1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ORENCIA 250 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Durchstechflasche enthält 250 mg Abatacept.
Nach Rekonstitution enthält jeder ml 25 mg Abatacept.

Abatacept ist ein Fusionsprotein, das mittels rekombinanter DNA-Technologie aus Ovarialzellen des Chinesischen Hamsters gewonnen wird.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

0,375 mmol (8,625 mg) Natrium je Durchstechflasche

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

Das Pulver bildet einen weißen bis cremefarbenen kompletten oder zerbrochenen Klumpen.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Rheumatoide Arthritis

ORENCIA ist in Kombination mit Methotrexat (MTX) indiziert zur:

- Behandlung der mäßigen bis schweren aktiven Rheumatoiden Arthritis (RA) bei Erwachsenen, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARDs), einschließlich Methotrexat oder eines Tumornekrosefaktor (TNF)-alpha-Inhibitors ansprachen.
- Behandlung der hochaktiven und progressiven Rheumatoiden Arthritis bei Erwachsenen, die zuvor nicht mit Methotrexat behandelt worden sind.

Abatacept reduziert in Kombination mit Methotrexat die Progression der Gelenkschädigung und verbessert die körperliche Funktionsfähigkeit.

Psoriasis-Arthritis

ORENCIA ist allein oder in Kombination mit Methotrexat (MTX) indiziert zur Behandlung der aktiven Psoriasis-Arthritis (PsA) bei erwachsenen Patienten, die unzureichend auf vorangegangene DMARDs einschließlich Methotrexat ansprachen und für die eine zusätzliche systemische Therapie für psoriatische Hautläsionen nicht notwendig ist.

Polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis

ORENCIA ist in Kombination mit Methotrexat indiziert zur Behandlung der mäßigen bis schweren aktiven polyartikulären juvenilen idiopathischen Arthritis (pJIA) bei pädiatrischen Patienten ab 6 Jahren, wenn das Ansprechen auf eine vorherige DMARD Therapie, einschließlich MTX nicht ausreichend war.

Orencia kann als Monotherapie angewendet werden, wenn eine Intoleranz gegenüber Methotrexat besteht oder wenn eine Behandlung mit Methotrexat nicht angezeigt ist.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung soll von einem Facharzt eingeleitet und überwacht werden, der über Erfahrung in der Diagnose und Behandlung der Rheumatoiden Arthritis oder pJIA verfügt.

Wenn innerhalb von 6 Behandlungsmonaten kein Ansprechen auf Abatacept eintritt, muss die Fortsetzung der Behandlung nochmals sorgfältig geprüft werden (siehe Abschnitt 5.1).

Dosierung

Rheumatoide Arthritis

Erwachsene
Orencia wird als 30-minütige intravenöse Infusion in der in Tabelle 1 angegebenen Dosierung verabreicht. Nach der ersten Anwendung sollte ORENCIA 2 und 4 Wochen nach der ersten Infusion und anschließend alle 4 Wochen angewendet werden.

Tabelle 1: Dosierung von ORENCIA[a]

Körpergewicht des Patienten	Dosis	Anzahl der Durchstechflaschen[b]
< 60 kg	500 mg	2
≥ 60 kg bis ≤ 100 kg	750 mg	3
> 100 kg	1.000 mg	4

[a] etwa 10 mg/kg.
[b] Aus jeder Durchstechflasche erhält man 250 mg Abatacept für die Infusion.

Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich bei Anwendung in Kombination mit anderen DMARDs, Glucocorticoiden, Salicylaten, nichtsteroidalen Antirheumatika (NSARs) oder Analgetika.

Psoriasis-Arthritis

Erwachsene
Orencia wird als 30-minütige intravenöse Infusion in der in Tabelle 1 angegebenen Dosierung verabreicht. Nach der ersten Anwendung sollte ORENCIA 2 und 4 Wochen nach der ersten Infusion und anschließend alle 4 Wochen angewendet werden.

Kinder und Jugendliche

Polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis

Die empfohlene Dosis von ORENCIA für Patienten von 6 bis 17 Jahren mit polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis, die weniger als 75 kg wiegen, beträgt 10 mg/kg, errechnet auf der Grundlage des Körpergewichts des Patienten bei jeder Anwendung. Bei pädiatrischen Patienten, die 75 kg oder mehr wiegen, sollte ORENCIA nach dem Dosierungsschema für Erwachsene verabreicht werden, um die Maximaldosis von 1.000 mg nicht zu überschreiten. ORENCIA sollte als intravenöse Infusion über 30 Minuten angewendet werden. Nach der erstmaligen Anwendung sollte ORENCIA 2 und 4 Wochen nach der ersten Infusion angewendet werden und danach alle 4 Wochen.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von intravenös angewendetem ORENCIA bei Kindern unter 6 Jahren wurde nicht untersucht und daher wird die intravenöse Anwendung von ORENCIA bei Kindern unter 6 Jahren nicht empfohlen.

Orencia Injektionslösung in einer Fertigspritze zur subkutanen Anwendung ist für Kinder ab 2 Jahren zur Behandlung von pJIA erhältlich (siehe Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels für die ORENCIA Injektionslösung in einer Fertigspritze).

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten
Es ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 4.4).

Patienten mit Nieren- und Leberschäden
ORENCIA wurde bei diesen Patientengruppen nicht untersucht. Dosisempfehlungen können nicht gegeben werden.

Art der Anwendung

Zur intravenösen Anwendung.
Die gesamte, vollständig verdünnte ORENCIA-Lösung sollte innerhalb von 30 Minuten infundiert werden und muss mit Hilfe eines Infusionssets und eines sterilen, pyrogenfreien Filters mit geringer Proteinbindung (Porengröße: 0,2 bis 1,2 µm) infundiert werden. Hinweise zur Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Schwere und unkontrollierte Infektionen wie Sepsis und opportunistische Infektionen (siehe Abschnitt 4.4).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Kombination mit TNF-Antagonisten

Zur Anwendung von Abatacept in Kombination mit TNF-Antagonisten liegen nur begrenzte Erfahrungen vor (siehe Abschnitt 5.1). In placebokontrollierten klinischen Studien kam es bei Patienten, die eine Kombination aus TNF-Antagonisten und Abatacept erhalten hatten, insgesamt häufiger zu Infektionen und zu schwerwiegenden Infektionen als bei Patienten, die mit TNF-Antagonisten und Placebo behandelt wurden (siehe Abschnitt 4.5). Abatacept wird nicht zur Anwendung in Kombination mit TNF-Antagonisten empfohlen.

Während der Umstellung von einer Therapie mit TNF-Antagonisten auf die Behandlung mit ORENCIA sollten die Patienten auf Anzeichen einer Infektion überwacht werden (siehe Abschnitt 5.1, Studie VII).

Allergische Reaktionen

Gelegentlich wurden in klinischen Studien, in denen die Patienten nicht notwendigerweise prophylaktisch gegen allergische Reaktionen vorbehandelt werden mussten, allergische Reaktionen im Zusammenhang mit der Anwendung von Abatacept berichtet

(siehe Abschnitt 4.8). Anaphylaxie oder anaphylaktische Reaktionen können nach der ersten Infusion auftreten und lebensbedrohlich sein. Seit der Markteinführung wurde ein Fall einer tödlichen Anaphylaxie nach der ersten Infusion von ORENCIA beobachtet. Wenn es zu einer schwerwiegenden allergischen oder anaphylaktischen Reaktion kommt, ist die Behandlung mit ORENCIA, intravenös oder subkutan, sofort abzubrechen und eine geeignete Therapie einzuleiten. Die Behandlung mit ORENCIA sollte in diesem Fall beendet werden.

Auswirkungen auf das Immunsystem

Bei Arzneimitteln, die wie ORENCIA auf das Immunsystem wirken, kann die Immunabwehr gegen Infektionen und Malignome geschwächt und die Impfantwort beeinträchtigt sein.

Die gleichzeitige Anwendung von ORENCIA und immunsuppressiven oder immunmodulatorischen Biologika könnte die Wirkung von Abatacept auf das Immunsystem potenzieren (siehe Abschnitt 4.5).

Infektionen
Schwerwiegende Infektionen, unter anderem Sepsis und Pneumonie, wurden im Zusammenhang mit Abatacept berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Einige dieser Infektionen verliefen tödlich. Viele dieser schwerwiegenden Infektionen sind bei Patienten aufgetreten, die gleichzeitig mit Immunsuppressiva behandelt wurden, was zusätzlich zur Grunderkrankung die Anfälligkeit für Infektionen erhöht haben kann. Die Behandlung mit ORENCIA darf daher bei Patienten mit aktiven Infektionen erst eingeleitet werden, wenn die Infektionen unter Kontrolle sind. Bei Patienten mit rezidivierenden Infekten oder Grunderkrankungen in ihrer Krankengeschichte, die sie für Infektionen prädisponieren könnten, ist besondere Vorsicht angezeigt, wenn der Arzt die Anwendung von ORENCIA erwägt. Patienten, bei denen während der Behandlung mit ORENCIA ein neuer Infekt auftritt, müssen engmaschig überwacht werden. Wenn ein Patient eine schwerwiegende Infektion entwickelt, ist die Anwendung von ORENCIA abzubrechen.

In den placebokontrollierten Zulassungsstudien wurde kein vermehrtes Auftreten von Tuberkulose beobachtet, allerdings wurden alle Patienten, die mit ORENCIA behandelt wurden, auf Tuberkulose getestet. Die Sicherheit von ORENCIA bei Patienten mit latenter Tuberkulose ist nicht bekannt. Es gibt Berichte über Tuberkulose bei Patienten, die mit ORENCIA behandelt wurden (siehe Abschnitt 4.8). Patienten sollten vor der Einleitung der ORENCIA-Therapie unbedingt auf latente Tuberkulose untersucht werden. Auch die entsprechenden medizinischen Richtlinien sind hierbei zu berücksichtigen.

Antirheumatische Therapien wurden mit der Reaktivierung von Hepatitis B in Verbindung gebracht. Daher muss vor Beginn der ORENCIA-Therapie eine Untersuchung auf Virushepatitis gemäß den veröffentlichten Richtlinien durchgeführt werden.

Progressive multifokale Leukoenzephalopathie (PML)
Fälle von PML wurden bei Patienten berichtet, die Abatacept, meist in Kombination mit anderen immunsuppressiven Arzneimitteln, erhielten. PML kann tödlich verlaufen und ist bei immunsupprimierten Patienten mit neu einsetzenden oder sich verschlechternden neurologischen, psychiatrischen und kognitiven Symptomen als Differentialdiagnose in Betracht zu ziehen. Wenn Symptome, die auf PML schließen lassen, während der Behandlung mit ORENCIA auftreten, müssen die Behandlung mit ORENCIA abgebrochen und geeignete diagnostische Maßnahmen initiiert werden.

Malignitäten
In den placebokontrollierten klinischen Studien traten Malignome bei 1,2 % der mit Abatacept behandelten Patienten bzw. bei 0,9 % der Patienten unter Placebo auf (siehe Abschnitt 4.8). Patienten mit bekannten Malignomen wurden in diese klinischen Studien nicht aufgenommen. In Studien zur Karzinogenität bei Mäusen wurde ein Anstieg an Lymphomen und Brusttumoren beobachtet. Die klinische Bedeutung dieser Beobachtung ist nicht bekannt (siehe Abschnitt 5.3). Ein möglicher Zusammenhang von Abatacept mit der Entstehung von Malignomen, einschließlich Lymphomen, beim Menschen ist nicht bekannt. Es gibt Berichte von nicht-Melanom Hautkrebs-Fällen bei Patienten, die mit ORENCIA behandelt wurden (siehe Abschnitt 4.8). Regelmäßige Hautuntersuchungen sind für alle Patienten empfohlen, vor allem für diejenigen mit Hautkrebs-Risikofaktoren.

Impfungen
Patienten, die mit ORENCIA behandelt werden, dürfen gleichzeitig Impfungen erhalten. Ausgenommen sind Lebendimpfstoffe. Lebendvakzine sollten nicht gleichzeitig mit Abatacept oder innerhalb von 3 Monaten nach dessen Absetzen gegeben werden. Arzneimittel, die wie Abatacept auf das Immunsystem wirken, können die Wirksamkeit mancher Immunisierungen schwächen.

Es wird empfohlen, dass Patienten mit juveniler idiopathischer Arthritis vor Behandlungsbeginn mit ORENCIA in Übereinstimmung mit den aktuellen Impfrichtlinien geimpft werden oder ihren Impfschutz auffrischen lassen (siehe Abschnitt 4.5).

Ältere Patienten

Insgesamt 404 Patienten im Alter ab 65, darunter 67 Patienten mit 75 Jahren oder älter, erhielten Abatacept in placebokontrollierten klinischen Studien. Bei diesen Patienten wurde eine ähnliche Wirksamkeit beobachtet wie bei jüngeren Patienten. Die Häufigkeit von schwerwiegenden Infekten und Malignomen im Vergleich zu Placebo war bei mit Abatacept behandelten Patienten über 65 höher als bei denen unter 65. Da bei älteren Menschen generell eine höhere Inzidenz von Infektionen und Malignomen besteht, ist bei der Behandlung von älteren Patienten Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.8).

Autoimmunprozesse

Theoretisch könnte die Behandlung mit Abatacept das Risiko von Autoimmunprozessen bei Erwachsenen und Kindern, z.B. Verschlechterung einer Multiplen Sklerose, erhöhen. In den placebokontrollierten klinischen Studien führte die Behandlung mit Abatacept im Vergleich zur Behandlung mit Placebo nicht zu einer erhöhten Bildung von Autoantikörpern wie antinukleären und Anti-dsDNA-Antikörpern (siehe Abschnitte 4.8 und 5.3).

Blutzuckerbestimmung

Maltosehaltige parenterale Arzneimittel können die Messwerte von Blutzuckertestgeräten verfälschen, die Teststreifen auf der Basis von Glucose-Dehydrogenase-Pyrrolochinolinchinon (GDH-PQQ) verwenden. Testsysteme, die auf GDH-PQQ basieren, können mit der in ORENCIA enthaltenen Maltose reagieren, so dass am Tag der Infusion fälschlicherweise erhöhte Blutzuckerwerte angezeigt werden. Patienten, die mit ORENCIA behandelt werden und deren Blutzuckerspiegel überwacht werden muss, sollten angewiesen werden, Methoden in Betracht zu ziehen, die nicht mit Maltose reagieren, wie zum Beispiel Testmethoden, die auf Glucose-Dehydrogenase-Nicotinadenindinucleotid (GDH-NAD), Glucose-Oxidase oder Glucose-Hexokinase basieren.

Patienten unter kontrollierter Natriumdiät

Dieses Arzneimittel enthält 34,5 mg Natrium pro Maximaldosis von 4 Durchstechflaschen (8,625 mg Natrium pro Durchstechflasche); entsprechend 1,7 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Aufnahme von 2 g Natrium.

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Kombination mit TNF-Antagonisten

Die Erfahrungen in der Anwendung von Abatacept in Kombination mit TNF-Antagonisten sind begrenzt (siehe Abschnitt 5.1). Während TNF-Antagonisten in placebokontrollierten klinischen Studien keinen Einfluss auf die Abatacept-Clearance zeigten, kam es bei Patienten, die gleichzeitig mit Abatacept und mit TNF-Antagonisten behandelt wurden, zu mehr Infektionen und zu mehr schwerwiegenden Infektionen als bei Patienten, die nur mit TNF-Antagonisten behandelt wurden. Daher wird die gleichzeitige Behandlung mit Abatacept und einem TNF-Antagonisten nicht empfohlen.

Kombination mit anderen Arzneimitteln

Populationspharmakokinetische Untersuchungen zeigten keinen Einfluss von Methotrexat, NSARs und Kortikosteroiden auf die Abatacept-Clearance (siehe Abschnitt 5.2).

Bei der Anwendung von Abatacept in Kombination mit Sulfasalazin, Hydroxychloroquin oder Leflunomid gab es keine größeren Sicherheitsbedenken.

Kombination mit anderen Arzneimitteln, die das Immunsystem beeinträchtigen, und mit Impfungen

Die gleichzeitige Anwendung von Abatacept und immunsuppressiven oder immunmodulatorischen Biologika könnte die Wirkung von Abatacept auf das Immunsystem potenzieren. Es liegen nicht genügend Daten vor, um die Sicherheit und Wirksamkeit von Abatacept in Kombination mit Anakinra oder Rituximab zu beurteilen (siehe Abschnitt 4.4).

Impfungen
Lebendvakzine sollten nicht gleichzeitig mit Abatacept oder innerhalb von 3 Monaten nach Absetzen gegeben werden. Es liegen keine Daten hinsichtlich der Sekundärübertragung von Infektionen von Personen, die Lebendvakzine erhalten, auf Patienten, die mit Abatacept behandelt werden, vor. Arzneimittel, die wie Abatacept auf das Immunsystem wirken, können die Wirksamkeit mancher Immunisierungen schwächen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6).

Klinische Studien, in denen der Einfluss von Abatacept auf die Antikörper-Antwort auf Impfung bei gesunden Probanden bzw. auf die Antikörper-Antwort auf Influenza- oder Pneumokokken-Impfstoff bei Patienten mit Rheumatoider Arthritis (RA) untersucht wurden, legen nahe, dass Abatacept zwar die Effektivität der Immunantwort abschwächen kann, aber die Fähigkeit, eine klinisch signifikante oder positive Immunantwort zu entwickeln, nicht signifikant hemmt.

Abatacept wurde in einer offenen Studie mit RA-Patienten untersucht, die mit dem 23-valenten Pneumokokken-Impfstoff geimpft wurden. Nach der Pneumokokken-Impfung konnten 62 der 112 mit Abatacept behandelten Patienten eine adäquate Immunantwort von mindestens einer 2-fachen Erhöhung des Antikörpertiters auf den Pneumokokken-Polysaccharid-Impfstoff aufbauen.

Abatacept wurde in einer weiteren offenen Studie mit RA-Patienten untersucht, die mit dem saisonalen trivalenten Influenza-Impfstoff geimpft wurden. Nach der Influenza-Impfung konnten 73 der 119 mit Abatacept behandelten Patienten, die vor der Impfung keine Schutz-bietenden Antikörper-Spiegel aufwiesen, eine adäquate Immunantwort von mindestens einer 4-fachen Erhöhung des Antikörpertiters auf den trivalenten Influenza-Impfstoff aufbauen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft und Frauen im gebärfähigen Alter

Es liegen keine hinreichenden Daten für die Verwendung von Abatacept bei Schwangeren vor. In präklinischen Studien zur embryofetalen Entwicklung wurden bei Dosierungen von bis zum 29-fachen der Humandosis von 10 mg/kg basierend auf der AUC keine unerwünschten Wirkungen beobachtet. In einer Studie zur prä- und postnatalen Entwicklung bei Ratten wurden bei Dosen, die bezogen auf die AUC um das 11-fache höher waren als eine Humandosis von 10 mg/kg, begrenzte Veränderungen der Immunfunktion beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

ORENCIA darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dass eine Behandlung mit Abatacept aufgrund des klinischen Zustandes der Frau erforderlich ist. Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung und bis zu 14 Wochen nach der letzten Abatacept-Dosis zuverlässige Verhütungsmethoden anwenden.

Ein Übertritt über die Plazentaschranke von Abatacept in das Serum des Fötus kann bei Frauen, die während der Schwangerschaft mit Abatacept behandelt wurden, nicht ausgeschlossen werden. Infolgedessen kann ein erhöhtes Infektionsrisiko für den Säugling bestehen. Die Sicherheit einer Impfung mit Lebendvakzinen ist für den Säugling, der *in utero* mit Abatacept in Kontakt kam, nicht bekannt. Eine Impfung mit Lebendvakzinen der betreffenden Kinder wird bis zu 14 Wochen nach der letzten Behandlung der Mutter mit Abatacept während der Schwangerschaft nicht empfohlen.

Stillzeit

Abatacept wurde in der Muttermilch von Ratten nachgewiesen.

Es ist nicht bekannt, ob Abatacept in die Muttermilch übergeht.

Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden.

Das Stillen soll während der Behandlung mit ORENCIA und bis zu 14 Wochen nach der letzten Abatacept-Dosis unterbrochen werden.

Fertilität

Es wurden keine Studien zu den potenziellen Auswirkungen von Abatacept auf die menschliche Fertilität durchgeführt.

Bei Ratten zeigte Abatacept keine unerwünschten Wirkungen auf die männliche oder weibliche Fertilität (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Aufgrund des Wirkmechanismus ist zu erwarten, dass Abatacept keinen oder nur einen vernachlässigbaren Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen hat. Benommenheit und reduzierte Sehschärfe wurden jedoch als häufige bzw. gelegentliche Nebenwirkungen bei Patienten, die mit ORENCIA behandelt wurden, berichtet. Wenn Patienten solche Symptome an sich beobachten, sollten sie die aktive Teilnahme am Straßenverkehr oder das Bedienen von Maschinen vermeiden.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils bei Rheumatoider Arthritis

Abatacept wurde in placebokontrollierten klinischen Studien an Patienten mit aktiver Rheumatoider Arthritis untersucht (2.653 Patienten mit Abatacept, 1.485 mit Placebo).

In placebokontrollierten klinischen Studien mit Abatacept wurden bei 49,4 % der mit Abatacept behandelten Patienten und bei 45,8 % der mit Placebo behandelten Patienten unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAWs) gemeldet. Die am häufigsten gemeldeten unerwünschten Arzneimittelwirkungen (≥ 5 %) bei den mit Abatacept behandelten Patienten waren Kopfschmerzen, Übelkeit und Infektionen der oberen Atemwege (einschließlich Sinusitis). Der Anteil der Patienten, die die Behandlung aufgrund von UAWs abbrachen, lag bei 3,0 % der mit Abatacept behandelten Patienten und 2,0 % der mit Placebo behandelten Patienten.

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils bei Psoriasis-Arthritis

Abatacept wurde bei Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis in zwei placebokontrollierten klinischen Studien untersucht (341 Patienten mit Abatacept, 253 Patienten mit Placebo) (siehe Abschnitt 5.1). Während der 24-wöchigen placebokontrollierten Periode der größeren Studie PsA-II war der Anteil der Patienten mit unerwünschten Nebenwirkungen in der Abatacept- und der Placebo-Behandlungsgruppe (15,5 % bzw. 11,4 %) ähnlich. Während der 24-wöchigen placebokontrollierten Periode trat in keiner der Behandlungsgruppen eine der unerwünschten Nebenwirkungen häufiger auf als ≥ 2 %. Das Gesamtsicherheitsprofil war zwischen den Studien PsA-I und PsA-II vergleichbar und stimmte mit dem Sicherheitsprofil in der Rheumatoiden Arthritis überein (Tabelle 2).

Tabellarische Auflistung der unerwünschten Arzneimittelwirkungen

In Tabelle 2 werden die unerwünschten Arzneimittelwirkungen, die in klinischen Studien und seit der Markteinführung beobachtet wurden, nach Organsystem und Häufigkeit sortiert und in die folgenden Kategorien eingeteilt, aufgelistet: sehr häufig (≥ 1/10); häufig (≥ 1/100 bis < 1/10); gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100); selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000); sehr selten (< 1/10.000). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Tabelle 2: Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Sehr häufig	Infektion der oberen Atemwege (einschließlich Tracheitis, Nasopharyngitis und Sinusitis)
	Häufig	Infektion der unteren Atemwege (einschließlich Bronchitis), Harnwegsinfekt, Herpesinfektionen (einschließlich Herpes simplex, oralem Herpes und Herpes zoster), Pneumonie, Influenza
	Gelegentlich	Zahninfektion, Onychomykose, Sepsis, muskoskeletale Infektionen, Hautabszesse, Pyelonephritis, Rhinitis, Infektion des Ohrs
	Selten	Tuberkulose, Bakteriämie, gastrointestinale Infektion, Beckenentzündung

Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	Gelegentlich Selten	Basalzellkarzinom, Papillom der Haut Lymphom, bösartige Neubildung der Lunge, Plattenepithelkarzinom
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Gelegentlich	Thrombozytopenie, Leukopenie
Erkrankungen des Immunsystems	Gelegentlich	Überempfindlichkeit
Psychiatrische Erkrankungen	Gelegentlich	Depression, Angstgefühl, Schlafstörung (einschließlich Schlaflosigkeit)
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig Gelegentlich	Kopfschmerzen, Benommenheit Migräne, Parästhesie
Augenerkrankungen	Gelegentlich	Konjunktivitis, trockene Augen, reduzierte Sehschärfe
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Gelegentlich	Vertigo
Herzerkrankungen	Gelegentlich	Herzklopfen, Tachykardie, Bradykardie
Gefäßerkrankungen	Häufig Gelegentlich	Hypertonie, erhöhter Blutdruck Hypotonie, Hitzewallungen, Flush,Vaskulitis, erniedrigter Blutdruck
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Häufig Gelegentlich	Husten Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung verschlimmert, Bronchospasmus, Giemen, Dyspnoe, Engegefühl in der Kehle
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig Gelegentlich	Abdominalschmerzen, Diarrhöe, Übelkeit, Dyspepsie, Geschwürbildung im Mundbereich, aphthöse Stomatitis, Erbrechen Gastritis
Leber- und Gallenerkrankungen	Häufig	Leberfunktionsstörung (einschließlich erhöhter Transaminasen)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig Gelegentlich	Hautausschlag (einschließlich Dermatitis) Erhöhte Neigung zu Blutergüssen, trockene Haut, Alopezie, Pruritus, Urtikaria, Psoriasis, Akne, Erythem, Hyperhidrosis
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Gelegentlich	Arthralgie, Schmerzen in den Gliedmaßen
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Gelegentlich	Amenorrhoe, Menorrhagie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig Gelegentlich	Fatigue, Asthenie Grippeähnliche Beschwerden, Gewichtszunahme

Beschreibung ausgewählter unerwünschter Arzneimittelwirkungen

Infektionen
In den placebokontrollierten klinischen Studien mit Abatacept wurden bei 22,7 % der mit Abatacept behandelten Patienten und bei 20,5 % der mit Placebo behandelten Patienten Infektionen gemeldet, die zumindest in einem möglichen Zusammenhang mit der Behandlung stehen.

Schwerwiegende Infektionen, die zumindest in einem möglichen Zusammenhang mit der Behandlung stehen, wurden bei 1,5 % der mit Abatacept behandelten Patienten und bei 1,1 % der mit Placebo behandelten Patienten gemeldet. Die Arten der schwerwiegenden Infektionen waren bei den mit Abatacept behandelten Patienten und den mit Placebo behandelten Patienten ähnlich (siehe Abschnitt 4.4).

Die Inzidenzrate (95 % CI) für schwerwiegende Infektionen war 3,0 (2,3; 3,8) pro 100 Patientenjahre bei den mit Abatacept behandelten Patienten und 2,3 (1,5; 3,3) pro 100 Patientenjahre bei den mit Placebo behandelten Patienten in den Doppelblindstudien.

In der kumulativen Periode der klinischen Studien bei insgesamt 7.044 Patienten, die mit Abatacept behandelt wurden, lag die Inzidenz von schwerwiegenden Infektionen in 20.510 Patientenjahren bei 2,4 pro 100 Patientenjahre. Die auf das Jahr umgerechnete Inzidenz blieb stabil.

Malignitäten
Malignome wurden in placebokontrollierten klinischen Studien in 1,2 % (31/2.653) der mit Abatacept behandelten Patienten und bei 0,9 % (14/1.485) der mit Placebo behandelten Patienten berichtet. Die Inzidenzrate für Malignitäten betrug 1,3 (0,9; 1,9) pro 100 Patientenjahre für die mit Abatacept behandelten Patienten und 1,1 (0,6; 1,9) pro 100 Patientenjahre für die mit Placebo behandelten Patienten.

In der kumulativen Periode der klinischen Studien bei insgesamt 7.044 Patienten, die mit Abatacept behandelt wurden, lag die Inzidenz von Malignomen in 21.011 Patientenjahren (von denen über 1.000 mit Abatacept über 5 Jahre behandelt wurden) bei 1,2 (1,1; 1,4) pro 100 Patientenjahre und die auf das Jahr umgerechneten Inzidenzraten blieben stabil.

Die am häufigsten berichtete Malignität in den Placebo kontrollierten Studien war nicht-Melanom-Hautkrebs mit 0,6 (0,3; 1,0) pro 100 Patientenjahre für die mit Abatacept behandelten Patienten, 0,4 (0,1; 0,9) pro 100 Patientenjahre für die mit Placebo behandelten Patienten und 0,5 (0,4; 0,6) in der kumulativen Periode.

Der am häufigsten berichtete solide Tumor in den Placebo kontrollierten Studien war Lungenkrebs mit 0,17 (0,05; 0,43) pro 100 Patientenjahre für die mit Abatacept behandelten Patienten, 0 für die mit Placebo behandelten Patienten und 0,12 (0,08; 0,17) pro 100 Patientenjahre in der kumulativen Periode. Der häufigste bösartige hämatologische Tumor war das Lymphom mit 0,04 (0; 0,24) pro 100 Patientenjahre für die mit Abatacept behandelten Patienten, 0 für die mit Placebo behandelten Patienten und 0,06 (0,03; 0,1) pro 100 Patientenjahre in der kumulativen Periode.

In Registerstudien aus Dänemark und Schweden wurde ein höheres Risiko für nicht-Melanom-Hautkrebs bei mit Abatacept behandelten Patienten mit rheumatoider Arthritis im Vergleich zu anderen DMARDs berichtet. In Dänemark betrugen die standardisierten Inzidenzraten (IR) für Basalzellkarzinome (BCC) und Plattenepithelkarzinome (SCC) bei mit Abatacept behandelten Patienten (n = 1.280) 0,86/100 Patientenjahre (95 % CI 0,66-1,11) und 0,21/100 Patientenjahre (95 % CI 0,12-0,36) und die nach Alter, Geschlecht und Krankengeschichte bereinigten Hazard Ratios (HR) für BCC und SCC bei mit Abatacept behandelten Patienten betrugen 1,49 (95 % CI 1,07-2,09) und 2,49 (1,26-4,91) im Vergleich mit Patienten, die mit gezielten DMARDs (n = 9.256) behandelt wurden. In schwedischen Daten lagen die IR bei mit Abatacept behandelten Patienten (n = 5.052) bei 1,13/100 Patientenjahren (95 % CI 1,01-1,26) und 0,38/100 Patientenjahren (95 % CI 0,32-0,46) für BCC und SCC und die entsprechenden bereinigten HRs betrugen 1,11 (95 % CI 0,98-1,25) und 1,61 (95 % CI 1,29-1,99) bei mit Abatacept behandelten Patienten im Vergleich zu Patienten, die mit biologischen/gezielten DMARDs behandelt wurden (n = 43.096). Mit Abatacept behandelte Patienten hatten bei Aufnahme in das Register tendenziell eine schwerere rheumatoide Arthritis und eine höhere Belastung durch Komorbiditäten. In diesen Registerdaten wurde kein erhöhtes Risiko für andere Malignome festgestellt.

Infusionsbedingte Reaktionen
Akute infusionsbedingte Ereignisse (Ereignisse, die innerhalb 1 Stunde nach Infusionsbeginn auftreten) waren in sieben gepoolten intravenösen Studien (für die Studien II, III, IV und V siehe Abschnitt 5.1) häufiger bei den mit Abatacept behandelten Patienten als bei den mit Placebo behandelten Patienten (5,2 % bei Abatacept, 3,7 % bei Placebo). Das am häufigsten mit Abatacept berichtete Ereignis (1-2 %) war Benommenheit.

Zu den akuten infusionsbedingten Ereignissen, die bei > 0,1 % bis ≤ 1 % der mit Abatacept behandelten Patienten auftraten, zählten kardiopulmonale Symptome wie Hypotonie, verringerter Blutdruck, Tachykardie, Bronchospasmus und Dyspnoe; weitere Symptome waren unter anderem Myalgie, Übelkeit, Erythem, Flushing, Urtikaria, Überempfindlichkeit, Juckreiz, Engegefühl in der Kehle, Brustkorbbeschwerden, Schüttelfrost, Extravasat an der Infusionsstelle, Schmerzen an der Infusionsstelle, Schwellung an der Infusionsstelle, Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion und Hautausschlag. Die meisten dieser Reaktionen waren leicht bis mittelschwer.

Anaphylaxie trat während der doppelblinden und der kumulativen Periode selten auf. Überempfindlichkeit wurde gelegentlich berichtet. Andere Reaktionen, die möglicherweise in Zusammenhang mit einer Überempfindlichkeit gegenüber dem Arzneimittel stehen, wie Hypotonie, Urtikaria und Dyspnoe, die innerhalb von 24 Stunden nach einer ORENCIA-Infusion auftraten, kamen gelegentlich vor.

Zum Studienabbruch aufgrund einer akuten infusionsbedingten Reaktion kam es bei 0,3 % der Patienten, die Abatacept erhielten, und bei 0,1 % der mit Placebo behandelten Patienten.

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAWs) bei Patienten mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD)
In Studie IV wurden 37 Patienten mit COPD intravenös mit Abatacept und 17 Patienten mit Placebo behandelt. Bei den COPD-Patienten, die intravenös mit Abatacept behandelt wurden, entwickelten sich häufiger unerwünschte Arzneimittelwirkungen als bei denen, die mit Placebo behandelt wurden (51,4 % im Vergleich zu 47,1 %). Zu Erkrankungen der Atemwege kam es häufiger bei mit Abatacept behandelten Patienten als bei Patienten, die mit Placebo behandelt wurden (10,8 % im Vergleich zu 5,9 %); dazu zählten eine Verschlimmerung der COPD und Dyspnoe. Der Anteil der COPD-Patienten, bei denen sich eine schwerwiegende unerwünschte Arzneimittelwirkung entwickelte, war höher bei den mit Abatacept behandelten Patienten als bei denen, die Placebo erhielten (5,4 % im Vergleich zu 0 %). Dazu zählten eine Verschlimmerung der COPD (1 von 37 Patienten [2,7 %]) und Bronchitis (1 von 37 Patienten [2,7 %]).

Autoimmunprozesse
Die Abatacept-Therapie führte im Vergleich zu Placebo nicht zu einer erhöhten Bildung von Autoantikörpern, d.h. antinukleären und Anti-dsDNA-Antikörpern.

Die Inzidenz von Autoimmunerkrankungen in mit Abatacept behandelten Patienten war während der doppelblinden Phase 8,8 (7,6; 10,1) pro 100 Patientenjahre Exposition und 9,6 (7,9; 11,5) pro 100 Patientenjahre Exposition in den mit Placebo behandelten Patienten. Die Inzidenz in mit Abatacept behandelten Patienten war 3,8 pro 100 Patientenjahre in der kumulativen Periode. Die am häufigsten berichteten Autoimmunerkrankungen abgesehen von der untersuchten Indikation während der kumulativen Periode waren Psoriasis, rheumatoide Knötchen und Sjögren-Syndrom.

Immunogenität
Die Bestimmung von Antikörpern gegen das Abatacept-Molekül wurde mit Hilfe von ELISA-Tests bei 3.985 Patienten mit Rheumatoider Arthritis durchgeführt, die bis zu 8 Jahre lang mit Abatacept behandelt wurden. Einhundertsiebenundachtzig von 3.877 (4,8 %) Patienten entwickelten während der Behandlung Anti-Abatacept Antikörper. Bei Patienten, die nach Absetzen von Abatacept (> 42 Tage nach der letzten Dosis) auf Anti-Abatacept Antikörper getestet wurden, waren 103 von 1.888 (5,5 %) seropositiv.

Proben mit nachgewiesener Bindungsaktivität an CTLA-4 wurden auf neutralisierende Antikörper untersucht. Bei zweiundzwanzig von 48 auswertbaren Patienten zeigte sich signifikante neutralisierende Aktivität. Die potenzielle klinische Bedeutung der Bildung von neutralisierenden Antikörpern ist nicht bekannt.

Insgesamt gab es keine offensichtliche Korrelation zwischen der Entwicklung von Antikörpern und dem klinischen Ansprechen oder unerwünschten Ereignissen. Allerdings war die Anzahl der Patienten, die Antikörper entwickelten, zu begrenzt für eine abschließende Bewertung. Da Untersuchungen der Immunogenität produktspezifisch sind, sind Vergleiche von Antikörper-Raten mit denen von anderen Produkten nicht aussagekräftig.

Sicherheitshinweis in Bezug auf die pharmakologische Klasse
Abatacept ist der erste selektive Costimulationsmodulator. Informationen zur relativen Sicherheit in einer klinischen Studie im Vergleich zu Infliximab sind in Abschnitt 5.1 zusammengefasst.

Kinder und Jugendliche

Abatacept wurde bei Patienten mit pJIA in zwei klinischen Studien (pJIA SC-Studie und pJIA IV-Studie) untersucht. Die pJIA SC-Studie umfasste 46 Patienten in der Kohorte im Alter von 2 bis 5 Jahren und 173 Patienten in der Kohorte im Alter von 6 bis 17 Jahren. Die pJIA IV-Studie umfasste 190 Patienten in der Kohorte im Alter von 6 bis 17 Jahren. Während der initialen 4-monatigen Open-Label Behandlungsperiode war das gesamte Sicherheitsprofil bei diesen 409 pJIA-Patienten ähnlich dem in der RA-Population, mit den folgenden Ausnahmen bei den pJIA-Patienten:

- Häufige Nebenwirkungen: Pyrexie
- Gelegentliche Nebenwirkungen: Hämaturie, Otitis (Media und Externa).

Beschreibung ausgewählter unerwünschter Arzneimittelwirkungen

Infektionen
Infektionen waren die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen bei Patienten mit pJIA. Die Arten von Infektionen entsprachen denen, die im Allgemeinen bei ambulanten pädiatrischen Patienten beobachtet wurden. Während der initialen 4-monatigen Behandlungsperiode mit intravenös und subkutan angewendetem Abatacept bei 409 Patienten mit pJIA waren die häufigsten Nebenwirkungen Nasopharyngitis (3,7 % Patienten) und Infektionen der oberen Atemwege (2,9 % Patienten). Zwei schwerwiegende Infektionen (Varizellen und Sepsis) wurden während der 4-monatigen initialen Behandlung mit Abatacept berichtet.

Infusionsbedingte Reaktionen
Von 190 Patienten mit pJIA, die intravenös mit ORENCIA behandelt wurden, brach ein Patient (0,5 %) die Therapie ab, auf Grund von nicht aufeinander folgenden Infusionsreaktionen, nämlich Bronchospasmus und Urtikaria. Während der Phasen A, B, und C traten akute, infusionsbedingte Reaktionen mit einer Häufigkeit von 4 %, 2 % bzw. 4 % auf und entsprachen den Arten von Reaktionen, die bei Erwachsenen berichtet wurden.

Immunogenität
Antikörper, die gegen das gesamte Abatacept-Molekül oder das CTLA-4 Segment gerichtet waren, wurden durch ELISA-Assays bei Patienten mit pJIA nach wiederholter Behandlung mit intravenös angewendetem ORENCIA bestimmt. Der Anteil der Seropositivität bei Patienten, die eine Therapie mit Abatacept erhielten war 0,5 % (1/189) während Phase A; 13,0 % (7/54) während Phase B und 12,8 % (19/148) während Phase C. Für Patienten in Phase B, die in die Placebo-Gruppe randomisiert wurden (und daher bis zu 6 Monate nicht therapiert wurden) betrug der Anteil der Seropositivität 40,7 % (22/54). Im Allgemeinen gab es vorübergehend Anti-Abatacept Antikörper mit niedrigem Titer. Das Fehlen von gleichzeitig verabreichtem Methotrexat (MTX) schien nicht mit einem höheren Anteil der Seropositivität bei den Placebo-Empfängern in Phase B assoziiert zu sein. Das Vorhandensein von Antikörpern war weder mit unerwünschten Reaktionen oder Infusionsreaktionen, noch der Änderung der Wirksamkeit oder der Serumkonzentration von Abatacept assoziiert. Von den 54 Patienten, bei denen ORENCIA während der doppelblinden Phase bis zu 6 Monaten nicht angewendet wurde, zeigte keiner eine Infusionsreaktion nach Wiederaufnahme der ORENCIA Behandlung.

Langzeit Extensionsphase
Während der Extensionsphase der pJIA-Studien (20 Monate in der pJIA-SC Studie und 5 Jahre in der pJIA-IV-Studie) war das Sicherheitsprofil bei den pJIA-Patienten im Alter von 6 bis 17 Jahren mit dem bei erwachsenen Patienten vergleichbar. Bei einem Patienten wurde während der Extensionsphase der pJIA IV-Studie Multiple Sklerose diagnostiziert. Eine schwerwiegende Nebenwirkung einer Infektion (Extremitätenabszess) wurde in der Altersgruppe der 2- bis 5-Jährigen während der 20-monatigen Extensionsphase der pJIA SC-Studie berichtet.

Langzeitdaten zur Sicherheit in der Altersgruppe der 2 bis 5-Jährigen mit pJIA waren begrenzt, doch die vorhandenen Erkenntnisse zeigten keine neuen Sicherheitsbedenken bei dieser jüngeren pädiatrischen Population. Während des 24-monatigen kumulativen Phase der pJIA SC-Studie (4-monatige Kurzzeitphase plus 20-monatiger Extensionsphase) wurde in der Altersgruppe der 2- bis

5-Jährigen (87,0 %) eine höhere Infektionsrate gemeldet als in der Altersgruppe der 6- bis 17-Jährigen (68,2 %). Dies ist vor allem auf nicht schwerwiegende Infektionen der oberen Atemwege in der Altersgruppe der 2 bis 5-Jährigen zurückzuführen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung anzuzeigen am:

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: http://www.bfarm.de

4.9 Überdosierung

Dosierungen von bis zu 50 mg/kg wurden ohne eine offensichtliche toxische Wirkung angewendet. Im Fall einer Überdosierung wird empfohlen, den Patienten auf Zeichen oder Symptome von Nebenwirkungen zu überwachen und eine geeignete symptomatische Therapie einzuleiten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Immunsuppressiva, selektive Immunsuppressiva, ATC-Code: L04AA24

Abatacept ist ein Fusionsprotein aus der extrazellulären Domäne des humanen zytotoxischen T-Lymphozyten-Antigens-4 (CTLA-4) gebunden an einen modifizierten Fc-Teil des humanen Immunglobulins G1 (IgG1). Abatacept wird durch rekombinante DNA-Technologie aus Ovarialzellen des Chinesischen Hamsters gewonnen.

Wirkmechanismus

Abatacept moduliert selektiv ein wichtiges costimulatorisches Signal, das für die volle Aktivierung der CD28 exprimierenden T-Lymphozyten benötigt wird. Für die volle Aktivierung von T-Lymphozyten braucht es zwei Signale, die von antigenpräsentierenden Zellen ausgegeben werden: Das Erkennen eines spezifischen Antigens durch einen T-Zell-Rezeptor (Signal 1) und ein zweites, das costimulatorische Signal. Ein wichtiger costimulatorischer Signalweg beinhaltet die Bindung von CD80- und CD86-Molekülen auf der Oberfläche der antigenpräsentierenden Zellen an den CD28-Rezeptor auf den T-Lymphozyten (Signal 2). Abatacept hemmt diesen costimulatorischen Signalweg selektiv, indem es spezifisch an CD80 und CD86 bindet. Studien haben gezeigt, dass Abatacept die Antwort von naiven T-Lymphozyten stärker beeinträchtigt als die von T-Gedächtniszellen.

Im Rahmen von *in-vitro*-Studien und Tierversuchen wurde nachgewiesen, dass Abatacept die T-Lymphozyten-abhängige Immunantwort und Entzündung moduliert. *In vitro* schwächt Abatacept die Aktivierung von humanen T-Lymphozyten, messbar als verminderte Proliferation und Zytokin-Produktion. Abatacept verringert die antigenspezifische Produktion von TNFα, Interferon-γ und Interleukin-2 durch T-Lymphozyten.

Pharmakodynamische Wirkungen

Unter Abatacept kam es zu einer dosisabhängigen Reduktion der Serumspiegel von löslichem Interleukin-2-Rezeptor (einem Marker für die T-Lymphozyten-Aktivierung), von Serum-Interleukin-6 (einem Produkt von aktivierten synovialen Makrophagen und fibroblastenähnlichen Synoviozyten bei der Rheumatoiden Arthritis), von Rheumafaktor (einem durch Plasmazellen gebildeten Autoantikörper) und von C-reaktivem Protein (einem akute-Phase-Reaktanten bei Entzündungen). Darüber hinaus verringerten sich die Serumspiegel von Matrixmetalloproteinase-3, die Knorpelabbau und Gewebeveränderungen verursacht. Ebenfalls wurden verringerte Serumspiegel von TNFα beobachtet.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit bei Erwachsenen mit Rheumatoider Arthritis

Die Wirksamkeit und Sicherheit von intravenös angewendetem Abatacept wurde in randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten klinischen Studien mit erwachsenen Patienten mit aktiver Rheumatoider Arthritis untersucht, die gemäß den Kriterien des American College of Rheumatology (ACR) diagnostiziert worden war. In den Studien I, II, III, V und VI mussten die Patienten bei der Randomisierung mindestens 12 druckschmerzhafte und 10 geschwollene Gelenke aufweisen. Bei Studie IV war keine bestimmte Anzahl an druckschmerzhaften oder geschwollenen Gelenken vorgegeben.

In den Studien I, II und V wurden die Wirksamkeit und Sicherheit von Abatacept im Vergleich zu Placebo bei Patienten beurteilt, die auf Methotrexat unzureichend ansprachen und weiterhin ihre stabile Dosis Methotrexat erhielten. In Studie V wurden zusätzlich die Sicherheit und die Wirksamkeit von Abatacept oder Infliximab im Vergleich zu Placebo untersucht. In Studie III wurden die Sicherheit und die Wirksamkeit von Abatacept bei Patienten beurteilt, die unzureichend auf einen TNF-Antagonisten ansprachen, wobei der TNF-Antagonist vor der Randomisierung abgesetzt wurde; andere DMARDs waren zugelassen. In Studie IV wurde in erster Linie die Sicherheit bei Patienten mit aktiver Rheumatoider Arthritis beurteilt, bei denen trotz einer aktuellen Behandlung mit DMARDs und/oder Biologika eine zusätzliche Intervention erforderlich war; alle zum Zeitpunkt des Studieneintritts angewendeten DMARDs/Biologika wurden weiterhin gegeben. In Studie VI wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Abatacept an Methotrexat-naiven, Rheumafaktor (RF)- und/oder antizyklischen Citrullin-Peptid 2 (Anti-CCP2)-positiven Patienten untersucht. Diese Pati-

enten hatten eine frühzeitige, erosive Rheumatoide Arthritis (≤ 2 Jahre Krankheitsdauer) und erhielten randomisiert Abatacept und Methotrexat oder Methotrexat und Placebo. In Studie SC-II wurden die relative Wirksamkeit und Sicherheit von Abatacept und Adalimumab untersucht, die beide subkutan verabreicht wurden, ohne intravenöse Aufsättigungsdosis (Loading-Dose) und mit MTX als Begleitmedikation bei Patienten mit mäßiger bis schwerer aktiver Rheumatoider Arthritis und einem nicht ausreichendem Ansprechen auf eine vorangegangene Behandlung mit MTX. In Studie SC-III wurde Abatacept subkutan in Kombination mit Methotrexat (MTX) oder als Abatacept-Monotherapie untersucht und mit einer MTX-Monotherapie im Hinblick auf die Induktion der Remission nach 12-monatiger Therapie und die mögliche Erhaltung einer medikationsfreien Remission nach dem vollständigen Absetzen der Arzneimittel verglichen. Bei den Patienten handelte es sich um erwachsene MTX-naive Patienten mit hochaktiver, früher Rheumatoider Arthritis (mittlerer DAS28-CRP von 5,4, mittlere Symptomdauer weniger als 6,7 Monate) und schlechten Prognosefaktoren für eine schnell fortschreitende Erkrankung (z.B. Antikörper gegen citrullinierte Proteine [ACPA+], gemessen durch den Anti-CCP2-Assay, und/oder RF+ und Gelenkerosionen zu Studienbeginn).

Die Patienten der Studie I erhielten randomisiert 12 Monate lang entweder 2 mg/kg Abatacept oder 10 mg/kg Abatacept, oder Placebo. Die Patienten der Studien II, III, IV und VI erhielten randomisiert über 12 Monate (Studien II, IV und VI) oder 6 Monate (Studie III) eine feste Dosis von etwa 10 mg/kg Abatacept, oder Placebo. Die Abatacept-Dosis betrug 500 mg bei Patienten mit einem Körpergewicht unter 60 kg, 750 mg bei Patienten mit einem Körpergewicht von 60 bis 100 kg, und 1.000 mg bei Patienten mit einem Körpergewicht über 100 kg. Die Patienten der Studie V erhielten 6 Monate lang randomisiert entweder genau diese stabile Dosis Abatacept oder 3 mg/kg Infliximab, oder Placebo. Studie V wurde nur mit der Abatacept- und der Infliximab-Gruppe noch 6 Monate lang weitergeführt.

In den Studien I, II, III, IV, V, VI, SC-II und SC-III wurden 339, 638, 389, 1.441, 431, 509, 646 und 351 erwachsene Patienten untersucht.

Klinisches Ansprechen

ACR-Response
Der prozentuale Anteil der mit Abatacept behandelten Patienten, die eine ACR20-, ACR50- oder ACR70-Response in Studie II (Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf Methotrexat), Studie III (Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf TNF-Antagonisten), und Studie VI (Methotrexat-naive Patienten) erreichten, ist in Tabelle 3 dargestellt.

Bei den mit Abatacept behandelten Patienten wurde in den Studien II und III nach der ersten Dosis (Tag 15) eine statistisch signifikante Verbesserung der ACR20-Response im Vergleich zu Placebo beobachtet und diese Verbesserung blieb über den Verlauf der Studien hinweg signifikant. In Studie VI wurde nach 29 Tagen eine statistisch signifikante Verbesserung der ACR20-Response bei mit Abatacept und Methotrexat behandelten Patienten gegenüber mit Methotrexat und Placebo behandelten Patienten beobachtet und während der Studiendauer beibehalten. In Studie II entwickelten 43 % der Patienten, bei denen nach 6 Monaten keine ACR20-Response erreicht worden war, nach 12 Monaten eine ACR20-Response.

Tabelle 3: Klinische Ansprechraten in kontrollierten Studien

	Prozent Patienten					
	MTX-Naiv		Unzureichendes Ansprechen auf MTX		Unzureichendes Ansprechen auf einen TNF-Antagonisten	
	Studie VI		Studie II		Studie III	
Ansprechrate	Abatacept[a] + MTX n = 256	Placebo + MTX n = 253	Abatacept[a] + MTX n = 424	Placebo + MTX n = 214	Abatacept[a] + DMARDs[b] n = 256	Placebo + DMARDs[b] n = 133
ACR 20						
Tag 15	24 %	18 %	23 %*	14 %	18 %**	5 %
Monat 3	64 %††	53 %	62 %***	37 %	46 %***	18 %
Monat 6	75 %†	62 %	68 %***	40 %	50 %***	20 %
Monat 12	76 %‡	62 %	73 %***	40 %	NA[d]	NA[d]
ACR 50						
Monat 3	40 %‡	23 %	32 %***	8 %	18 %**	6 %
Monat 6	53 %‡	38 %	40 %***	17 %	20 %***	4 %
Monat 12	57 %‡	42 %	48 %***	18 %	NA[d]	NA[d]
ACR 70						
Monat 3	19 %†	10 %	13 %***	3 %	6 %††	1 %
Monat 6	32 %†	20 %	20 %***	7 %	10 %**	2 %
Monat 12	43 %‡	27 %	29 %***	6 %	NA[d]	NA[d]
Bedeutsames klinisches Ansprechen[c]	27 %‡	12 %	14 %***	2 %	NA[d]	NA[d]

	Prozent Patienten					
	MTX-Naiv		Unzureichendes Ansprechen auf MTX		Unzureichendes Ansprechen auf einen TNF-Antagonisten	
	Studie VI		Studie II		Studie III	
Ansprechrate	Abatacept[a] + MTX n = 256	Placebo + MTX n = 253	Abatacept[a] + MTX n = 424	Placebo + MTX n = 214	Abatacept[a] + DMARDs[b] n = 256	Placebo + DMARDs[b] n = 133
DAS28-CRP Remission[e]						
Monat 6	28 %‡	15 %	NA	NA	NA	NA
Monat 12	41 %‡	23 %	NA	NA	NA	NA

* p < 0,05, Abatacept vs. Placebo.
** p < 0,01, Abatacept vs. Placebo.
*** p < 0,001, Abatacept vs. Placebo.
† p < 0,01, Abatacept und MTX vs. MTX und Placebo
‡ p < 0,001, Abatacept und MTX vs. MTX und Placebo
†† p < 0,05, Abatacept und MTX vs. MTX und Placebo
[a] Feste Dosis von etwa 10 mg/kg (siehe Abschnitt 4.2).
[b] Zu den begleitend angewendeten DMARDs/Biologika zählten eines oder mehrere der Folgenden: Methotrexat, Chloroquin/Hydroxychloroquin, Sulfasalazin, Leflunomid, Azathioprin, Gold und Anakinra.
[c] Bedeutsames klinisches Ansprechen ist definiert als Erreichen einer ACR_{70}-Response über einen kontinuierlichen Zeitraum von 6 Monaten.
[d] Nach 6 Monaten erhielten die Patienten die Gelegenheit, an einer offenen Studie teilzunehmen.
[e] DAS28-CRP Remission ist definiert als ein DAS28-CRP Score < 2,6

In der offenen Fortsetzung der Studien I, II, III und VI wurde eine dauerhafte und anhaltende ACR20-, ACR50- und ACR70-Response über 7 Jahre, 5 Jahre, 5 Jahre bzw. 2 Jahre der Abatacept-Therapie beobachtet. In Studie I hatten nach 7 Jahren 43 Patienten eine ACR-Response mit 72 % ACR20-, 58 % ACR50- und 44 % ACR70-Response. In Studie II wurde eine ACR-Response nach 5 Jahren bei 270 Patienten ermittelt, mit 84 % ACR20-, 61 % ACR50- und 40 % ACR70-Response. In Studie III wurde eine ACR-Response nach 5 Jahren bei 91 Patienten ermittelt, mit 74 % ACR20-, 51 % ACR50- und 23 % ACR70-Response. In Studie VI wurde eine ACR-Response nach 2 Jahren bei 232 Patienten erreicht mit 85 % ACR20-, 74 % ACR50- und 54 % ACR70-Response.

Bei anderen klinischen Kriterien zur Beurteilung der Krankheitsaktivität der Rheumatoiden Arthritis, die nicht in den ACR-Kriterien enthalten sind, z. B. Morgensteifigkeit wurden größere Verbesserungen mit Abatacept als mit Placebo beobachtet.

DAS28-Response
Die Krankheitsaktivität wurde außerdem mit dem Disease Activity Score 28 beurteilt. In den Studien II, III, V und VI wurde eine signifikante Verbesserung des DAS28 im Vergleich zu Placebo oder der Vergleichssubstanz beobachtet.

In Studie VI, in welche ausschließlich Erwachsene eingeschlossen worden sind, erreichte ein signifikant höherer Anteil der Patienten in der Abatacept und Methotrexat Gruppe (41 %) eine DAS28 (CRP)-definierte Remission (Score < 2,6) gegenüber der Methotrexat und Placebo Gruppe (23 %) nach Jahr 1. Das Ansprechen nach Jahr 1 in der Abatacept Gruppe wurde in Jahr 2 beibehalten.

Patienten, die nach 2 Jahren eine Remission erreichten (DAS28 BSG < 2,6) und die mindestens ein Jahr mit Abatacept in Studie VI behandelt wurden, waren für die Teilnahme an einer Substudie geeignet. In der Substudie wurden 108 Patienten im Verhältnis 1:1 randomisiert und doppelblind entweder mit in etwa 10 mg/kg (ABA 10) oder 5 mg/kg (ABA 5) behandelt. Nach einem Jahr Behandlung wurde die Remissionserhaltung anhand von Krankheitsschüben beurteilt. Die Zeit bis zu einem und der Anteil der Patienten mit einem Krankheitsschub waren in beiden Gruppen vergleichbar.

Studie V: Abatacept oder Infliximab versus Placebo
Eine randomisierte, doppelblinde Studie wurde durchgeführt, um die Sicherheit und Wirksamkeit von Abatacept oder Infliximab im Vergleich zu Placebo bei Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf Methotrexat zu beurteilen (Studie V). Der primäre Zielparameter war die mittlere Veränderung der Krankheitsaktivität bei den mit Abatacept behandelten Patienten im Vergleich zu den mit Placebo behandelten Patienten nach 6 Monaten, mit einer anschließenden doppelblinden Beurteilung der Sicherheit und Wirksamkeit von Abatacept und Infliximab nach 12 Monaten. Im placebokontrollierten Teil der Studie wurde nach sechs Monaten eine größere Verbesserung (p < 0,001) im DAS28 mit Abatacept und mit Infliximab als mit Placebo festgestellt; die Ergebnisse der Abatacept- und der Infliximab-Gruppe waren vergleichbar. Die ACR-Response-Raten in Studie V waren konsistent mit dem DAS28-Index. Eine weitere Verbesserung wurde nach 12 Monaten mit Abatacept beobachtet. Nach 6 Monaten waren bei 48,1 % (75) der Patienten in der Abatacept-Gruppe, bei 52,1 % (86) in der Infliximab-Gruppe und bei 51,8 % (57) in der Placebo-Gruppe Infektionen als Nebenwirkungen aufgetreten. Die Häufigkeit von schwerwiegenden Infektionen betrug 1,3 % (2) in der Abatacept-Gruppe, 4,2 % (7) in der Infliximab-Gruppe und 2,7 % (3) in der Placebo-Gruppe. Nach 12 Monaten lag die Rate der Infektionen bei 59,6 % (93) in der Abatacept-Gruppe und bei 68,5 % (113) in der Infliximab-Gruppe und die Rate der schwerwiegenden Infektionen bei 1,9 % (3) in der Abatacept-Gruppe und 8,5 % (14) in der Infliximab-Gruppe. Die offene Phase der Studie ermöglichte eine

Beurteilung der Fähigkeit von Abatacept, die Wirksamkeit beizubehalten bei Patienten, die ursprünglich auf Abatacept randomisiert wurden und der Wirksamkeit bei denjenigen Patienten, die nach einer Behandlung mit Infliximab auf Abatacept umgestellt wurden. Die Verringerung vom Ausgangswert beim mittleren DAS28 Score bei Tag 365 (-3,06) wurde bis Tag 729 (-3,34) bei den Patienten beibehalten, die mit Abatacept weiterbehandelt wurden. Bei den Patienten, die zuerst Infliximab erhielten und dann auf Abatacept umgestellt wurden, war die Verringerung im mittleren DAS28 Score vom Ausgangswert 3,29 bei Tag 729 und 2,48 bei Tag 365.

Studie SC-II: Abatacept versus Adalimumab
Eine randomisierte, einfach verblindete (Prüfarzt) Nicht-Unterlegenheitsstudie wurde durchgeführt, um die Sicherheit und Wirksamkeit von 1-mal wöchentlich subkutan (SC) verabreichtem Abatacept - ohne intravenöse (IV) Aufsättigungsdosis (Loading-Dose) - mit einer alle zwei Wochen subkutan verabreichtem Adalimumab-Gabe zu vergleichen, jeweils mit MTX als Begleitmedikation, bei Patienten mit einem nicht ausreichendem Ansprechen auf eine vorangegangene Behandlung mit MTX (Studie SC-II). Der primäre Endpunkt zeigte die Nicht-Unterlegenheit (vordefinierte Grenze von 12 %) der ACR20-Response nach 12 Monaten Behandlung, 64,8 % (206/318) für die Abatacept SC-Gruppe und 63,4 % (208/328) für die Adalimumab SC-Gruppe; der Unterschied zwischen den Studienarmen der Behandlungen betrug 1,8 % [95 % Konfidenzintervall (confidence interval, CI): -5,6; 9,2]. Die Ansprechraten waren über die gesamten 24-Monate vergleichbar. Die entsprechenden Werte für den ACR 20 nach 24 Monaten Behandlung betrugen 59,7 % (190/318) für die Abatacept SC-Gruppe und 60,1 % (197/328) für die Adalimumab SC-Gruppe. Die entsprechenden Werte für ACR 50 und ACR 70 nach 12 Monaten und 24 Monaten waren konsistent und für Abatacept und Adalimumab vergleichbar. Die angepassten mittleren Änderungen (Standardfehler, engl. standard error; SE) vom DAS28-CRP Ausgangswert waren nach 24 Monaten -2,35 (SE 0,08) [95 % CI: -2,51; -2,19] und -2,33 (SE 0,08) [95 % CI: -2,50; -2,17] in der Abatacept SC-Gruppe und in der Adalimumab SC-Gruppe, mit vergleichbarer Veränderung über die Zeit. Nach 24 Monaten, erreichten 50,6 % (127/251) [95 % CI: 44,4; 56,8] der Patienten in der Abatacept-Gruppe und 53,3 % (130/244) [95 % CI: 47,0; 59,5] der Patienten in der Adalimumab-Gruppe einen DAS 28 < 2,6. Die Verbesserung vom Ausgangswert, gemessen anhand der Ergebnisse des HAQ-DI (Health Assessment Questionnaire Disability Index) nach 24 Monaten und über die Zeit war vergleichbar zwischen Abatacept SC und Adalimumab SC.

Die Beurteilung von Sicherheit und strukturellen Schäden wurde nach einem und nach zwei Jahren vorgenommen. Das Gesamt-Sicherheitsprofil in Hinblick auf unerwünschte Ereignisse war über den Zeitraum von 24 Monaten in beiden Gruppen vergleichbar. Nach 24 Monaten wurde von unerwünschten Arzneimittelwirkungen bei 41,5 % (132/318) der mit Abatacept behandelten Patienten und bei 50 % (164/328) der mit Adalimumab behandelten Patienten berichtet. Schwerwiegende unerwünschte Arzneimittelwirkungen wurden von 3,5 % (11/318) und 6,1 % (20/328) der jeweiligen Gruppe gemeldet. 20,8 % (66/318) der Abatacept-Patienten und 25,3 % (83/328) der Adalimumab-Patienten haben die Studie vor Monat 24 beendet.

In der Studie SC-II wurde in 3,8 % (12/318) der wöchentlich mit Abatacept SC behandelten Patienten von schwerwiegenden Infektionen berichtet, wovon keine zum Abbruch der Studie führte, und bei 5,8 % (19/328) der Patienten, die alle zwei Wochen mit Adalimumab behandelt wurden, was in 9 Fällen zum Abbruch der Studie während der 24-Monats-Periode führte.

Die Häufigkeit des Auftretens von Reaktionen an der Injektionsstelle betrug 3,8 % (12/318) und 9,1 % (30/328) nach 12 Monaten (p = 0.006) und 4,1 % (13/318) und 10,4 % (34/328) nach 24 Monaten jeweils für Abatacept SC und Adalimumab SC. Über den Studien-Zeitraum von zwei Jahren berichteten 3,8 % (12/318) und 1,5 % (5/328) von den jeweils mit Abatacept SC und Adalimumab SC behandelten Patienten von leichten bis mäßig schweren Autoimmunerkrankungen (z. B. Psoriasis, Raynaud Syndrom, Erythema nodosum).

Studie SC-III: Induktion der Remission in Methotrexat-naiven RA-Patienten
Eine randomisierte und doppelblinde Studie untersuchte Abatacept SC in Kombination mit Methotrexat (Abatacept + MTX), Abatacept SC-Monotherapie oder Methotrexat-Monotherapie (MTX-Gruppe) im Hinblick auf die Induktion der Remission nach 12-monatiger Therapie und die Erhaltung einer medikationsfreien Remission nach dem vollständigen Absetzen der Arzneimittel, in erwachsenen MTX-naiven Patienten mit hochaktiver, früher Rheumatoider Arthritis und schlechten Prognosefaktoren. Das vollständige Absetzen der Arzneimittel hatte in der Mehrheit der Patienten in allen drei Behandlungsarmen (Abatacept mit Methotrexat, Abatacept allein oder Methotrexat allein) einen Verlust der Remission zur Folge (Wiederauftreten der Krankheitsaktivität) (Tabelle 4).

Tabelle 4: Remissionsraten am Ende der medikamentösen Behandlung und in Phasen nach Absetzen der Medikation in Studie SC-III

Patientenzahl	Abatacept SC + MTX n = 119	MTX n = 116	Abatacept SC n = 116
Anteil der randomisierten Patienten mit Remissionsinduktion nach 12 Monaten Behandlung			
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-Wert	0,010	N/A	N/A
SDAI klinische Remission[b]	42,0 %	25,0 %	29,3 %
Geschätzte Differenz (95 % CI) vs. MTX	17,02 (4,30; 29,73)	N/A	4,31 (-7,98; 16,61)
Boolean klinische Remission	37,0 %	22,4 %	26,7 %
Geschätzte Differenz (95 % CI) vs. MTX	14,56 (2,19; 26,94)	N/A	4,31 (-7,62; 16,24)

Patientenzahl	Abatacept SC + MTX n = 119	MTX n = 116	Abatacept SC n = 116
Anteil der randomisierten Patienten in Remission nach 12 Monaten und nach 18 Monaten (6 Monate vollständiges Absetzen der Medikation)			
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-Wert	0,045	N/A	N/A

[a] DAS28-definierte Remission (DAS28-CRP < 2,6)
[b] SDAI Kriterium (SDAI ≤ 3,3)

In der SC-III-Studie war das Sicherheitsprofil aller drei Behandlungsgruppen insgesamt vergleichbar (Abatacept + MTX, Abatacept-Monotherapie, MTX-Gruppe). Während der 12-monatigen Behandlungsperiode wurden in der jeweiligen Behandlungsgruppe in 44,5 % (53/119), 41,4 % (48/116) und 44,0 % (51/116) der Patienten unerwünschte Arzneimittelwirkungen gemeldet und in 2,5 % (3/119), 2,6 % (3/116) und 0,9 % (1/116) der Patienten wurden schwerwiegende unerwünschte Arzneimittelwirkungen gemeldet. Schwerwiegende Infektionen wurden in 0,8 % (1/119), 3,4 % (4/116) und 0 % (0/116) der Patienten gemeldet.

Radiologische Untersuchungen

Die strukturelle Gelenkschädigung wurde in den Studien II und VI radiologisch über einen Zeitraum von zwei Jahren beurteilt. Die Ergebnisse wurden unter Verwendung des von Genant modifizierten TSS (Total-Sharp-Score) und seiner Komponenten "Ausmaß der Erosionen" und "Ausmaß der Verkleinerung des Gelenkspaltes (Joint space narrowing score, JSN)" ermittelt.

In Studie II war der mediane TSS zu Studienbeginn 31,7 bei den mit Abatacept behandelten Patienten und 33,4 bei den mit Placebo behandelten Patienten. Die Kombination Abatacept/Methotrexat verhinderte die Progression struktureller Schäden im Vergleich zu Placebo/Methotrexat nach 12-monatiger Behandlung (siehe Tabelle 5). Die Progressionsrate struktureller Schäden in Jahr 2 war bei den Patienten, die randomisiert Abatacept erhalten hatten, signifikant geringer als die in Jahr 1 (p < 0,0001). Patienten, die nach einem Jahr Behandlung in der doppelblinden Phase in die Langzeitverlängerung aufgenommen wurden, wurden alle mit Abatacept behandelt und die radiologische Progression wurde bis zum Jahr 5 untersucht. Die Daten wurden in einer "as-observed"-Auswertung analysiert unter Verwendung der mittleren Änderung beim Gesamt-Score der Untersuchung aus dem Vorjahr. Die mittlere Änderung war 0,41 und 0,74 von Jahr 1 zu Jahr 2 (n = 290, 130), 0,37 und 0,68 von Jahr 2 zu Jahr 3 (n = 293, 130), 0,34 und 0,43 von Jahr 3 zu Jahr 4 (n = 290, 128) und die Änderung war 0,26 und 0,29 (n = 233, 114) von Jahr 4 zu Jahr 5 für Patienten, die ursprünglich auf Abatacept plus MTX bzw. Placebo plus MTX randomisiert wurden.

Tabelle 5: Mittlere radiologische Veränderungen im Verlauf von 12 Monaten in Studie II

Parameter	Abatacept/MTX n = 391	Placebo/MTX n = 195	P-Wert[a]
Total-Sharp-Score	1,21	2,32	0,012
Ausmaß der Erosionen	0,63	1,14	0,029
JSN-Score	0,58	1,18	0,009

[a] gemäß nicht-parametrischer Analyse.

In Studie VI war die mittlere Änderung des TSS nach 12 Monaten signifikant niedriger bei Patienten die mit Abatacept und Methotrexat behandelt wurden im Vergleich zu denen, die mit Methotrexat und Placebo behandelt wurden. Nach 12 Monaten hatten 61 % (148/242) der Patienten, die mit Abatacept und Methotrexat behandelt wurden und 53 % (128/242) der Patienten, die mit Methotrexat und Placebo behandelt wurden, keine Progression (TSS ≤ 0). Die radiologische Progression war geringer bei Patienten, die kontinuierlich mit Abatacept und Methotrexat behandelt wurden (über 24 Monate), verglichen mit Patienten, die zuerst Methotrexat und Placebo (über 12 Monate) erhielten und danach für die nächsten 12 Monate auf Abatacept und Methotrexat umgestellt wurden. Unter den Patienten, die in die offene 12-monatige Phase aufgenommen wurden, hatten 59 % (125/213) der Patienten, die kontinuierlich mit Abatacept und Methotrexat behandelt wurden und 48 % (92/192) der Patienten die zuerst Methotrexat erhielten und dann auf die Kombination mit Abatacept umgestellt wurden, keine Progression.

In Studie SC-III wurde eine strukturelle Gelenkschädigung mittels Magnet-Resonanz-Imaging (MRI) untersucht. Die Abatacept + MTX Gruppe zeigte ein geringeres Fortschreiten der strukturellen Gelenkschädigung im Vergleich zur MTX-Gruppe wie anhand des mittleren Unterschieds zwischen den Behandlungsarmen von Abatacept + MTX Gruppe versus MTX-Gruppe beschrieben (Tabelle 6).

Tabelle 6: Strukturelle und inflammatorische MRI Untersuchung in Studie SC-III

Mittlerer Unterschied zwischen den Behandlungsarmen Abatacept SC + MTX vs. MTX nach 12 Monaten (95 % CI)*	
MRI Erosions-Score	-1,22 (-2,20; -0,25)
MRI Osteitis/Knochenödem-Score	-1,43 (-2,68; -0,18)
MRI Synovitis-Score	-1,60 (-2,42; -0,78)

* n = 119 für Abatacept SC + MTX; n = 116 für MTX

Auswirkungen auf körperliche Funktionsfähigkeit

Die Verbesserung der körperlichen Funktionsfähigkeit wurde anhand eines Fragebogens zur Bewertung des Gesundheitsstatus [Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI)] in den Studien II, III, IV, V und VI und eines modifizierten HAQ-DI in Studie I ermittelt. Die Ergebnisse aus den Studien II, III und VI sind in Tabelle 7 dargestellt.

Tabelle 7: Verbesserung der körperlichen Funktionsfähigkeit in kontrollierten Studien

	Methotrexat-Naiv		Unzureichendes Ansprechen auf Methotrexat		Unzureichendes Ansprechen auf einen TNF-Antagonisten	
	Studie VI		Studie II		Studie III	
HAQ[c] DI	Abatacept[a] + MTX	Placebo + MTX	Abatacept[a] + MTX	Placebo + MTX	Abatacept[a] + DMARDs[b]	Placebo + DMARDs[b]
Studienbeginn (Mittel)	1,7 (n = 254)	1,7 (n = 251)	1,69 (n = 422)	1,69 (n = 212)	1,83 (n = 249)	1,82 (n = 130)
Mittlere Verbesserung im Vergleich zu Studienbeginn						
Monat 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)
Monat 12	0,96 (n = 254)	0,76 (n = 251)	0,66*** (n = 422)	0,37 (n = 212)	NA[e]	NA[e]
Anteil der Patienten mit einer klinisch bedeutsamen Verbesserung[d]						
Monat 6	72 %[†]	63 %	61 %***	45 %	47 %***	23 %
Monat 12	72 %[†]	62 %	64 %***	39 %	NA[e]	NA[e]

*** p < 0,001, Abatacept vs. Placebo.

[†] p < 0,05, Abatacept und MTX vs. MTX und Placebo

[a] Feste Dosis von etwa 10 mg/kg (siehe Abschnitt 4.2).

[b] Zu den begleitend angewendeten DMARDs/Biologika zählten eines oder mehrere der Folgenden: Methotrexat, Chloroquin/Hydroxychloroquin, Sulfasalazin, Leflunomid, Azathioprin, Gold und Anakinra.

[c] Fragebogen zur Bewertung des Gesundheitszustand (Health Assessment Questionnaire); 0 = bester Gesundheitszustand 3 = schlechtester Gesundheitszustand; 20 Fragen; 8 Domänen: Anziehen und Körperpflege, Aufstehen, Essen + Trinken, Gehen, Hygiene, Erreichen von Gegenständen, Greifen und andere Tätigkeiten.

[d] Verringerung im HAQ-DI von ≥ 0,3 Einheiten im Vergleich zu Studienbeginn.

[e] Nach 6 Monaten erhielten die Patienten die Gelegenheit, an einer unverblindeten Studie teilzunehmen.

In der Studie II hielt bei 88 % der Patienten mit einer klinisch bedeutsamen Verbesserung in Monat 12 die Wirkung in Monat 18 und bei 85 % auch in Monat 24 an. Während der offenen Phasen der Studien I, II, III und VI blieb die Verbesserung der körperlichen Funktionsfähigkeit über 7 Jahre, 5 Jahre, 5 Jahre bzw. 2 Jahre bestehen.

In Studie SC-III war in Monat 12 der Anteil an Patienten mit einer HAQ-Response, welcher als Maßstab für eine klinisch bedeutsame Verbesserung der körperlichen Funktionsfähigkeit (Reduktion des HAQ-D1-Score im Vergleich zu Studienbeginn von ≥ 0,3) dient, in der Abatacept + MTX Gruppe größer im Vergleich zu der MTX-Gruppe (65,5 % im Vergleich zu 44,0 %; Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vs. MTX-Gruppe 21,6 % [95 % CI: 8,3; 34,9]).

Gesundheitszustand und Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde anhand des SF-36-Fragebogens nach 6 Monaten in den Studien I, II und III und nach 12 Monaten in den Studien I und II bewertet. In diesen Studien wurde in der Abatacept-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe in allen 8 Domänen des SF-36 (4 physische Domänen: körperliche Funktion, körperliche Rollenerfüllung, Schmerz, allgemeine Gesundheitswahrnehmung und 4 mentale Domänen: Vitalität, soziale Funktion, emotionale Rollenerfüllung, psychisches Wohlbefinden) sowie in der Zusammenfassung der physischen Domänen (Physical Component Summary (PCS)) und in der Zusammenfassung der mentalen Domänen (Mental Component Summary (MCS)) eine klinisch bedeutsame und statistisch signifikante Verbesserung festgestellt. In Studie VI wurde nach 12 Monaten in der Abatacept und Methotrexat Gruppe eine Verbesserung sowohl bei PCS und MCS beobachtet und über 2 Jahre aufrechterhalten.

Studie VII: Sicherheit von Abatacept bei Patienten mit oder ohne Auswaschphase der vorherigen Therapie mit TNF-blockierendem Wirkstoff

Eine Studie mit offen verabreichtem Abatacept und einer Begleitmedikation mit traditionellen krankheitsmodifizierenden Antirheumatika wurde bei Patienten mit aktiver RA durchgeführt, die unzureichend auf die vorherige (Auswaschphase über mindestens 2 Monate; n = 449) oder aktuelle (keine Auswaschphase; n = 597) Therapie mit TNF-Antagonisten (Studie VII) ansprachen. Der pri-

märe Zielparameter, das Auftreten von unerwünschten Ereignissen, schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen und Therapieabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen während der 6-monatigen Behandlung wie auch die Häufigkeit schwerwiegender Infektionen war ähnlich zwischen denen, die bei Studienbeginn bereits mit TNF-Antagonisten behandelt worden waren oder aktuell noch behandelt wurden.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit bei Erwachsenen mit Psoriasis-Arthritis

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Abatacept wurde in 2 randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten klinischen Studien (Studie PsA-I und Studie PsA-II) mit erwachsenen Patienten im Alter von 18 Jahren und älter untersucht. Die Patienten hatten eine aktive PsA (≥ 3 geschwollene Gelenke und ≥ 3 druckschmerzhafte Gelenke) trotz vorangegangener DMARD-Therapie und sie hatten eine kennzeichnende psoriatische Hautläsion von mindestens 2 cm Durchmesser.

In Studie PsA-I erhielten 170 Patienten Placebo oder Abatacept intravenös an den Tagen 1, 15, 29 und dann alle 28 Tage doppeltblind über 24 Wochen gefolgt von open-label Abatacept 10 mg/kg intravenös alle 28 Tage. Die Patienten erhielten randomisiert entweder Placebo oder Abatacept 3 mg/kg, 10 mg/kg oder zwei Dosen von je 30 mg/kg gefolgt von 10 mg/kg, für 24 Wochen ohne frühzeitigen Ausstieg, gefolgt von open label Abatacept 10 mg/kg intravenös jeden Monat. Den Patienten war es erlaubt während der Studie stabile Dosen von Methotrexat, niedrig dosierten Kortikosteroiden (äquivalent zu ≤ 10 mg Prednison) und/oder NSAIDs als Begleitmedikation zu erhalten.

In Studie PsA-II wurden 424 Patienten 1:1 randomisiert um doppeltblind wöchentliche Dosen subkutanes Placebo oder Abatacept 125 mg ohne Aufsättigungsdosis (Loading-Dose) für 24 Wochen zu erhalten, gefolgt von open-label Abatacept 125 mg subkutan wöchentlich. Den Patienten war es erlaubt während der Studie stabile Dosen von Methotrexat, Sulfasalazin, Leflunomid, Hydroxychloroquin, niedrig dosierten Kortikosteroiden (äquivalent zu ≤ 10 mg Prednison) und/oder NSAIDs als Begleitmedikation zu erhalten. Patienten welche zu Woche 16 keine mindestens 20%ige Verbesserung in der Anzahl ihrer geschwollenen und druckschmerzhaften Gelenke im Vergleich zu Studienbeginn erreichten, wurden auf open-label Abatacept, wöchentlich 125 mg subkutan umgestellt.

Der primäre Endpunkt für beide Studien, PsA-I und PsA-II, war der Anteil an Patienten, welcher eine ACR 20-Response nach 24 Wochen erreichte (Tag 169).

Klinisches Ansprechen

Anzeichen und Symptome
Der Prozentsatz an Patienten, der eine ACR 20-, 50-, oder 70-Response mit der empfohlenen Abatacept-Dosis in den Studien PsA-I (10 mg/kg intravenös) und PsA-II (125 mg subkutan) erreichte, wird in Tabelle 8 präsentiert.

Tabelle 8: Anteil an Patienten mit ACR-Ansprechen zu Woche 24 in Studie PsA-I und PsA-II

	PsA-I[a]			PsA-II[b,c]		
	Abatacept 10 mg/kg IV N = 40	Placebo N = 42	Schätzung der Differenz (95 % CI)	Abatacept 125 mg SC n = 213	Placebo n = 211	Schätzung der Differenz (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-Werte nicht für ACR 50 und ACR 70 berechnet.
[a] 37 % der Patienten waren mit TNF-Inhibitoren vorbehandelt.
[b] 61 % der Patienten waren mit TNF-Inhibitoren vorbehandelt.
[c] Patienten welche zu Woche 16 keine mindestens 20%ige Verbesserung in der Anzahl ihrer geschwollenen und druckschmerzhaften Gelenke im Vergleich zu Studienbeginn erreichten, entsprachen den escape Kriterien und wurden als Non-Responder angesehen.

Ein signifikant höherer Anteil an Patienten erreichte eine ACR 20-Response nach der Behandlung mit 10 mg/kg Abatacept intravenös in PsA-I oder mit 125 mg Abatacept subkutan in PsA-II in Woche 24 im Vergleich zu Placebo in der gesamten Studienpopulation. Unabhängig von der Vorbehandlung mit TNF-Inhibitoren wurden mit Abatacept in beiden Studien höhere ACR 20-Responses verglichen mit Placebo beobachtet. In der kleineren PsA-I-Studie betrugen die ACR 20-Responses mit Abatacept 10 mg/kg intravenös vs. Placebo in TNF-Inhibitor-naiven Patienten 55,6 % vs. 20,0 %, und in TNF-Inhibitor-vorbehandelten Patienten 30,8 % vs. 16,7 %. In Studie PsA-II betrugen die ACR 20-Responses mit Abatacept 125 mg subkutan vs. Placebo in TNF-Inhibitor-naiven Patienten 44,0 % vs. 22,2 % (Schätzung der Differenz [95 % CI] 21,9 [8,3; 35,6]) und in TNF-Inhibitor-vorbehandelten Patienten 36,4 % vs. 22,3 % (Schätzung der Differenz [95 % CI] 14,0 [3,3; 24,8]).

Höhere ACR 20-Responses wurden in Studie PsA-II mit Abatacept 125 mg subkutan im Vergleich zu Placebo unabhängig von einer Begleitmedikation mit nicht biologischen DMARDs beobachtet. Die ACR 20-Responses mit Abatacept 125 mg subkutan vs. Placebo in Patienten die keine nicht-biologischen DMARDs verwendeten, waren je 27,3 % vs. 12,1 %, (Schätzung der Differenz [95 % CI] 15,15 [1,83; 28,47]) und in Patienten welche nicht-biologische DMARDs verwendeten betrugen sie je 44,9 % vs. 26,9 %, (Schätzung der Differenz [95 % CI] 18,00 [7,20; 28,81]). In den Studien PsA-I und PsA-II blieben die klinischen Ansprechraten bis zu einem Jahr erhalten oder konnten fortwährend verbessert werden.

Strukturelles Ansprechen

In der Studie PsA-II war der Anteil an Patienten mit radiologischer Nicht-Progredienz (≤ 0 Veränderung seit Studienbeginn) – ermittelt anhand von konventionellen Röntgenaufnahmen mithilfe des PsA-modifizierten SHS – in Woche 24 unter Abatacept (42,7 %) größer als unter Placebo (32,7 %) (Schätzung der Differenz [95 % CI) 10,0 [1,0; 19,1]).

Ansprechen der physikalischen Funktion

In Studie PsA-I war der Anteil an Patienten mit ≥ 0,30 Rückgang im HAQ-DI Score im Vergleich zu Studienbeginn in Woche 24 45,0 % mit Abatacept intravenös vs. 19,0 % mit Placebo (Schätzung der Differenz [95 % CI] 26,1 [6,8; 45,5]). In Studie PsA-II war der Anteil an Patienten mit wenigstens ≥ 0,35 Rückgang im HAQ-DI im Vergleich zu Studienbeginn 31,0 % mit Abatacept vs. 23,7 % mit Placebo (Schätzung der Differenz [95 % CI] 7,2 [-1,1; 15,6]). Die Verbesserung der HAQ-DI Scores konnte in beiden PsA-I und PsA-II-Studien, mit fortgeführter Abatacept-Behandlung bis zu einem Jahr erhalten oder verbessert werden.

Unter Abatacept-Behandlung wurden während der 24-wöchigen doppelblinden Periode keine signifikanten Veränderungen in den PASI Scores beobachtet. Patienten in beiden PsA-Studien hatten eine leichte bis mäßige Psoriasis mit durchschnittlichen PASI Scores von 8,6 in PsA-I und 4,5 in PsA-II. In Studie PsA-I war der Anteil an Patienten, der eine PASI 50-Response erreichte, 28,6 % mit Abatacept vs. 14,3 % mit Placebo (Schätzung der Differenz [95 % CI] 14,3 [-15,3; 43,9]) und der Anteil an Patienten der eine PASI 75-Response erreichte betrug 14,3 % mit Abatacept vs. 4,8 % mit Placebo (Schätzung der Differenz [95 % CI] 9,5 [-13,0; 32,0]). In Studie PsA-II war der Anteil an Patienten, die eine PASI 50-Response erreichten, 26,7 % mit Abatacept vs. 19,6 % mit Placebo (Schätzung der Differenz [95 % CI] 7,3 [-2,2; 16,7]) und der Anteil an Patienten, der eine PASI 75-Response erreichte betrug 16,4 % mit Abatacept vs. 10,1 % mit Placebo (Schätzung der Differenz [95 % CI] 6,4 [-1,3; 14,1]).

Kinder und Jugendliche mit polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis

Kinder und Heranwachsende mit mäßiger bis schwerer aktiver pJIA im Alter von 6 bis 17 Jahren mit unzureichendem Ansprechen auf oder Unverträglichkeit gegenüber mindestens einem DMARD, zum Teil möglicherweise einschließlich Biologika, wurden aufgenommen. Die Sicherheit und Wirksamkeit von intravenös angewendetem Abatacept wurde in einer dreiteiligen Studie untersucht. Phase A war eine viermonatige initiale open-label Behandlungsphase, die konzipiert wurde, um eine PedACR30-Response hervorzurufen. Patienten, die mindestens eine PedACR30-Response am Ende von Phase A erreicht hatten, wurden in der doppelblinden Phase (Phase B) über 6 Monate oder bis zu einem pJIA-Schub gemäß der Studiendefinition entweder auf Abatacept oder Placebo randomisiert. Wenn sie nicht aus Gründen der Sicherheit die Therapie abbrechen mussten, wurde allen Patienten, die die Phase B durchlaufen oder während dieser einen Schub hatten, oder die in Phase A nicht auf die Behandlung angesprochen hatten, die Aufnahme in Phase C, der open-label Extensionsphase, angeboten, in der die Langzeitsicherheit und -wirksamkeit bewertet wurden.

In Phase A erhielten alle Patienten 10 mg/kg Abatacept an den Tagen 1, 15, 29, 57 und 85 und wurden am Tag 113 bewertet. Während der Phase A nahmen 74 % Methotrexat (mittlere Dosis bei Studienbeginn, 13,2 mg/m^2/Woche) ein, daher erhielten 26 % der Patienten Abatacept als Monotherapie in Phase A. Von 190 Patienten, die in die Studie eingeschlossen wurden, wurden 57 (30 %) zuvor mit einer TNF-Antagonisten-Therapie behandelt.

PedACR30-Responder am Ende von Phase A wurden in der doppelblinden Phase B über 6 Monate oder bis zu einem JIA-Schub entweder auf Abatacept oder Placebo randomisiert.

Ein Schub wurde definiert als:

- ≥ 30 % Verschlechterung bei mindestens 3 der 6 pJIA-"core set"-Variablen,
- ≥ 30 % Verbesserung bei nicht mehr als 1 der 6 pJIA-"core set"-Variablen.
- ≥ 2 cm (möglich bis zu 10 cm) Verschlechterung musste gegeben sein, wenn die Gesamteinschätzung durch den Arzt oder die Eltern zur Definition eines Schubs verwendet wurde.
- Eine Verschlechterung bei ≥ 2 Gelenken musste gegeben sein, wenn die Anzahl aktiver Gelenke oder der Gelenke mit Bewegungseinschränkung zur Definition der Verschlechterung verwendet wurde.

Die in der Studie eingeschlossenen Patienten waren im Mittel 12,4 Jahre alt bei einer mittleren Krankheitsdauer von 4,4 Jahren. Sie hatten eine aktive Erkrankung mit einer mittleren aktiven Gelenkanzahl von 16 als Ausgangswert, einer mittleren Anzahl von Gelenken mit Bewegungsverlust von 16, erhöhtem C-reaktivem Proteinspiegel (CRP) (3,2 mg/dl im Mittel) und erhöhter Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (BSG) (32 mm/h im Mittel). Ihre pJIA-Subtypen bei Krankheitsbeginn waren: oligoartikulär (16 %), polyartikulär (64 %, wobei 20 % hierbei einen positiven Rheuma-Faktor hatten) und systemisch (20 %).

Von 190 eingeschlossenen Patienten durchliefen 170 die Phase A, 65 % (123/190) erreichten eine PedACR30-Response, und 122 wurden in Phase B randomisiert. Die Ansprechraten waren in allen der für pJIA untersuchten Subtypen und für Patienten mit oder ohne Anwendung von Methotrexat ähnlich. Von den 133 (70 %) Patienten ohne vorherige TNF-Antagonisten-Therapie erreichten 101 (76 %) mindestens eine PedACR30-Response; von den 57 Patienten, die mit einer TNF-Antagonisten-Therapie vorbehandelt waren, erreichten 22 (39 %) mindestens eine PedACR30-Response.

Während Phase B war die Zeit bis zum Schub für Patienten, die in die Placebo-Gruppe randomisiert wurden, signifikant kürzer als für diejenigen, die in die Abatacept-Gruppe randomisiert wurden (primärer Endpunkt, p = 0,0002; log-rank test). Bei signifikant mehr Patienten der Placebo-Gruppe verschlechterte sich die Krankheit während Phase B (33/62; 53 %) vs. Patienten mit einer Abatacept-Erhaltungsdosis (12/60; 20 % Chi-Quadrat p < 0,001). Das Risiko für einen Schub war für Patienten, die mit Abatacept weiterbehandelt wurden, weniger als ein Drittel niedriger als für mit Placebo behandelte Patienten (Risiko-Verhältnis-Abschätzung = 0,31; 95 % CI 0,16, 0,59).

Die meisten in Phase B randomisierten Patienten wurden in Phase C eingeschlossen (58/60 der Abatacept-Gruppe in Phase B; 59/62 der Placebo-Gruppe in Phase B wie auch 36 der 47 Non-Responder aus Phase A (n = 153 Patienten insgesamt).

Die Ansprechraten zum Ende von Phase A, zum Ende von Phase B und nach 5 Jahren Exposition in Phase C sind in Tabelle 9 zusammengefasst:

Tabelle 9: Anteil (%) der Polyartikulären JIA Patienten mit ACR-Response oder inaktiver Krankheit

	Ende von Phase A (Tag 113)	Ende von Phase B[a] (Tag 169)		Phase C[b] (Tag 1765)		
	Abatacept	Abatacept	Placebo	Abatacept Gruppe in Phase B	Placebo Gruppe in Phase B	Non-responder in Phase 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
Inaktive Krankheit	Nicht bestimmt	31	10	52	33	31

[a] Tag 169 Last Observation Carried Forward (LOCF) für in Phase C behandelte Patienten
[b] As observed

Phase C umfasste am Tag 1.765 33 der 58 Abatacept-Patienten aus Phase B, 30 der 59 Placebo-Patienten aus Phase B und 13 der 36 Non-Responder aus Phase A. Die mittlere Behandlungsdauer mit Abatacept in Phase C war 1.815 Tage (im Bereich zwischen 57 - 2.415 Tagen; fast 61 Monate). Einhundertundzwei (67 %) der Patienten hatten mindestens 1.080 Tage (~ 36 Monate) eine Behandlung mit Abatacept in Phase C erhalten. Alle Patienten hatten eine vorherige open-label Behandlung mit Abatacept über mindestens 4 Monate in Phase A erhalten.

Abatacept wurde in der subkutanen Formulierung auch bei Kindern und Jugendlichen mit mäßiger bis schwerer aktiver pJIA im Alter von 2 bis 17 Jahren mit unzureichendem Ansprechen auf oder Unverträglichkeit gegenüber mindestens einem DMARD, zum Teil möglicherweise einschließlich Biologika, untersucht. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Abatacept in der laufenden SC-Studie entsprachen den Ergebnissen, die mit Abatacept in der IV-Studie erzielt wurden (siehe Abschnitt 5.1 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels für ORENCIA Injektionslösung in einer Fertigspritze für die vollständige Beschreibung der Studie und der Studienergebnisse).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Rheumatoide Arthritis bei Erwachsenen

Nach mehreren intravenösen Infusionen (an Tag 1, 15, 30 und anschließend alle 4 Wochen) zeigte sich in der Pharmakokinetik von Abatacept bei Patienten mit Rheumatoider Arthritis proportional zur Dosis ein Anstieg der C_{max} und der AUC in einem Dosisbereich von 2 mg/kg bis 10 mg/kg. Bei 10 mg/kg betrug die mittlere terminale Halbwertszeit 13,1 Tage (Bereich 8 bis 25 Tage). Das mittlere Verteilungsvolumen (Vss) betrug 0,07 l/kg (Bereich 0,02 bis 0,13 l/kg). Die systemische Clearance lag bei ca. 0,22 ml/h/kg. Die mittleren Steady-State-Trough-Konzentrationen betrugen ca. 25 µg/ml, und die mittleren Cmax-Konzentrationen lagen bei ca. 290 µg/ml. Es kam bei Patienten mit Rheumatoider Arthritis zu keiner systemischen Akkumulation von Abatacept bei der fortgesetzten wiederholten Anwendung von 10 mg/kg in monatlichen Abständen.

Populationspharmakokinetische Untersuchungen zeigten eine Tendenz zu einer höheren Abatacept-Clearance mit steigendem Körpergewicht. Alter und Geschlecht (nach Korrektur für Körpergewicht) hatten keine Auswirkungen auf die Clearance. Methotrexat, NSARs, Kortikosteroide und TNF-Antagonisten zeigten keinen Einfluss auf die Abatacept-Clearance. Studien zur Untersuchung der Auswirkungen von Nieren- oder Leberfunktionsstörungen auf die Pharmakokinetik von Abatacept wurden nicht durchgeführt.

Psoriasis-Arthritis bei Erwachsenen

In Studie PsA-I wurden Patienten randomisiert auf intravenös Placebo oder Abatacept 3 mg/kg (3/3 mg/kg), 10 mg/kg (10/10 mg/kg) oder zwei Dosen von je 30 mg/kg gefolgt von 10 mg/kg (30/10 mg/kg) an den Tagen 1, 15, 29 und dann alle 28 Tage. In dieser Studie waren die Steady-State Konzentrationen von Abatacept abhängig von der Dosis. Das geometrische Mittel (CV%) von C_{min} zu Tag 169 betrug 7,8 µg/ml (56,3 %) für die 3/3 mg/kg, 24,3 µg/ml (40,8 %) für die 10/10 mg/kg und 26,6 µg/ml (39,0 %) für die 30/10 mg/kg Regime.

In Studie PsA-II wurde nach wöchentlichen subkutanen Gaben von 125 mg Abatacept ein Steady-State von Abatacept am Tag 57 erreicht mit einem geometrischen Mittelwert (CV%) des C_{min} von 22,3 (54,2 %) bis 25,6 (47,7 %) µg/ml zwischen Tag 57 bis Tag 169.

Übereinstimmend mit den Beobachtungen bei RA-Patienten zeigten die pharmakokinetischen Populationsanalysen für Abatacept in PsA-Patienten, dass es einen Trend hin zu einer höheren Clearance (l/h) von Abatacept mit steigendem Körpergewicht gibt.

Kinder und Jugendliche

Populationspharmakokinetische Analysen der Daten zur Abatacept-Konzentration im Serum bei Patienten mit pJIA im Alter von 6 bis 17 Jahren nach intravenöser Anwendung von Abatacept 10 mg/kg zeigten, dass die geschätzte Clearance von Abatacept, bezogen auf das Ausgangskörpergewicht, bei pJIA Patienten (0,4 ml/h/kg für ein Kind mit einem Gewicht von 40 kg) höher war gegenüber erwachsenen Patienten mit Rheumatoider Arthritis. Typische Schätzungen des Verteilungsvolumens und der Eliminationshalbwertszeit waren 0,12 l/kg bzw. 11,4 Tage für ein Kind mit einem Gewicht von 40 kg. Als Ergebnis der höheren körpergewichtsbezogenen Clearance und des Verteilungsvolumens bei pJIA Patienten war die vorhergesagte und beobachtete systemische Exposition von Abatacept niedriger als die bei Erwachsenen beobachtete, so dass die beobachteten durchschnittlichen Spitzen- und Minimalkonzentrationen (Bandbreite in Klammern) jeweils 204 (66 bis 595) µg/ml und 10,6 (0,15 bis 44,2) µg/ml betrugen bei Patienten, die weniger als 40 kg wogen, und jeweils 229 (58 bis 700) µg/ml bzw. 13,1 (0,34 bis 44,6) µg/ml bei Patienten, die 40 kg oder mehr wogen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In einer Reihe von *in-vitro*-Studien wurde keine Mutagenität oder Klastogenität von Abatacept beobachtet. In einer Karzinogenitätsstudie an Mäusen kam es zu einer erhöhten Inzidenz von malignen Lymphomen und Tumoren der Brustdrüse (bei Weibchen). Die erhöhte Inzidenz von Lymphomen und Brusttumoren bei mit Abatacept behandelten Mäusen hängt möglicherweise mit der geringeren Kontrolle über das murine Leukämievirus bzw. das murine Mammakarzinomvirus bei einer langfristigen Immunmodulation zusammen. In einer einjährigen Toxizitätsstudie an Cynomolgusaffen wurde Abatacept nicht mit einer signifikanten Toxizität in Zusammenhang gebracht. Die reversiblen pharmakologischen Auswirkungen bestanden aus einer minimalen vorübergehenden Senkung des Serum-IgG und einer minimalen bis schweren lymphatischen Depletion der Keimzentren in der Milz und/oder den Lymphknoten. Es wurden keine Hinweise auf Lymphome oder präneoplastische morphologische Veränderungen beobachtet, obwohl das Lymphocryptovirus nachgewiesen wurde, ein Virus, von dem man weiß, dass es bei immunsupprimierten Affen innerhalb des Zeitrahmens dieser Studie solche Läsionen hervorruft. Die Relevanz dieser Ergebnisse für die klinische Anwendung von Abatacept ist nicht bekannt.

Bei Ratten zeigte Abatacept keine unerwünschten Wirkungen auf die männliche oder weibliche Fertilität. Studien mit Abatacept zur embryofetalen Entwicklung wurden bei Mäusen, Ratten und Kaninchen mit Dosierungen von bis zum 20- bis 30-fachen der Humandosis von 10 mg/kg durchgeführt, und es wurden beim Nachwuchs keine unerwünschten Wirkungen beobachtet. Bei Ratten und Kaninchen entsprach die Abatacept-Exposition bis zu 29 Mal der Humanexposition von 10 mg/kg basierend auf der AUC. Abatacept erwies sich bei Ratten und Kaninchen als plazentagängig. In einer Studie mit Abatacept zur prä- und postnatalen Entwicklung von Ratten wurden bei den Jungtieren von Muttertieren, die Abatacept in Dosen von bis zu 45 mg/kg, entsprechend dem 3-fachen der Humanexposition bei 10 mg/kg basierend auf der AUC, erhalten hatten, keine unerwünschten Wirkungen beobachtet. Bei einer Dosis von 200 mg/kg, entsprechend dem 11-fachen der Humanexposition bei 10 mg/kg basierend auf der AUC, wurden begrenzte Veränderungen der Immunfunktion beobachtet (ein Anstieg um das 9-fache der mittleren T-Zell-abhängigen Antikörperantwort bei weiblichen Jungtieren und eine Entzündung der Schilddrüse bei einem weiblichen Jungtier von den 10 männlichen und 10 weiblichen Jungtieren, die bei dieser Dosis beurteilt wurden).

Präklinische relevante Studien für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen

Studien an Ratten, denen Abatacept verabreicht wurde, haben Anomalien des Immunsystems gezeigt, einschließlich einer niedrigen Inzidenz von Infektionen mit Todesfolge (juvenile Ratten). Außerdem wurde häufig eine Entzündung der Schild- und Bauchspeicheldrüse sowohl bei juvenilen als auch erwachsenen Ratten beobachtet, denen Abatacept verabreicht wurde. Juvenile Ratten schienen bezüglich der lymphozytären Entzündung der Schilddrüse empfindlicher zu sein. Studien bei erwachsenen Mäusen und Affen haben keine ähnlichen Ergebnisse gezeigt. Es ist wahrscheinlich, dass die erhöhte Empfänglichkeit für opportunistische Infektionen, die bei juvenilen Ratten beobachtet wurde, mit der Verabreichung von Abatacept vor Entstehung der "Memory-Immunantwort" assoziiert ist. Die Relevanz dieser Ergebnisse für den Menschen ist nicht bekannt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Maltose
Natriumdihydrogenphosphat x 1 H_2O
Natriumchlorid

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden. ORENCIA darf nicht gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln über dieselbe Infusionsleitung gegeben werden.

ORENCIA darf NICHT mit silikonisierten Spritzen verwendet werden (siehe Abschnitt 6.6).

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche

3 Jahre

Nach der Rekonstitution:

Die chemische und physikalische Stabilität der rekonstituierten Lösung wurde für 24 Stunden bei 2 °C - 8 °C nachgewiesen. Aus mikrobiologischer Sicht ist die rekonstituierte Lösung sofort zu verdünnen.

Nach der Verdünnung:

Sofern die rekonstituierte Lösung unverzüglich verdünnt wird, wurde die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Zubereitung für 24 Stunden bei 2 °C - 8 °C nachgewiesen. Aus mikrobiologischer Sicht ist die gebrauchsfertige Zubereitung sofort zu verwenden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C - 8 °C).
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.
Lagerungsbedingungen nach Auflösung und Verdünnung des Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Durchstechflasche (15 ml Glas Typ 1) mit einem Stopfen (Halobutylgummi) und Flip-Off-Verschluss (Aluminium).

Einzelpackung mit 1 Durchstechflasche und 1 Silikon-freien Spritze (Polyethylen) und Mehrfachpackungen mit 2 oder 3 Durchstechflaschen und 2 oder 3 Silikon-freien Spritzen (2 oder 3 Einzelpackungen).

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Rekonstitution und Verdünnung sind gemäß den Richtlinien der guten Praxis durchzuführen, insbesondere im Hinblick auf aseptische Bedingungen.

Rekonstitution

1. Bestimmen Sie die Dosis und die Anzahl der benötigten ORENCIA-Durchstechflaschen (siehe Abschnitt 4.2).

2. Rekonstituieren Sie unter aseptischen Bedingungen jede Durchstechflasche **mit Hilfe der mit jeder Durchstechflasche mitgelieferten Silikon-freien Einmalspritze** (siehe Abschnitt 6.2) und einer 18- bis 21-G-Kanüle mit 10 ml Wasser für Injektionszwecke.

- Nehmen Sie den Flip-Off-Verschluss von der Durchstechflasche ab und wischen Sie die obere Fläche mit einem Alkoholtupfer ab.
- Führen Sie die Spritzenkanüle durch die Mitte des Gummistopfens in die Durchstechflasche ein und richten Sie den Strahl des Wassers für Injektionszwecke gegen die Glaswand der Durchstechflasche.
- Die Durchstechflasche darf nicht verwendet werden, wenn kein Vakuum vorliegt.
- Entfernen Sie die Spritze und Kanüle, nachdem Sie 10 ml Wasser für Injektionszwecke in die Durchstechflasche injiziert haben.
- Um die Schaumbildung in den ORENCIA-Lösungen auf ein Minimum zu beschränken, sollten Sie die Durchstechflasche mit einer vorsichtigen Drehbewegung schwenken, bis der Inhalt vollständig gelöst ist. **Nicht schütteln.** Vermeiden Sie längeres oder heftiges Schwenken.
- Wenn das Pulver vollständig aufgelöst ist, sollte die Durchstechflasche mit Hilfe einer Kanüle belüftet werden, so dass eventuell entstandener Schaum zusammenfällt.
- Nach der Rekonstitution sollte die Lösung klar und farblos bis blassgelb sein. Sie dürfen die Lösung nicht verwenden, wenn undurchsichtige Partikel, eine Verfärbung oder andere Fremdkörper vorhanden sind.

Verdünnung

3. Unmittelbar nach der Rekonstitution muss das Konzentrat mit 0,9%-iger (9 mg/ml) Natriumchloridlösung für Injektionszwecke auf 100 ml weiter verdünnt werden.

- Entnehmen Sie aus einem 100-ml-Infusionsbeutel oder einer Infusionsflasche die Menge 0,9%-iger (9 mg/ml) Natriumchloridlösung für Injektionszwecke, die dem Volumen der rekonstituierten Durchstechflaschen entspricht.
- Geben Sie langsam die rekonstituierte ORENCIA-Lösung aus jeder Durchstechflasche mit derselben **mit jeder Durchstechflasche mitgelieferten Silikon-freien Einmalspritze** dem Infusionsbeutel bzw. der Infusionsflasche zu.
- Vorsichtig mischen. Die endgültige Konzentration von Abatacept im Beutel oder in der Flasche hängt von der Menge des hinzugefügten Wirkstoffes ab, wird jedoch nicht 10 mg/ml übersteigen.
- Nicht verwendete Restmengen in den Durchstechflaschen sind unverzüglich entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

4. Wenn die Rekonstitution und die Verdünnung unter aseptischen Bedingungen durchgeführt wurden, können Sie die ORENCIA-Infusionslösung entweder sofort oder auch innerhalb von 24 Stunden anwenden, sofern sie kühl bei 2 °C bis 8 °C gelagert wird. Vor der Anwendung sollten Sie die ORENCIA-Lösung visuell auf Partikel und Verfärbung untersuchen. Wenn Partikel oder eine Verfärbung entdeckt werden, müssen Sie die Lösung verwerfen.

- Verbliebene Restmengen der Infusionslösung nicht zur weiteren Verwendung aufheben.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMERN

EU/1/07/389/001-003

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 21. Mai 2007
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 15. März 2012

10. STAND DER INFORMATION

März 2026

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur https://www.ema.europa.eu verfügbar.

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

12. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
Arnulfstraße 29
80636 München
Medizinische Information
Telefon: 0800 0752002
e-Mail: medwiss.info@bms.com
www.bmsmedinfo.de