprofilen var jämförbar mellan studierna PsA-I och PsA-II och överensstämde med säkerhetsprofilen vid reumatoid artrit (tabell 2).

Pediatrisk population

Abatacept har studerats hos patienter med pJIA i två kliniska prövningar (pågående pJIA SC-studie och pJIA IV-studie). Den subkutana pJIA-studien omfattade en kohort med 46 patienter i åldrarna 2 till 5 år och en kohort med 173 patienter i åldrarna 6 till 17 år. Den intravenösa pJIA-studien omfattade en kohort med 190 patienter i åldrarna 6 till 17 år. Under den första 4 månaders öppna perioden var den övergripande säkerhetsprofilen hos dessa 409 pJIA-patienter liknande den som observerades i RA-populationen med följande undantag hos pJIA-patienterna:

- Vanliga biverkningar: pyrexi

- Mindre vanliga biverkningar: hematuri, otit (media och externa).

Beskrivning av utvalda biverkningar

Infektioner
Infektioner var de vanligast rapporterade biverkningarna hos patienter med pJIA. Typerna av infektioner var överensstämmande med dem som vanligtvis ses hos pediatriska patienter i öppenvården. Under den första 4 månaders behandlingsperioden av intravenös och subkutan abatacept hos 409 patienter med pJIA var de vanligaste biverkningarna nasofaryngit (3,7% patienter) och infektioner i övre luftvägarna (2,9% patienter). Två allvarliga infektioner (varicella och sepsis) rapporterades under den inledande 4 månaders behandlingen med abatacept.

Injektionsreaktioner
Av de 219 patienterna med pJIA behandlade med subkutan abatacept under den inledande 4 månaders abataceptbehandlingen var frekvensen av lokala injektionsreaktioner 4,6% (10/219); smärta på injektionsstället och erytem på injektionsstället var de vanligaste rapporterade lokala injektionsreaktionerna. Inga systemiska överkänslighetsreaktioner rapporterades.

Immunogenicitet hos patienter med pJIA behandlade med subkutan abatacept
Antikroppar riktade mot hela abataceptmolekylen eller mot CTLA-4-delen av abatacept utvärderades med en ECL-analys hos patienter med pJIA efter upprepad behandling med subkutan

abatacept. Sammantaget hade 6,9% (15/218) av patienterna (kombinationer av kohorter) positiv immunogenicitetsrespons i förhållande till utgångsvärdet under den kumulativa perioden, inklusive 4-månaders kortvarig behandlingsperiod, 20-månaders förlängd behandlingsperiod och 6-månaders uppföljningsperiod efter abataceptbehandling. I kohorten för åldrarna 6 till 17 år var den totala frekvensen av seropositivitet under den kumulativa perioden, inklusive uppföljning efter abatacept, 4,7% (8/172): 2,3% (4/172) vid behandling och 13,6% (6/44) efter avslutandet av abatacept (≥ 28 dagar efter den sista dosen). I kohorten för åldrarna 2 till 5 år var den totala frekvensen av seropositivitet under den kumulativa perioden inklusive uppföljning efter abatacept 15,2% (7/46): 10,9% (5/46) vid behandling och 37,5% (3/8) efter avslutande av abatacept (≥ 28 dagar efter den sista dos en).

Totala antalet antikroppar mot abatacept var generellt övergående och i låg titer. Frånvaro av samtidig behandling med metotrexat (MTX) visade sig inte vara förknippat med en högre frekvens av seropositivitet. Betydelsen av den högre incidensen i kohorten för åldrarna 2 till 5 år är okänd med hänsyn till skillnaden i patientstorlek. Närvaro av antikroppar förknippades inte med biverkningar eller med förändringar av effekt eller serumkoncentrationen av abatacept i endera kohort.

Långtidsförlängningen
Under förlängningen av pJIA-studierna (20 månader i pJIA SC-studien och 5 år i pJIA IV-studien) var säkerhetsdata hos pJIA-patienter i åldrarna 6 till 17 år jämförbar med den som setts hos vuxna patienter. En patient diagnostiserades med multipel skleros under förlängningen av pJIA IV-studien. En allvarlig

infektionsbiverkan (lemabscess) rapporterades i kohorten för åldrarna 2 till 5 år under 20-månaders förlängningen av pJIA SC-studien.

Långsiktiga säkerhetsdata i kohorten för åldrarna 2 till 5 år med pJIA var begränsade, men tillgängliga data avslöjade inte några nya säkerhetsrelaterade problem hos denna yngre pediatriska population. Under den kumulativa 24-månadersperioden för pJIA SC-studien (4-månaders kortvarig period plus 20-månaders förlängningsperiod) rapporterades en högre infektionsfrekvens i kohorten för åldrarna 2 till 5 år (87,0%) jämfört med den rapporterade i kohorten för åldrarna 6 till 17 år (68,2%). Detta berodde mest på icke-allvarliga övre luftvägsinfektioner i kohorten för åldrarna 2 till 5 år.

Rapportering av misstänkta biverkningar
Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se.
Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

4.9 Överdosering

Doser på upp till 50 mg/kg har administrerats intravenöst utan synbara toxiska effekter. Vid fall av överdosering rekommenderas

att patienten övervakas för tecken på oönskade reaktioner samt att lämplig symtomatisk behandling sätts in.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Immunsuppressiva medel, selektiva immunosuppressiva medel, ATC-kod: L04AA24

Abatacept är ett fusionsprotein som består av den extracellulära domänen av humant cytotoxiskt T-lymfocytassocierat antigen 4 (CTLA 4) kopplat till en modifierad Fc-domän av humant immunoglobulin G1 (IgG1). Abatacept produceras genom rekombinant DNA-teknik i ovarialceller från kinesisk hamster.

Verkningsmekanism

Abatacept modifierar selektivt en viktig co-stimulerande signal som krävs för fullständig aktivering av T-lymfocyter med CD28-uttryck. Fullständig aktivering av T-lymfocyter kräver två signaler via antigenpresenterande celler: igenkännande av ett specifikt antigen genom en T-cell-receptor (signal 1) samt en andra co-stimulerande signal. En betydande co-stimulerande bana omfattar bindningen av CD80- och CD86-molekyler på de antigenpresenterande cellernas yta till CD28-receptorn på T-lymfocyterna (signal 2). Abatacept hämmar selektivt denna co-stimulerande väg genom att binda specifikt till CD80- och CD86. Studier antyder att naiva T-lymfocytsvar påverkas mer av abatacept än minnes-T-lymfocytsvar.

In vitro-studier och djurmodeller visar att abatacept modifierar T-lymfocytberoende antikroppssvar och inflammation. *In vitro*

försvagar abatacept aktiveringen av humana T-lymfocyter vilket mäts genom minskad proliferation och cytokinproduktion. Abatacept minskar antigenspecifikt TNFα, interferon γ, samt interleukin-2-produktion av T-lymfocyter.

Farmakodynamisk effekt

Med abatacept observerades dosberoende minskningar i serumnivåer av löslig interleukin-2-receptor, en markör för T-lymfocytaktivering, serum-interleukin-6, en produkt av aktiverade synoviala makrofager och fibroblastliknande synoviocyter vid reumatoid artrit; reumatoid faktor, en autoantikropp som produceras av plasmaceller; samt C-reaktivt protein, en akutfasreaktant vid inflammation. Vidare minskade serumnivåerna av matrix-metalloproteinas-3, ett ämne som inducerar broskförstörelse och vävnadsombildning. Även minskade nivåer av serum-TNFα iakttogs.

Klinisk effekt och säkerhet hos vuxna med reumatoid artrit

Effekt och säkerhet av intravenös abatacept utvärderades i randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade kliniska prövningar hos vuxna patienter med aktiv reumatoid artrit. Diagnosen ställdes enligt American College of Rheumatology (ACR)-kriterierna. För att randomiseras till studierna I, II, III, V och VI krävdes det att patienterna skulle ha minst 12 ömmande och 10 svullna leder. I Studie IV krävdes inte något specifikt antal ömmande eller svullna leder. I Studie SC-I, en randomiserad, dubbelblind, dubbel-dummy non-inferiority studie, stratifierades patienterna baserat på kroppsvikt (< 60 kg, 60-100 kg, > 100 kg) och i studien jämfördes effekt och säkerhet av abatacept vid

subkutan och intravenös administering hos patienter med reumatoid artrit (RA), som behandlas med metotrexat (MTX) men utan tillräcklig effekt (MTX-IR).

I studierna I, II, och V jämfördes effekten och säkerheten hos abatacept med placebo hos patienter med otillräckligt svar på metotrexat, och hos de som fortsatte med sina stabila metotrexatdoser. Vidare undersöktes i studie V effekten och säkerheten hos abatacept respektive infliximab jämfört med placebo. I Studie III utvärderades effekten och säkerheten hos abatacept hos patienter med otillräckligt svar på en TNF-hämmare. TNF-hämmaren seponerades före randomisering. Behandling med andra DMARDs var tillåtet. I studie IV utvärderades i första hand säkerheten hos abatacept hos patienter med aktiv reumatoid artrit som behövde ytterligare behandling trots pågående terapi med icke-biologiska och/eller biologiska DMARDs. Samtliga DMARD-behandlingar som användes vid inklusion fortsatte under studiens gång. I studie VI utvärderades effekten och säkerheten hos abatacept hos metotrexatnaiva, reumatoid faktor (RH) och/eller anti-Cyclic Citrullinated Peptide 2 (anti-CCP2) positiva patienter med tidig, erosiv reumatoid artrit (≤ 2 års sjukdomsduration) och som randomiserades till abatacept plus metotrexat eller metotrexat plus placebo. I studie SC-I var målet att demonstera non-inferiority av effekt och jämföra säkerheten av abatacept administrerat subkutant mot intravenöst, hos patienter med måttlig till svår aktiv RA och som inte fått tillräcklig effekt av MTX. Studie SC-II undersökte den relativa effekten och säkerheten hos abatacept och adalimumab. Båda gavs subkutant utan intravenös bolusdos och i tillägg till metotrexat hos patienter med måttlig till svår aktiv reumatoid artrit och otillräckligt svar på tidigare metotrexatbehandling. I studie SC-III utvärderades

subkutant abatacept i kombination med metotrexat, eller som abatacept monoterapi,jämfört med MTX monoterapi för induktion av remission efter 12 månaders behandling och en möjlig bibehållen läkemedelsfri remission efter fullständigt utsättande av läkemedel hos vuxna MTX-naiva patienter med högaktiv tidig rematoid artrit (DAS28-CRP medelvärdet var 5,4; medel symtomduration mindre än 6,7 månader) med ogynnsamma prognostiska faktorer för snabbt progredierande sjukdom (t.ex. anti-citrullinerade proteinantikroppar [ACPA+], mätt som anti-CCP2 analys, och/eller RF+, utgångsvärdet för lederosion).

I studie I randomiserades patienterna till behandling med antingen abatacept 2 mg/kg respektive 10 mg/kg eller placebo under 12 månader. I studier II, III, IV och VI randomiserades patienterna till antingen en fast dos abatacept på cirka 10 mg/kg eller placebo under 12 (studier II, IV och VI) eller 6 månader (studie III). Dosen abatacept som gavs var 500 mg för patienter som vägde mindre än 60 kg, 750 mg för patienter som vägde mellan 60 och 100 kg samt 1 000 mg för patienter som vägde mer än 100 kg. I studie SC-I administrerades abatacept subkutant till patienter, efter en intravenös bolusdos av abatacept, och därefter varje vecka. Patienterna fortsatte att ta MTX i samma dos som de använde på randomiseringsdagen. I studie V randomiserades patienterna till antingen denna fasta dos abatacept eller infliximab 3 mg/kg eller placebo under 6 månader. Studie V fortsatte i ytterligare 6 månader men här enbart med abatacept- och infliximabgrupperna.

I studierna I, II, III, IV, V, VI, SC-I, SC-II och SC-III utvärderades 339, 638, 389, 1 441, 431, 509, 1371, 646 respektive 351 vuxna patienter.

Klinisk respons

ACR-respons
Andelen abataceptbehandlade patienter i procent som uppnådde ACR 20-, 50- och 70-svar i studie II (patienter som svarade otillräckligt på metotrexat), studie III (patienter som svarade otillräckligt på TNF-hämmare), studie VI (metotrexatnaiva patienter) och studie SC-I (subkutan abatacept) anges i tabell 3.

Efter administrering av den första dosen (dag 15), uppvisade hos abataceptbehandlade patienter i studie II och III en statistiskt signifikant förbättring i ACR 20-svaret jämfört med placebo. Denna förbättring kvarstod under båda dessa studier och var statistiskt signifikant. I studie VI observerades en statistisk signifikant förbättring av ACR 20-svaret efter 29 dagar hos abatacept plus metotrexatbehandlade patienter jämfört med metotrexat plus placebobehandlade patienter. Denna förbättring kvarstod under hela studieperioden. I studie II utvecklade 43% av de patienter som inte hade uppnått ett ACR 20-svar vid 6 månader ett ACR 20-svar vid 12 månader.

I studie SC-I var subkutant (s.c.) administerad abatacept non-inferior i jämförelse med intravenösa (i.v.) infusioner av abatacept med avseende på ACR 20-svar vid upp till 6 månaders behandling. Patienter som behandlandes subkutant med abatacept uppnådde även liknande ACR 50- och 70-svar vid 6 månader, som de patienter som fick abatacept intravenöst.
Inga skillnader i klinisk effekt mellan subkutan och intravenös abatacept sågs mellan de tre viktgrupperna. I studie SC-I var ACR 20-svaret hos patienter < 65 år, 78,3% (472/603 SC) efter subkutan administrering av abatacept respektive 76,0% (456/600

IV) efter intravenös administrering vid dag 169. Hos patienter ≥ 65 år var motsvarande ACR 20-svar 61,1% (55/90 SC) respektive 74,4% (58/78 IV).

Tabell 3: Klinisk respons i kontrollerade prövningar								
	Andel patienter i procent							
	Intravenös administrering						**Subkutan administrering**	
	MTX-naiva		**Otillräckligt svar på MTX**		**Otillräckligt svar på TNF-hämmare**		**Otillräckligt svar på MTX**	
	Studie VI		**Studie II**		**Studie III**		**Studie SC-I**	
Svars-frekvens	Abatacept[a] +MTX	Placebo +MTX	Abatacept[a] +MTX	Placebo +MTX	Abatacept[a] + DMARD[b]	Placebo +DMARD[b]	Abatacept[f] s.c. +MTX	Abatacept[f] i.v. +MTX
	n = 256	n = 253	n = 424	n = 214	n = 256	n = 133	n=693	n=678
ACR 20								
Dag 15	24%	18%	23%*	14%	18%**	5%	25%	25%
Månad 3	64%††	53%	62%***	37%	46%***	18%	68%	69%
Månad 6	75%†	62%	68%***	40%	50%***	20%	76%§	76%
Månad 12	76%‡	62%	73%***	40%	NA[d]	NA[d]	NA	NA
ACR 50								

Tabell 3: Klinisk respons i kontrollerade prövningar								
	Andel patienter i procent							
	Intravenös administrering						Subkutan administrering	
Månad 3	40%‡	23%	32%***	8%	18%**	6%	33%	39%
Månad 6	53%‡	38%	40%***	17%	20%**	4%	52%	50%
Månad 12	57%‡	42%	48%***	18%	NA[d]	NA[d]	NA	NA
ACR 70								
Månad 3	19%†	10%	13%***	3%	6%††	1%	13%	16%
Månad 6	32%†	20%	20%***	7%	10%**	2%	26%	25%
Månad 12	43%‡	27%	29%***	6%	NA[d]	NA[d]	NA	NA
Major Clinical Response[c]	27%‡	12%	14%***	2%	NA[d]	NA[d]	NA	NA
DAS28-CRP remission[e]								
Månad 6	28%‡	15%	NA	NA	NA	NA	24%§§	25%
	41%‡	23%	NA	NA	NA	NA	NA	NA

Tabell 3: Klinisk respons i kontrollerade prövningar								
	Andel patienter i procent							
	Intravenös administrering						Subkutan administrering	
Månad 12								

* p < 0,05, abatacept vs. placebo.

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

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

† p < 0,01, abatacept plus MTX vs. MTX plus placebo.

‡ p < 0,001, abatacept plus MTX vs. MTX plus placebo.

†† p < 0,05, abatacept plus MTX vs. MTX plus placebo.

§ 95% CI : -4,2, 4,8 (baserat på förspecificerad mariginal för non-inferiority på -7,5%).

§§ ITT-data presenteras i tabellen.

a Fast dos ca. 10 mg/kg (se avsnitt 4.2).

b Samtidiga DMARD innefattade en eller fler av följande: metotrexat, klorokin/hydroxyklorokin, sulfasalazin, leflunomid, azatioprin, guld och anakinra.

c Major clinical response definieras som att patienten uppnår ett ACR 70-svar som bibehålls under 6 månader.

d Efter 6 månader erbjöds patienterna möjligheten att ingå i en öppen studie.

e DAS28-CRP remission definieras som ett DAS28-CRP värde < 2,6.

f Data per protokoll presenteras i tabellen. För ITT: n=736 för subkutan (s.c.) och n=721 för intravenös (i.v.) abatacept

I den öppna förlängningen av studierna I, II, III, VI och SC-I sågs varaktiga och oförminskade ACR 20-, 50-och 70-svar under 7 år, 5 år, 5 år, 2 år respektive 5 år hos abataceptbehandlade patienter. I studie I utvärderades ACR-svaren efter 7 år hos 43 patienter med 72% ACR 20-svar, 58% ACR 50-svar och 44% ACR 70-svar. I studie II utvärderades ACR-svaren efter 5 år hos 270 patienter med 84% ACR 20-svar, 61% ACR 50-svar och 40% ACR 70-svar. I studie III utvärderades ACR-svaren efter 5 år hos 91 patienter med 74% ACR 20-svar, 51% ACR 50-svar och 23% ACR 70-svar. I studie VI utvärderades ACR-svaren efter 2 år hos 232 patienter med 85% ACR 20-svar, 74% ACR 50-svar och 54% ACR 70-svar. I studie SC-I utvärderades ACR-svaren efter 5 år med 85% (356/421) ACR-20 svar, 66% (277/423) ACR 50-svar och 45% (191/425) ACR-70 svar.

Större förbättringar sågs hos abataceptbehandlade patienter jämfört med placebo för andra mått på sjukdomsaktivitet, såsom morgonstelhet, än de som ingick i kriterierna för ACR-respons vid reumatoid artrit.

DAS28-respons
Sjukdomsaktivitet skattades även med *Disease Activity Score* 28. Det var en signifikant förbättring av DAS i studierna II, III, V och VI jämfört med placebo eller jämförelsepreparat.

I studie VI, som enbart inkluderade vuxna, uppnådde en signifikant högre andel patienter i abatacept plus metotrexatgruppen (41%) en DAS28 (CRP)-definierad remission (< 2,6) jämfört med metotrexat plus placebogruppen (23%) vid år 1. Svaret vid år 1 hos abataceptgruppen bibehölls under år 2.

Studie V: abatacept respektive infliximab jämfört med placebo

I en randomiserad, dubbelblind studie utvärderades säkerheten och effekten av intravenös abatacept respektive infliximab jämfört med placebo hos patienter som hade svarat otillräckligt på metotrexat (studie V). Det primära effektmåttet var medelförändringen i sjukdomsaktivitet hos abataceptbehandlade patienter jämfört med placebobehandlade patienter vid 6 månader med en efterföljande dubbelblind utvärdering av säkerheten och effekten av abatacept och infliximab vid 12 månader. En större förbättring ($p < 0,001$) i DAS28 observerades med abatacept och med infliximab jämfört med placebo vid sex månader under den placebokontrollerade delen av studien. Resultaten för abataceptgruppen och infliximabgruppen var likartade. ACR-svaren i studie V överensstämde med DAS28-värdet. Abataceptgruppen uppvisade ytterligare förbättring vid 12 månader. Vid 6 månader var incidens en av infektioner 48,1% (75), 52,1% (86) och 51,8% (57) och incidensen av allvarliga infektioner 1,3% (2), 4,2% (7) och 2,7% (3) hos abatacept, infliximab respektive placebogruppen. Vid 12 månader var incidensen av infektioner 59,6% (93), 68,5% (113) och incidensen av allvarliga infektioner 1,9% (3) och 8,5% (14) hos abatacept respektive infliximabgruppen. I den öppna fasen av studien utvärderades abatacepts förmåga att bibehålla effekten hos patienter som ursprungligen randomiserades att få abatacept och effektsvaret hos de patienter som bytte till abatacept efter behandling med infliximab. Reduktionen av DAS28 medelvärdet från utgångsvärdet vid dag 365 (-3,06) kvarstod till dag 729 (-3,34) hos de patienter som fortsatte med abatacept. Hos de patienter som initialt fick infliximab men som sedan fick abatacept var reduktionen av DAS28-medelvärdet från utgångsvärdet 3,29 vid dag 729 och 2,48 vid dag 365.

Studie SC-II: abatacept jämfört med adalimumab

I en randomiserad, enkelblind (för prövare), non-inferiority studie utvärderades säkerhet och effekt av veckovis subkutan (s.c.) injektion av abatacept utan intravenös (i.v.) bolusdos (av abatacept) jämfört med subkutan injektion av adalimumab varannan vecka. Båda gavs i tillägg till metotrexat till patienter med otillräckligt svar på metotrexat (studie SC-II). Det primära effektmåttet visade non-inferiority (med en fördefinierad marginal på 12%) för ACR 20-svar efter 12 månaders behandling, 64,8 (206/318) för subkutant abatacept och 63,4% (208/328) för subkutant adalimumab. Skillnaden i behandlingssvar var 1,8% [95% konfidenintervall (CI): -5,6, 9,2], med jämförbara svar över hela 24-månadersperioden. ACR 20-svaret vid 24 månader var 59,7% (190/318) för subkutant abatacept respektive 60,1% (197/328) för subkutant adalimumab. ACR 50- och ACR 70-svaret vid 12 och 24 månader var konsekventa och likvärdiga för abatacept och adalimumab. Justerad medelförändring från utgångsvärdet (standard error; SE) för DAS28-CRP var -2,35 (SE 0,08) [95% CI: -2,51, -2,19] för subkutant abatacept respektive -2,33 (SE 0,08) [95% CI: -2,50, -2,17] för subkutant adalimumab vid 24 månader, och liknande förändringar sågs över tid. Vid 24 månader hade 50,6% (127/251) [95% CI: 44,4, 56,8] av abataceptpatienterna och 53,3% (130/244) [95% CI: 47,0, 59,5] av adalimumabpatienterna uppnått DAS28 <2,6. Förbättring från utgångsvärdet mätt med HAQ-DI vid 24 månader och över tid var också liknande mellan subkutant abatacept och subkutant adalimumab.

Säkerhet och strukturell skada utvärderades vid ett och två år. Den generella säkerhetsprofilen avseende biverkningar var liknande mellan de två grupperna under 24-månader. Efter 24 månader rapporterades biverkningar hos 41,5% (132/318) av

abataceptpatienterna respektive 50% (164/328) av adalimumabpatienterna. Allvarliga biverkningar rapporterades hos 3,5% (11/318) respektive 6,1% (20/328) av patienterna. Vid 24 månader hade 20,8% (66/318) av abataceptbehandlade patienter och 25,3% (83/328) av adalimumabbehandlade patienter avbrutit behandlingen.
I SC-II rapporterades allvarliga infektioner hos 3,8% (12/318) av patienterna som behandlades med subkutant abatacept varje vecka varav ingen ledde till att behandlingen avbröts och hos 5,8% av patienterna (19/328) som behandlades med subkutant adalimumab varannan vecka varav 9 patienter avbröt behandlingen under 24 månader.
Frekvensen för lokala reaktioner vid injektionsstället var 3,8% (12/318) för subkutant abatacept respektive 9,1% (30/328) för subkutant adalimumab vid 12 månader (p=0,006) samt 4,1% (13/318) respektive 10,4% (34/328) vid 24 månader. Under 2-årsperioden rapporterade 3,8% (12/318) respektive 1,5% (5/328) av patienterna behandlade med subkutant abatacept respektive subkutant adalimumab autoimmuna sjukdomar med mild till måttlig allvarlighetsgrad (t.ex. psoriasis, Raynauds fenomen, erythema nodosum).

Studie SC-III: Induktion av remission hos metotrexatnaiva RA-patienter

En randomiserad och dubbelblind studie utvärderade subkutant abatacept i kombination med metotrexat (abatacept + MTX), subkutan abatacept monoterapi eller metotrexat monoterapi (MTX grupp) i induktion av remission efter 12 månaders behandling, och bibehållen läkedelsfri remission efter fullständigt utsättande av läkemedel hos MTX-naiva vuxna patienter med högaktiv tidig rematoid artrit med ogynnsamma prognostiska faktorer.

Fullständigt utsättande av läkemedel ledde till förlust av remission (återgång till sjukdomsaktivitet) i alla tre behadlingsarmarna (abatacept med metotrexat, abatacept eller metotrexat var för sig) hos en majoritet av patienterna (tabell 4).

Tabell 4: Remissions vid behandlingens slut samt vid utsättandefaserna i studie SC-III

Antal patienter	Abatacept SC+ MTX n = 119	MTX n = 116	Abatacept SC n = 116
Andel randomiserade patienter med induktion av remission efter 12 månaders behandling			
DAS28-remission[a]	60,9%	45,2%	42,5%
Odds ratio (95% CI) vs. MTX	2,01 (1,18, 3,43)	N/A	0,92 (0,55, 1,57)
P-värde	0,010	N/A	N/A
SDAI klinisk remission[b]	42,0%	25,0%	29,3%
Estimerad skillnad (95% CI) vs. MTX	17,02 (4,30, 29,73)	N/A	4,31 (-7,98, 16,61)
Boolean klinisk remission	37,0%	22,4%	26,7%
Estimerad skillnad (95% CI) vs. MTX	14,56 (2,19, 26,94)	N/A	4,31 (-7,62, 16,24)

Andel randomiserade patienter i remission vid 12 månader och 18 månader (6 månaders fullständigt utsättande av läkemedel)			
DAS28-remission [a]	14,8%	7,8%	12,4%
Odds ratio (95% CI) vs. MTX	2,51 (1,02, 6,18)	N/A	2,04 (0,81, 5,14)
P-värde	0,045	N/A	N/A

[a] DAS28-definierad remission (DAS28-CRP <2,6)

[b] SDAI kriterium (SDAI ≤ 3,3)

I SC-III var säkerhetsprofilen för de tre behandlingsgrupperna (abatacept + MTX, abatacept monoterapi, MTX-gruppen) överlag liknande. Under den 12 månader långa behandlingsperioden rapporterades biverkningar hos 44,5% (53/119), 41,4% (48/116) och 44,0% (51/116) av patienterna och allvarliga biverkningar rapporterades hos 2,5% (3/119), 2,6% (3/116) respektive 0,9% (1/116) av patienterna som behandlades i de tre behandlingsgrupperna. Allvarliga infektioner rapporterade hos 0,8% (1/119), 3,4% (4/116) och 0% (0/116) av patienterna.

Röntgenfynd

Strukturell ledskada utvärderades med hjälp av röntgenundersökningar under två år i studie II och VI. Resultaten utvärderades enligt Genant-modifierad *Total Sharp Score* (TSS) och dess komponenter: antal erosioner (*Erosion Score*) och minskning av ledspalten (*Joint Space Narrowing Score JSN*).

I studie II var utgångsvärdet för median TSS 31,7 hos abataceptbehandlade patienter och 33,4 hos placebobehandlade patienter. Abatacept/metotrexat minskade progressionshastigheten av strukturell skada jämfört med placebo/metotrexat efter behandling under 12 månader såsom anges i tabell 5. Hos patienter som randomiserats till behandling med abatacept var progressionshastigheten för strukturell skada signifikant lägre under år 2 än under år 1 ($p < 0,0001$). Alla patienter som inkluderades i långtidsförlängningen efter 1 års dubbelblind behandling, erhöll abataceptbehandling och progressionen utvärderades med hjälp av röntgenundersökningar under 5 år. Data analyserades i en *as-observed* analys genom att använda medelförändringen av totalvärdet från det föregående årliga besöket. Medelförändringen var 0,41 och 0,74 från år 1 till år 2 (n=290, 130), 0,37 och 0,68 från år 2 till år 3 (n=293, 130), 0,34 och 0,43 från år 3 till år 4 (n=290, 128) samt 0,26 och 0,29 (n=233, 114) från år 4 till år 5 för patienter som ursprungligen randomiserades att få abatacept plus MTX respektive placebo plus MTX.

Tabell 5:	**Röntgenologiska medelförändringar under 12 månader i studie II**		
Parameter	**Abatacept/MTX n = 391**	**Placebo/MTX n = 195**	**P-värde[a]**
Total Sharp Score (TSS)	1,21	2,32	0,012
Erosion Score	0,63	1,14	0,029
JSN Score	0,58	1,18	0,009

[a] Baserad på icke parametrisk analys.

I studie VI var medelförändringen av TSS efter 12 månader signifikant lägre hos de patienter som behandlades med abatacept plus metotrexat jämfört med de som behandlades med metotrexat plus placebo. Efter 12 månader hade 61% (148/242) av patienterna som behandlades med abatacept plus metotrexat och 53% (128/242) av patienterna som behandlades med metotrexat plus placebo ingen progression (TSS ≤ 0). Progressionen av strukturella skador var lägre hos patienter som fått kontinuerlig behandling med abatacept plus metotrexat (under 24 månader) jämfört med patienter som initialt erhöll metotrexat plus placebo (under 12 månader) och som sedan fick abatacept plus metotrexat under resterande 12 månader. Bland de patienter som inkluderades i den öppna 12-månadersperioden sågs ingen progression hos 59% (125/213) av patienterna som kontinuerligt fick abatacept plus metotrexatbehandling och 48% (92/192) av patienterna som initialt fick metotrexat och som sedan bytte till kombination med abatacept.

I studie SC-II utvärderades strukturell ledskada med hjälp av röntgenundersökningar och uttryckt som medelförändring från utgångsvärdet i van der Heijde-modifierad Total Sharp Score (mTSS) och dess komponenter. Liknande hämning av ledskada sågs i båda behandlingsgrupperna upp till 24 månader (mTSS (medelstandardavvikelse ± [SD] = 0,89 ± 4,13 jämfört med 1,13 ± 8,66), erosion score (0,41 ± 2,57 jämfört med 0,41 ± 5,04) och JSN (0,48 ± 2,18 jämfört med 0,72 ± 3,81) för abatacept- (n=257) respektive adalimumabgruppen (n=260).

I studie SC-III, utvärderades strukturell ledskada med hjälp av magnetisk resonanstomografi (MRT). Abatacept + MTX gruppen

hade mindre progression i strukturell skada jämfört med MTX-gruppen vilket reflekteras av den gemonsnittliga skillnaden i behandlingssvar hos abatacept + MTX-gruppen jämfört med MTX-gruppen (tabell 6).

Tabell 6: Strukurell och inflammatorisk MRT utvärdering i studie SC-III

Gemonsnittlig skillnad i behandlingssvar mellan abatacept SC+MTX vs. MTX vid 12 månader (95% CI)*	
MRT Erosions Score	-1,22 (-2,20, -0,25)
MRT Osteit/Benödem Score	-1,43 (-2,68, -0,18)
MRT Synovit Score	-1,60, (-2,42, -0,78)
* n = 119 för abatacept SC + MTX; n = 116 för MTX	

Fysisk funktion - respons

Förbättring i fysisk funktion utvärderades enligt *Health Assessment Questionnaire Disability Index* (HAQ DI) i studie II, III, IV, V och VI och enligt den modifierade HAQ-DI i studie I. I studie SC-I var förbättringen från utgångsvärdet, utvärderat enligt HAQ-DI vid 6 månader och över tid, likvärdigt mellan subkutan och intravenös administering. Resultaten från studie II, III och VI visas i tabell 7.

Tabell 7:	**Förbättring i fysisk funktion i kontrollerade prövningar**		
	Metotrexatnaiva	**Otillräckligt svar på Metotrexat**	**Otillräckligt svar på TNF-hämmare**
	Studie VI	**Studie II**	**Studie III**

HAQ[c] Disability Index	Abatacept[a] +MTX	Placebo +MTX	Abatacept[a] +MTX	Placebo +MTX	Abatacept[a] +DMARDs[b]	Placebo +DMARDs[b]
Utgångsvärde (medel)	1,7 (n =254)	1,7 (n = 251)	1,69 (n = 422)	1,69 (n = 212)	1,83 (n = 249)	1,82 (n = 130)
Medelförbättring jämfört med utgångsvärdet						
Månad 6	0,85 (n=250)	0,68 (n=249)	0,59*** (n=420)	0,40 (n=211)	0,45*** (n=249)	0,11 (n=130)
Månad 12	0,96 (n=254)	0,76 (n=251)	0,66*** (n=422)	0,37 (n=212)	NA[e]	NA[e]
Andel patienter med en kliniskt betydelsefull förbättring[d]						
Månad 6	72%†	63%	61%***	45%	47%***	23%
Månad 12	72%†	62%	64%***	39%	NA[e]	NA[e]

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

†p < 0,05, abatacept plus MTX vs MTX plus placebo.

[a] Fast dos ca. 10 mg/kg (se avsnitt 4.2).

[b] Samtidig DMARD innefattade en eller flera av följande: metotrexat, klorokin/hydroxyklorokin, sulfasalazin, leflunomid, azatioprin, guld och anakinra.

[c] *Health Assessment Questionnaire* (enkät för hälsoutvärdering); 0 = bästa, 3 = sämsta; 20 frågor; 8 kategorier: klä på sig och kamma/borsta håret, stiga upp, äta, gå, hygien, räckvidd, greppförmåga och aktiviteter.

[d] Minskning i HAQ-DI med ≥ 0,3 enheter jämfört med utgångsvärdet.

[e] Efter 6 månader erbjöds patienterna möjligheten att ingå i en öppen studie.

I studie II, bland patienter med en kliniskt betydelsefull förbättring vid månad 12, bibehöll 88% svaret vid månad 18, och 85% bibehöll svaret vid månad 24. Under de öppna faserna i studierna I, II, III och VI bibehölls förbättringen i fysisk funktion under 7 år, 5 år, 5 år respektive 2 år.

I studie SC-III var andelen patienter med ett HAQ-svar, som ett mått på klinisk betydelsfull förbättring av fysisk funktion (minskning från utgångsvärdet i HAQ-D1 poäng> 0,3), större för abatacept+ MTX-gruppen jämfört med MTX-gruppen vid 12 månader (65,5% respektive 44,0%, skillnaden i behandlingssvar jämfört med MTX-gruppen var 21,6% [95% CI: 8,3, 34,9]).

Hälsorelaterade utfall och livskvalitet

Hälsorelaterad livskvalitet utvärderades med SF -36-enkäten vid 6 månader i studie I, II, och III samt vid 12 månader i studie I och II. I

dessa studier iakttogs en klinisk och statistisk signifikant förbättring i abataceptgruppen jämfört med placebogruppen i alla 8 kategorier av SF-36 (4 fysiska kategorier: fysisk funktion, fysisk roll, kroppslig smärta, allmänt hälsotillstånd, samt 4 psykiska kategorier: vitalitet, social funktion, känslomässig roll, mental hälsa), liksom *Physical Component Summary* (PCS) och *Mental Component Summary* (MCS). I studie VI observerades förbättring vid 12 månader hos abatacept plus metotrexatgruppen jämfört med metotrexat plus placebogruppen för både PCS och MCS, vilken bibehölls under 2 år.

Studie VII: Säkerhet hos abatacept hos patienter med eller utan utsättningsfas av tidigare behandling med TNF-hämmare

En öppen studie med intravenös abatacept i tillägg till eventuella icke-biologiska DMARDs genomfördes på patienter med aktiv RA samt ett otillräckligt svar på tidigare (utsättningsfas på minst 2 månader; n=449) eller pågående (ingen washout-period; n=597) behandling med TNF-hämmare (studie VII). Det primära resultatet, incidensen av biverkningar, allvarliga biverkningar och avhopp på grund av biverkningar under 6 månaders behandling, var liknande mellan de som tidigare använt och de som använde TNF-hämmare vid inklusion i studien. Detta gällde också frekvensen av allvarliga infektioner.

Klinisk effekt och säkerhet hos vuxna med psoriasisartrit

Effekten och säkerheten för abatacept utvärderades i två randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade studier (studierna PsA-I och PsA-II) hos vuxna patienter, 18 år och äldre. Patienterna hade aktiv PsA (≥ 3 svullna leder och ≥ 3 ömma leder)

trots tidigare behandling med DMARD-behandling och hade en kvalificerande psoriatisk hudskada på minst 2 cm i diameter.

I studie PsA-I fick 170 patienter placebo eller abatacept intravenöst (i.v.) dag 1, 15, 29 och sedan var 28:e dag, därefter dubbelblint i 24 veckor följt av oblindat abatacept intravenöst 10 mg/kg var 28:e dag. Patienterna randomiserades för att få placebo eller abatacept 3 mg/kg, 10 mg/kg eller två doser 30 mg/kg följt av 10 mg/kg utan avbrott i 24 veckor följt av oblindat abatacept 10 mg/kg per månad intravenöst varje månad. Patienterna tilläts få samtidiga stabila dos er metotrexat, kortikosteroider med låg dos (motsvarande ≤ 10 mg prednison) och/eller NSAID under prövningen.

I studie PsA-II randomiserades 424 patienter 1:1 för att dubbelblint få veckodoser av subkutan placebo eller abatacept 125 mg utan bolusdos i 24 veckor följt av oblindat abatacept 125 mg subkutant varje vecka. Patienter tilläts få samtidiga stabila doser metotrexat, sulfasalazin, leflunomid, hydroxiklorokin, kortikosteroider i låg dos (motsvarande ≤ 10 mg prednison) och/eller NSAID under prövningen. Patienter som inte hade uppnått åtminstone en 20% förbättring från utgångsvärdet i deras svullna och ömma leder vid vecka 16 fortsatte till oblindat abatacept 125 mg subkutant per vecka.

Det primära effektmåttet för både PsA-I och PsA-II var andelen patienter som uppnådde ACR 20-respons vid vecka 24 (dag 169).

Klinisk respons

Tecken och symptom

Procentandelen patienter som uppnår ACR 20, 50 eller 70-svar vid den rekommenderade abataceptdosen i studierna PsA-I (10 mg/kg intravenöst) och PsA-II (125 mg subkutant) presenteras i tabell 8 nedan.

Tabell 8: Andel patienter med ACR-svar vid vecka 24 i studierna PsA-I och PsA-II

	PsA-I[a]			PsA-II[b,c]		
	Abatacept 10 mg/kg i.v. N=40	Placebo N=42	Estimerad skillnad (95% CI)	Abatacept 125 mg s.c. N=213	Placebo N=211	Estimerad skillnad (95% CI)
ACR 20	47,5%*	19,0%	28,7 (9,4, 48,0)	39,4%*	22,3%	17,2 (8,7, 25,6)
ACR 50	25,0%	2,4%	22,7 (8,6, 36,9)	19,2%	12,3%	6,9 (0,1, 13,7)
ACR 70	12,5%	0%	12,5 (2,3, 22,7)	10,3%	6,6%	3,7 (-1,5, 8,9)

* $p < 0,05$ vs placebo, p-värden som inte bedömts för ACR 50 och ACR 70.

[a] 37% av patienterna behandlades tidigare med TNF-hämmare.

[b] 61% av patienterna behandlades tidigare med TNF-hämmare.

[c] Patienter som hade mindre än 20% förbättring av ömma och svullna leder vid vecka 16 uppfyllde kriterier för att avsluta studien och ansågs vara icke-responderande.

En signifikant högre andel patienter uppnådde ACR 20-svar efter behandling med abatacept 10 mg/kg intravenöst i PsA-I eller 125 mg subkutant i PsA-II jämfört med placebo vid vecka 24 i de totala studiepopulationerna. Högre ACR 20-svar observerades med abatacept jämfört med placebo, oberoende av tidigare behandling med TNF-hämmare i båda studierna. I den mindre studien PsA-I var ACR 20-svaren med abatacept 10 mg/kg intravenöst respektive placebo hos patienter som var TNF-hämmare-naiva 55,6% respektive 20,0% och hos patienter som var erfarna med TNF -hämmare 30,8% respektive 16,7%. I studie PsA-II var ACR 20-svaren med abatacept 125 mg subkutant jämfört med placebo hos patienter som var TNF-hämmare-naiva 44,0% respektive 22,2% (21,9 [8,3, 35,6], estimerad skillnad [95% CI]), och hos patienter som var erfarna med TNF-hämmare var svaren 36,4% jämfört med 22,3% (14,0 [3,3, 24,8], estimerad skillnad [95% CI]).

Högre ACR 20-svar i studie PsA-II observerades med abatacept 125 mg subkutant vs placebo oberoende av samtidig icke-biologisk DMARD-behandling. ACR 20-svaren med abatacept 125 mg subkutant jämfört med placebo hos patienter som inte använde icke-biologiska DMARD var 27,3% respektive 12,1% (15,15 [1,83, 28,47], estimerad skillnad [95% CI]) och hos patienter som hade använt icke-biologiska DMARD var 44,9% respektive 26,9% (18,00 [7,20, 28,81], estimerad skillnad [95% CI]). Kliniska svar upprätthölls eller fortsatte att förbättras upp till ett år i studierna PsA-I och PsA-II.

Strukturellt svar

I studien PsA-II var andelen radiografiska icke-progressorer (≤ 0 förändring från utgångsvärdet) i totalt PsA-modifierad SHS kontrollerat med röntgen vid vecka 24 större med abatacept 125 mg subkutant (42,7%) än placebo (32,7%) (10,0 [1,0, 19,1] estimerad skillnad [95% CI]).

Fysiskt funktionssvar

I studie PsA-I var andelen patienter med ≥ 0,30 minskning från utgångsvärdet i HAQ-DI-poäng 45,0% med intravenöst abatacept respektive 19,0% med placebo (26,1 [6,8, 45,5], estimerad skillnad [95% CI]) i vecka 24. I studie PsA-II var andelen patienter med minst ≥ 0,35 minskning från utgångsvärdet i HAQ-DI 31,0% med abatacept respektive 23,7% med placebo (7,2 [-1,1, 15,6], estimerad skillnad [95% CI]). Förbättring av HAQ-DI-poäng upprätthölls eller förbättrades i upp till 1 år med fortsatt abataceptbehandling i både PsA-I och PsA-II-studierna.
Inga signifikanta förändringar i PASI-värden med abataceptbehandling observerades under den 24-veckors dubbelblinda perioden. Patienter som gick in i de två PsA-studierna hade mild till måttlig psoriasis med median PASI-poäng på 8,6 i PsA-I och 4,5 i PsA-II. I studie PsA-I var andelen patienter som uppnådde PASI 50-svar 28,6% med abatacept respektive 14,3% med placebo (14,3 [-15,3, 43,9], estimerad skillnad [95% CI]) och andelen patienter som uppnått PASI 75-svar var 14,3% med abatacept respektive 4,8% med placebo (9,5 [-13,0, 32,0], estimerad skillnad [95% CI]). I studie PsA-II var andelen patienter som uppnådde PASI 50-svar 26,7% med abatacept respektive 19,6% med placebo (7,3 [-2,2, 16,7], estimerad skillnad [95% CI])

och andelen patienter som uppnådde PASI 75-svar var 16,4% med abatacept respektive 10,1% med placebo (6,4 [-1,3, 14,1], estimerad skillnad [95% CI]).

Pediatrisk population med polyartikulär juvenil idiopatisk artrit

Subkutan

Effekten av subkutan abatacept hos barn i åldrarna 2 till 17 år grundar sig på farmakokinetisk exponering och extrapolering av påvisad effekt från intravenöst abatacept hos pJIA-patienter och subkutant abatacept hos vuxna patienter med RA, och stöds av data från en pågående klinisk studie. I denna studie var barn och ungdomar med måttlig till svårt aktiv pJIA i åldrarna 2 till 17 år (46 patienter i en kohort för åldrarna 2 till 5 år och 173 patienter i en kohort för åldrarna 6 till 17 år) med otillräckligt svar eller intolerans mot minst en DMARD (inklusive biologiska läkemedel) behandlade. Säkerheten och effekten av subkutant abatacept utvärderades i en enarmad, öppen studie designad med ett primärt effektmått för steady-state dalvärdeskoncentration (c_{min}) vid 4 månader (korttidsperiod) i kohorten för åldrarna 6 till 17 år. Patienterna fortsatte abataceptbehandling i en pågående öppen förlängning, som utvärderade säkerhet och effekt i ytterligare 20 månader.

Vid studiestart tog 79% av 219 patienter som ingick och behandlades i studien metotrexat (genomsnittlig dos vid studiestart, 12,3 mg/m^2/vecka) och 21% av patienterna fick abatacept monoterapi. Av de 219 patienter som gick in i studien hade 56 (25,6%) patienter tidigare behandlats med biologisk DMARD-behandling (inklusive TNF-hämmare och tocilizumab).

Medelåldern på patienterna vid studiestart var 10,6 år och behandlingslängden var i genomsnitt 2,4 år. De hade aktiv sjukdom med ett utgångsvärde på 11,8 aktiva leder, ett genomsnittligt antal leder med nedsatt rörelseförmåga på 10,3 och förhöjda nivåer C-reaktivt protein (CRP) (medelvärde 1,24 mg/dl).

Av de 219 behandlade patienterna slutförde 205 patienter korttidsperioden och 200 patienter gick in i den pågående förlängningsperioden. I kohorten för åldrarna 2 till 5 år fullföljde 39 (84,8%) patienter 2 år. I kohorten för åldrarna 6 till 17 år slutförde 132 (76,3%) patienter 2 år.

Svarsfrekvens vid slutet av korttidsexponeringen sammanfattas i tabell 9:

Tabell 9: Andel (%) polyartikulära JIA-patienter med ACRP-svar eller inaktiv sjukdom vid slutet av korttidsperioden (4 månader)

	Åldrarna 2 till 17 år
	n=219
ACRP30	84,5%
ACRP50	75,3%
ACRP70	57,1%
ACRP90	34,7%
ACRP100	20,1%
Inaktiv sjukdom*	34,2%

* Inga aktiva leder, läkarens totala bedömning av sjukdomens svårighetsgrad ≤10 mm och CRP ≤0,6 mg/dl.

ACRP-svaren och inaktiva sjukdomsresultat bibehölls under 2 år.

Intravenös
Barn och ungdomar i åldrarna 6 till 17 år med måttlig till svår aktiv pJIA som svarat otillräckligt på, eller som uppvisat intolerans mot, minst ett DMARD (inklusive biologiska läkemedel), inkluderades. Säkerhet och effekt av intravenöst abatacept utvärderades i en tredelad studie. Period A var en 4 månader lång öppen inledande fas designad att framkalla ett ACR Pedi 30-svar. Patienter som vid slutet av period A uppnått minst ett ACR Pedi 30-svar, randomiserades till den dubbelblinda utsättningsfasen (period B) och fick antingen abatacept eller placebo i 6 månader eller till ett pJIA-skov som definierats i studien. Om de inte hade gått ur studien på grund av säkerhetsskäl, erbjöds alla patienter som fullföljde eller som hade ett skov under period B eller som hade svarat otillräckligt i period A, att gå in i period C, den öppna förlängningen som utvärderade säkerhet och effekt.

I period A fick alla patienter 10 mg/kg abatacept dag 1, 15, 29, 57 och 85 och utvärderades på dag 113. Under period A fick 74% metotrexat (medeldosen vid studiestart var 13,2 mg/m^2/vecka) och således fick 26% av patienterna abatacept som monoterapi i period A. Av de 190 patienterna som gick in i studien hade 57 (30%) tidigare behandlats med TNF-hämmare.

De som hade ACR Pedi 30-svar vid slutet av period A randomiserades till period B, den dubbelblinda utsättningsfasen, till att få antingen abatacept eller placebo i 6 månader eller till ett JIA skov.
Skov definierades som:

- ≥ 30% försämring i minst 3 av 6 pJIA kärnvariabler
- ≥ 30% förbättring i högst 1 av 6 pJIA kärnvariabler
- ≥ 2 cm (möjligt upp till 10 cm) försämring måste ha förekommit om läkarens eller förälderns totala utvärdering användes för att definiera ett skov
- en försämring i ≥ 2 leder måste ha förekommit om antalet aktiva leder eller leder med begränsad rörelseförmåga användes för att definiera ett skov.

Medelåldern på patienterna vid studiestart var 12,4 år och behandlingslängden var i genomsnitt 4,4 år. De hade aktiv sjukdom med ett utgångsvärde på 16 aktiva leder och ett genomsnittligt antal leder med nedsatt rörelseförmåga på 16; och förhöjda nivåer C-reaktivt protein (CRP) (medelvärde 3,2 mg/dl) och SR (medelvärde 32 mm/timme). Deras JIA-subtyper vid sjukdomsdebuten var: oligoartikulär (16%), polyartikulär (64%; 20% av totalantalet hade positiv reumatoid faktor) och systemisk (20%).

Av de 190 inkluderade patienterna, fullföljde 170 period A, 65% (123/190) uppnådde ett ACR Pedi 30-svar och 122 randomiserades till period B. Svaren var liknande hos alla studerade subtyper av pJIA och för patienter med eller utan metotrexatbehandling. Av de 133 (70%) patienterna som inte tidigare behandlats med TNF -hämmare, uppnådde 101 (76%) minst ett ACR Pedi 30-svar; av de 57 patienterna som tidigare hade fått behandling med TNF -hämmare uppnådde 22 (39%) minst ett ACR Pedi 30-svar.

Under period B var tiden till skov signifikant kortare för patienter som randomiserats till placebo än för de som randomiserats till

abatacept (primär end-point, p=0,0002: log-rank test). Signifikant fler placebopatienter fick skov under period B (33/62; 53%) jämfört med de som fick abatacept (12/60; 20%; chi-square p<0,001). Risken för skov hos patienter som fortsatt fick abatacept var mindre än en tredjedel jämfört med den för placebobehandlade patienter (hazard risk=0,31; 95% CI 0,16, 0,59).

De flesta randomiserade patienter i period B gick in i period C (58/60 abataceptpatienter respektive 59/62 placebopatienter från period B) vilket även 36 av de 47 patienterna med otillräckligt svar i period A gjorde (n=153 totala antalet patienter).

Svarsfrekvensen vid slutet av period A, vid slutet av period B och efter 5 års exponering i period C summeras i tabell 10:

Tabell 10: Andel (%) polyartikulär JIA-patienter med ACR-svar eller inaktiv sjukdom

	Slut på period A (dag 113)	Slut på period B[a] (dag 169)		Period C[b] (dag 1 765)		
	Abatacept	Abatacept	Placebo	Abatacept-grupp i period B	Placebo-grupp i period B	Otillräckligt svar i period A
	n= 190	n= 58	n= 59	n= 33	n= 30	n= 13
ACR30	65	85	68	97	87	69
ACR50	50	79	53	94	80	69
ACR70	28	55	31	79	63	54
ACR90	13	41	15	67	40	39
		31	10	52	33	31

Inaktiv sjukdom	Ej utvärderad					

[a] dag 169 Last Observation Carried Forward (LOCF) för patienter behandlade i period C

[b] Som observerats

Deltagare i period C vid dag 1 765 inkluderade 33 av de 58 abataceptpatienterna i period B, 30 av de 59 placebopatienterna i period B respektive 13 av de 36 patienterna med otillräckligt svar i period A. Medianlängden på abataceptbehandlingen i period C var 1 815 dagar (intervallet 57-2 415 dagar; nästan 61 månader). Etthundratvå (67%) av patienterna hade fått minst 1080 dagars (~ 36 månaders) abataceptbehandling i period C. Alla patienter hade minst 4 månaders tidigare öppen abataceptbehandling i period A.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Rheumatoid artrit hos vuxna

Det geometriska medelvärdet (90% konfidensintervall) på biotillgängligheten av abatacept efter subkutan administrering jämfört med intravenös administrering är 78,6% (64,7%, 95,6%). Medelvärdet (intervallet) på c_{min} och c_{max} vid steady state mätt efter 85 dagars behandling, var 32,5 µg/ml (6,6 till 113,8 µg/ml) respektive 48,1 µg/ml (9,8 till 132,4 µg/ml). Medelvärden på systemisk clearance (0,28 ml/h/kg), distributionsvolym (0,11 l/kg) och terminal halveringstid (14,3 dagar) var jämförbara mellan subkutan och intravenös administrering.

En studie genomfördes för att fastställa hur immunogeniciteten påverkades vid monoterapeutisk användning av subkutan abatacept, utan intravenös bolusdos. Då den intravenösa bolusdos en inte administerades, uppnåddes en medelkocentration på 12,6 µg/ml efter två veckors behandling. Effekten över tid i denna studie, var jämförbar med studier som innefattade en intravenös bolusdos. Vilken påverkan utebliven bolusdos har på tid till effekt, har dock inte formellt studerats.

Populationsfarmakokinetiska analyser av subkutan abatacept hos RA-patienter, påvisade en trend, överensstämmande med intravenös data, mot högre clearance av abatacept med ökande kroppsvikt. Varken ålder eller kön (efter justering för kroppsvikt) påverkade apparent clearance. Samtidig behandling med MTX, NSAID, kortikosteroider och TNF-hämmare påverkade inte apparent clearance av abatacept.

Psoriasisartrit hos vuxna

I PsA-I randomiserades patienterna för att få intravenöst placebo eller abatacept 3 mg/kg (3/3 mg/kg), 10 mg/kg (10/10 mg/kg) eller två doser på 30 mg/kg följt av 10 mg/kg (30/10 mg/kg) på dag 1, 15, 29 och därefter var 28:e dag. I denna studie var steady state -koncentrationerna av abatacept dosrelaterade. Det geometriska medelvärdet (CV%) c_{min} vid dag 169 var 7,8 µg/ml (56,3%) för 3/3 mg/kg, 24,3 µg/ml (40,8%) för 10/10 mg/kg och 26,6 µg/ml (39,0%) för 30/10 mg/kg regimer.
I studie PsA-II efter veckovis subkutan administrering av abatacept vid 125 mg, uppnåddes steady state av abatacept vid dag 57 med det geometriska medelvärdet (CV%) Cmin som sträckte sig från 22,3 (54,2%) till 25,6 (47,7%) µg/ml från dag 57 till 169.

I överensstämmelse med de resultat som observerats tidigare hos RA-patienter visade populations farmakokinetiska studier för abatacept hos PsA-patienter att det var en trend mot högre clearance (L/h) av abatacept med ökad kroppsvikt.

Pediatrisk pJIA population

Farmakokinetiken av abatacept för subkutan injektion har studerats hos patienter i åldrarna 2-17 år.

Steady-state av abatacept uppnåddes vid dag 85 efter start av veckovisa viktbaserade doseringar av subkutant abatacept. Jämförbara dalvärdeskoncentrationer över alla viktnivåer och åldersgrupper uppnåddes genom viktbaserade subkutana doseringar. Den genomsnittliga (intervall) dalvärdeskoncentrationen av abatacept vid dag 113 var 46,2 µg/ml (13,4 till 96,2 µg/ml), 48,0 µg/ml (22,4 till 122,1 µg/ml) och 38,5 µg/ml (9,3 till 73,2 µg/mL) hos pediatriska pJIA-patienter som väger 10 till <25 kg, 25 till <50 kg respektive ≥ 50 kg.

Farmakokinetiken för abatacept är jämförbar hos vuxna RA-patienter och pediatriska pJIA-patienter, med undantag för den högre SC-absorptionen hos pJIA-patienter. SC-biotillgängligheten (F) ökade med 28% och absorptionshastighetskonstanten (KA) var högre hos pJIA-patienter än RA-patienter.

Populationsfarmakokinetiska analyser av subkutan abatacept hos RA-patienter, överensstämmande med intravenös data, påvisade en trend mot högre clearance av abatacept med ökande kroppsvikt. Varken ålder eller kön (efter justering för kroppsvikt) påverkade uppenbart clearance. Samtidig behandling, så som

metotrexat, kortikosteroider och NSAID påverkade inte uppenbart clearance av abatacept.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

En rad *in vitro*-studier har inte kunnat påvisa några mutagena eller klastogena effekter hos abatacept. I en karcinogenicitetsstudie på möss sågs en ökad incidens av maligna lymfom och (hos honmöss) tumörer i bröstkörteln. Den ökade incidensen av lymfom och bröstkörteltumörer som har iakttagits hos abataceptbehandlade möss kan ha varit relaterad till minskad kontroll av murin leukemivirus respektive murin mammartumörvirus i närvaro av immunmodifierande behandling under lång tid. I en ettårig toxicitetsstudie på cynomolgusapor kunde ingen signifikant toxicitet kopplad till abatacept påvisas. Reversibla farmakologiska effekter innefattade minimala övergående minskningar i serum-IgG och minimal till svår depletion i mjälten och/eller lymfkörtlarnas germinalcenter. Under studiens gång sågs inga lymfom eller preneoplastiska morfologiska förändringar, trots förekomsten av lymfokryptovirus som är känt att orsaka sådana lesioner hos immunsupprimerade cynomolgusapor. Relevansen hos dessa resultat för den kliniska användningen av abatacept är inte känd.

Hos råtta kunde inga oönskade effekter på manlig eller kvinnlig fertilitet påvisas. I embryofetala utvecklingsstudier på mus, råtta och kanin behandlade med abatacept i doser på mellan 20 och 30 gånger den humana dosen på 10 mg/kg sågs inga oönskade effekter hos avkomman. Hos råttor och kaniner var exponeringen för abatacept upp till 29 gånger den humana dosen på 10 mg/kg enligt AUC. Abatacept har påvisats passera placentan hos råttor och kaniner. I en pre- och postnatal utvecklingsstudie på råtta sågs inga oönskade effekter hos avkomman till de hondjur som fick

abatacept i doser upp till 45 mg/kg vilket motsvarar 3 gånger den humana dosen på 10 mg/kg enligt AUC. Vid en dos på 200 mg/kg vilket motsvarar 11 gånger den humana exponeringen på 10 mg/kg enligt AUC, observerades begränsade förändringar i immunfunktion (en 9-faldig ökning i det genomsnittliga T-cellsberoende antikroppssvaret hos honungarna och tyreoiditinflammation hos 1 honunge av 10 han- och 10 honungar som utvärderades vid denna dos).

Icke-kliniska studier med relevans vid användning hos den pediatriska populationen

Studier på råtta som exponerats för abatacept har visat avvikelser i immunsystemet inklusive en låg frekvens av infektioner som ledde till döden (juvenila råttor). Vidare sågs inflammation av sköldkörteln och pankreas frekvent hos både juvenila och vuxna råttor exponerade för abatacept. Juvenila råttor verkade vara mer känsliga för lymfocytär sköldkörtelinflammation. Studier på vuxna möss och apor har inte visat liknande fynd. Det är troligt att den ökade känsligheten för opportunistiska infektioner som observerades hos juvenila råttor, kan förknippas med exponering för abatacept innan minnessvaren utvecklats. Vilken relevans dessa fynd har för människor är inte känd.

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Sackaros
Poloxamer 188
Natriumdivätefosfatmonohydrat
Dinatriumfosfat, vattenfri
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

2 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2°C - 8°C). Får ej frysas.
Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

ORENCIA 50 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta

0,4 ml förfylld spruta (typ I-glas) med ett automatiskt skyddshölje för nålen och fingergrepp (vit kolv).
Förpackningar med 4 förfyllda sprutor med automatiskt skyddshölje för nålen.

ORENCIA 87,5 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta

0,7 ml förfylld spruta (typ I-glas) med ett automatiskt skyddshölje för nålen och fingergrepp (ljusblå kolv).
Förpackningar med 4 förfyllda sprutor med automatiskt skyddshölje för nålen.

ORENCIA 125 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta

En ml förfylld spruta (typ I-glas) med fingergrepp eller en ml förfylld spruta med fingergrepp och automatiskt skyddshölje för nålen (orange kolv).
Förpackningar med 1, 3 eller 4 förfyllda sprutor samt flerförpackningar med 12 förfyllda sprutor (3 stycken 4-förpackningar).
Förpackningar med 1 eller 4 förfyllda sprutor med nålskydd och flerförpackningar med 12 förfyllda sprutor med automatiskt skyddshölje för nålen (3 stycken 4-förpackningar).

Sprutan av typ 1-glas har en täckt propp och fixerad nål av rostfritt stål, som skyddas av ett hårt nålskydd.

Det är möjligt att vissa förpackningsstorlekar inte marknadsförs.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Läkemedlet är avsett för engångsbruk. För att innehållet ska rumstempereras, bör den förfyllda ORENCIA-sprutan tas ut ur kylskåpet 30 minuter innan injektion. Skaka inte sprutan.
Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Första godkännandet: 21 maj 2007
Förnyat godkännande: 21 maj 2012

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

06/2023
Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats http://www.ema.europa.eu/