

RCP Orencia®

INDICATIONS AMM

- Traitement de la **polyarthrite rhumatoïde** active modérée à sévère, en association avec le méthotrexate (MTX), chez les **patients adultes** ayant présenté une réponse inadéquate à un traitement antérieur par un ou plusieurs traitements de fond (DMARDs) incluant le MTX ou un inhibiteur du facteur de nécrose tumorale (TNF).

Une réduction de la progression des dommages structuraux et une amélioration des capacités fonctionnelles ont été démontrées lors du traitement associant l'abatacept au MTX.

AMM européenne	■ 21/05/2007 (IV), 01/07/2010 (extension), 04/10/2012 (SC, seringue), 08/10/2015 (SC, stylo).
Avis HAS/CT	■ Voie IV : <u>18/07/2007</u> , <u>08/07/2009</u> (sortie de réserve hospitalière), <u>14/03/2012</u> (extension d'indication) Voie SC (seringue) : <u>04/12/2013</u> , <u>17/06/2015</u> (réévaluation-nouvelle données de tolérance) Voie SC (stylo) : <u>23/09/2015</u> Voies IV et SC : <u>06/10/2021</u> (réévaluation-résultats d'étude post inscription)
Agrément aux collectivités	■ Voie IV : <u>29/08/2007</u> // Voie SC (seringue) : <u>15/05/2014</u> // Voie SC (stylo) : <u>29/04/2016</u> .
Liste en sus	■ Voie IV : <u>29/08/2007</u> Voie SC <u>15/05/2014</u> (seringue) // <u>29/04/2016</u> (stylo) → radiation des formes SC à compter 01/03/2021 JO 22/01/2021

SMR important. La polyarthrite rhumatoïde est une maladie chronique grave et invalidante. Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est important.

ASMR V dans la PR active modérée à sévère chez les adultes avec réponse inadéquate à un traitement antérieur par un ou plusieurs DMARD incluant le MTX ou un anti-TNF.

Voie SC :

- **Recommandations de la CT (17/06/2015-06/10/2021) :** Compte tenu du risque identifié, rare mais grave, de réactions systémiques à l'injection incluant des réactions anaphylactiques observées avec l'abatacept SC mais aussi avec les autres biothérapies, la CT considère que **la 1^{ère} injection SC de ce médicament devrait être réalisée dans une structure de soins adaptée.** Le traitement en SC peut être instauré avec ou sans dose de charge IV.
- **Place dans la stratégie thérapeutique :** La présentation en administration SC d'Orencia est une option thérapeutique dans la prise en charge des patients atteints de PR nécessitant un traitement par biothérapie. Sa non-infériorité par rapport à la forme IV d'abatacept et à l'adalimumab (SC) a été démontrée. En l'absence de comparaison directe, **sa place par rapport aux autres biothérapies disponibles (à l'exception de l'adalimumab) ne peut être précisée.**

Pertinence scientifique :

► **Efficacité et tolérance de la forme IV :**

- 3 études (AIM et ATTEST, phase III ; IM 101-100, phase II) versées au dossier initial d'inscription d'Orencia® dans la PR de l'adulte en échec à un traitement de fond antérieur dont au moins un anti-TNF (3^{ème} ligne). Résultats = supériorité de l'abatacept 10 mg/kg + MTX *versus* placebo + MTX dans le traitement de la PR active en échec au MTX en termes de % d'amélioration des symptômes de la PR (critères ACR 20 et DAS 28) et de ralentissement de la dégradation articulaire.

- Phases d'extension non comparatives (d'une durée maximale de 6 ans) de ces études avec pour objectif principal d'évaluer la tolérance « à long terme » de l'abatacept. Les données non comparatives recueillies ont suggéré un maintien de l'efficacité de l'abatacept au cours du temps sur les critères ACR20/50/70, DAS28 et HAQ et, n'ont pas mis en évidence de nouveau signal de tolérance. Au total, 4 149 patients ont été traités par abatacept au cours de 8 études cliniques : au cours de la période ouverte de suivi, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont concerné les organes cibles suivants : infections, troubles gastro-intestinaux, troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif.

► **Efficacité et tolérance de la forme sous-cutanée :**

- Dans une étude de non-infériorité vs forme IV (ACQUIRE/ Genovese) chez 1457 patients, traités par l'abatacept SC (avec une dose charge IV) ou IV en association au MTX pendant 6 mois. La proportion de patients ayant eu une réponse ACR 20 à 6 mois a été non inférieure avec la voie SC par rapport à la voie IV : 76% dans le groupe abatacept SC +MTX et de 75,8% dans le groupe abatacept IV +MTX.

- Dans une étude en simple aveugle vs adalimumab (AMPLE/Weinblatt) chez 646 patients. La proportion de patients ayant eu une réponse ACR 20 à 1 an a été non inférieure avec l'abatacept SC + MTX par rapport à l'adalimumab+MTX : 64,8% dans le groupe abatacept+MTX et 63,4% dans le groupe adalimumab+MTX. Les données radiographiques (critère secondaire) disponibles à 1 an ont mis en évidence un arrêt de la progression radiographique similaire entre les deux groupes : 84,8% vs 88,6%. Toutefois, l'étude a été réalisée en simple aveugle et le schéma d'administration AMM d'Orencia® SC n'a pas été respecté puisque la dose charge en perfusion IV n'a pas été administrée dans cette étude. A noter que le seuil de non-infériorité retenu a été basé sur l'hypothèse d'une perte d'efficacité consentie par rapport à l'adalimumab de 50% en termes de réponse ACR 20. La tolérance globale de l'abatacept SC a été comparable à celle de l'abatacept IV en termes de nature et d'incidence des événements rapportés et à celle de l'adalimumab SC en association au MTX en dehors de la proportion d'arrêts de traitement pour EI, des réactions locales au site d'injection (hématome, prurit ou érythème) qui ont été plus fréquentes avec l'adalimumab qu'avec l'abatacept. L'incidence des **EI d'origine auto-immune a été plus élevée** de 3,14% versus 0,91%. Les données d'immunogénicité issues d'études spécifiques sont cohérentes avec l'expérience antérieure avec la voie IV. L'immunogénicité observée avec l'abatacept SC n'a pas eu de conséquence sur l'efficacité et la tolérance du traitement dans les études cliniques disponibles.

- **L'étude SC-II (IM101235)** comparant Orencia® SC sans dose de charge IV à Humira® SC, chaque traitement étant associé au MTX : **Orencia® peut être administré avec ou sans dose de charge IV.** Les données de tolérance connues antérieurement ont été confirmées à **24 mois.**

► **Rapports d'agence d'évaluation : NICE** technology appraisal guidance 234, "Abatacept for the treatment of rheumatoid arthritis after the failure of conventional disease-modifying anti-rheumatic drugs", 08/2011.

► **Recommandations de la Société Française de Rhumatologie** (Gaujoux-Viala C et al, 2014) : Ces recommandations s'appuient sur les recommandations de l'EULAR et sur une analyse systématique de la littérature. Elles sont destinées à tous les médecins prenant en charge les patients atteints de PR et visent à améliorer leur prise en charge. Extraits des recommandations concernant **l'abatacept** :

- Recommandation n° 9 : Chez les patients insuffisamment répondeurs ou intolérants au MTX, et en présence de facteurs de mauvais pronostic (atteintes structurales, activité clinique et/ou biologique de la maladie marquée, titres élevés des auto-anticorps facteur rhumatoïde (FR)/ACPA), l'addition d'une biothérapie peut être proposée (anti-TNF, abatacept ou tocilizumab et dans certaines circonstances rituximab). L'habitude actuelle est le plus souvent de débiter par un anti-TNF en raison de l'expérience clinique de 15 ans et de l'excellente efficacité structurale de cette classe thérapeutique.

- Recommandation n° 10 (niveau de preuve A) : toutes les biothérapies doivent être utilisées préférentiellement en association avec le MTX (l'utilisation d'au moins 10 mg/semaine de MTX améliore leur efficacité ; pas de données de supériorité clinique du tocilizumab par rapport au MTX seul).

- Recommandation n° 11 (niveau de preuve A) : Les patients en échec d'une première biothérapie doivent être traités par une autre biothérapie ; les patients en échec à un 1^{er} anti-TNF peuvent recevoir un 2^{ème} anti-TNF ou une biothérapie reposant sur un autre mode d'action (abatacept, rituximab ou tocilizumab). Il n'y a pas de preuve formelle à ce jour d'une efficacité supérieure d'une de ces biothérapies sur les autres. Le choix doit se faire en fonction des antécédents du patient et des caractéristiques de la biothérapie (voie d'administration,

demi-vie, effets indésirables). La probabilité de réponse à un second anti-TNF semble plus importante si le premier a été arrêté en raison d'un échappement (perte au cours du temps d'une efficacité initiale) plutôt que d'un échec primaire (l'anti-TNFα n'a jamais fonctionné). Le groupe considère que les études sur le monitoring des anti-TNF (dosage sérique et dosage des Ac. anti-biothérapie) doivent se poursuivre pour essayer d'aider à la décision thérapeutique du choix de la biothérapie de 2^{ème} ligne après échec des anti-TNF.

- Recommandation n° 12 (niveau de preuve B) : En cas de rémission persistante (maintien de la rémission sur une période d'au moins 6 mois), et après arrêt des corticoïdes (ou décroissance à une dose ≤ 5 mg/j), on peut envisager une décroissance de la biothérapie. Dans la PR établie, les études montrent que l'arrêt brutal d'un anti-TNF est souvent suivi de rechute et que plus la réponse thérapeutique avant l'arrêt était profonde et prolongée, meilleures sont les chances de maintenir cet état sous traitement de fond synthétique seul. La diminution de la dose de la biothérapie semble être une stratégie plus intéressante qu'un arrêt brutal. Les données sur la décroissance des biothérapies non anti-TNF sont encore rares mais les résultats semblent similaires. [Lien vers ces recommandations \(site de la SFR\)](#)

► **CADTH 2013 : Biologic Response Modifier Agents as First-line Treatment for Patients with Rheumatoid Arthritis: A Review of the Clinical Efficacy, Cost-effectiveness and Guidelines.** Ce rapport est basé sur une revue CADTH 2010 où les biothérapies étaient recommandées dans la PR chez les patients adultes ayant une réponse inadéquate à des doses optimales de traitements de fond (DMARDs). Ce nouveau rapport fait le point sur l'efficacité clinique et le cout/bénéfice de l'utilisation des biothérapies chez les patients en première ligne de traitement. A partir des données de la littérature, aucune conclusion sur la sécurité de l'utilisation de ces biothérapies en 1^{ère} ligne ne peut être formulée.

► **Actualisation de la revue Cochrane (05/2016)** portant sur les traitements biologiques (biothérapies) utilisées dans la PR en échec de MTX ou de DMARDs. Les objectifs ont été d'évaluer les avantages et les inconvénients de neuf produits biologiques (abatacept, adalimumab, anakinra, certolizumab pegol, étanercept, golimumab, infliximab, rituximab, tocilizumab) versus un comparateur (MTX, DMARD, placebo ou une combinaison) chez les adultes atteints de PR qui ont échoué à répondre au MTX ou d'autres médicaments anti-rhumatismaux modificateurs de la maladie, cad MTX / DMARD répondeurs incomplets.

Cette mise à jour a pris en compte 79 ECR avec 32 874 patients ont fourni des données utilisables.

Les principaux résultats sont les suivants : les biothérapies associées au MTX/DMARD ont été associées statistiquement et cliniquement à :

- une amélioration significative de l'ACR50 *versus* un comparateur,
- une amélioration importante de la qualité de vie/paramètres fonctionnels (Health Assessment Questionnaire),
- une proportion plus importante de patients en rémission (score DAS < 1,6 ou DAS28 < 2,6) *versus* un comparateur,
- une progression radiographique réduite *versus* un comparateur,
- une augmentation significative du risque d'EI sévère, particulièrement marqué avec les anti-TNF,

Les résultats ne sont pas concluants pour savoir si les produits biologiques + MTX / DMARD sont associés à un risque accru de cancer ou d'arrêt de traitement en raison d'événements indésirables.

► Revue Cochrane 2017 chez **patients atteints de PR naïfs de MTX** « *Biologics or tofacitinib for people with rheumatoid arthritis naive to methotrexate: a systematic review and network meta-analysis* » : comparaison de biothérapies (abatacept, adalimumab, anakinra, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliximab, rituximab, tocilizumab) seules ou en association vs MTX/DMARDs. 19 essais cliniques chez 6 485 patients dans l'analyse. **Principales conclusions = Biothérapie + MTX vs comparateur actif** (MTX +/- methylprednisolone) → amélioration des signes et symptômes de la PR (douleurs et gonflements articulaires), augmentation des chances de rémission et de la mobilité fonctionnelle ; **Biothérapie seule (anti-TNFα, pas de données pour les autres) vs comparateur actif (MTX)** → il ne semble pas y avoir d'effet sur les signes et symptômes de la PR ou sur les chances de rémission. De plus, des incertitudes demeurent sur le risque de cancer, les effets indésirables et les complications liés aux biothérapies (manque de données).

Conclusion générale : **bénéfice des biothérapies associées au MTX en L1 sur les 3 critères suivants** (niveau de preuve modéré) : ACR50, qualité de vie, taux de rémission **et sur la progression radiographique** (niveau de preuve faible). Les **conclusions au regard des EI graves** sont plus modérées en raison d'une interrogation sur les **arrêts de traitement** et sur le **risque de cancer**.

► **HAS/CEESP - Rapport d'évaluation médico-économique des traitements de fond biologiques dans la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde (et annexe)**

Kremer JM et al, 2006, 2011 (études AIM) ; Schiff M et al, 2008, 2011 (études ATTEST) ; Kremer JM et al, 2005 (étude IM 101-100) ; Westhovens R et al, 2009 (étude IM 101-100 extension) ; EMA Scientific Discussion for Orencia, 2010. ; Genovese MC et al, 2011 ; Weinblatt et al. 2013 ; Schiff M et al, 2014 (Ample IM101235) ; Gaujoux-Viala C et al, 2014 (reco SFR).

- Polyarthrite rhumatoïde très active et évolutive non pré-traitée **par MTX, en association avec le MTX.**

AMM européenne	■ 25/08/2016
Avis HAS/CT	■ <u>24/01/2018</u> (le laboratoire ne demande pas d'inscription dans cette indication, par conséquent spécialités non remboursées et non agréées aux collectivités)
Agrément aux collectivités	■ NON
Liste en sus	■ NON

- **Voie IV** : Traitement de l'**arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire (AJIp)** active modérée à sévère, en association avec le MTX, chez les patients pédiatriques **≥ 6 ans**, ayant présenté une réponse inadéquate à un traitement antérieur par DMARD.

Orencia® peut être administré en monothérapie en cas d'intolérance au MTX ou lorsque le traitement par MTX n'est pas adapté.

AMM européenne	■ 20/01/2010 (IV) - 08/04/2019 (modification libellé indication, ajout monothérapie)
Avis HAS/CT	■ <u>05/01/2011</u> (IV) - <u>02/10/2019</u> (réévaluation suite à modification libellé AMM)
Agrément aux collectivités	■ <u>29/08/2007</u> (IV) - en attente pour la monothérapie
Liste en sus	■ <u>29/08/2007</u> (IV) – <u>17/04/2020</u> (extension d'indication en monothérapie)

SMR important. Aucun autre médicament n'a l'AMM spécifiquement chez l'enfant à ce stade de la maladie. **ORENCIA® peut être utilisé en 1ère intention en association au MTX lorsqu'une biothérapie est envisagée, et en monothérapie en cas d'intolérance au méthotrexate (MTX) ou si le traitement par MTX est inadapté.**

ASMR V: pas d'amélioration. Les données d'efficacité limitées ne permettent pas d'apprécier le bénéfice apporté par Orencia® (seuls 16% des patients évalués au cours de la phase en double aveugle de l'étude correspondaient aux patients visés par l'indication). En outre, il existe un faible recul et des incertitudes sur la tolérance (notamment carcinologique).

Pertinence scientifique :

► **10/2017 : HAS/FAI²R-RAISE/PNDS** « Arthrites Juvéniles Idiopathiques (en dehors des AJI associées au psoriasis et des polyarthrites rhumatoïdes juvéniles) ».

► **IM101-033/ BMS-188667 (DJ Lovell et al)** : étude de phase III, contrôlée, randomisée, multicentrique menée chez des enfants atteints d'AJIp active modérée à sévère âgés de 6 ans à 17 ans ayant présenté une réponse insuffisante ou une intolérance à au moins un DMARD, organisée en 3 parties :

- Période A : période d'induction (Abatacept 10mg/kg aux jours 1, 15, 29, 57 et 85) de 4 mois en ouvert destinée à induire une réponse ACR Pedi 30 ;
- Période B : Si réponse à ACR Pedi 30, patients randomisés dans une phase en double aveugle (Abatacept versus placebo) pendant 6 mois ou jusqu'à une poussée d'AJIp ;
- Période C : phase d'extension en ouvert évaluant le profil de sécurité et d'efficacité à long terme (tous les patients).

Parmi les 190 patients inclus, 65% ont atteint une réponse ACR Pedi 30 et 122 ont été randomisés en période B. Durant la période B, le délai jusqu'à une poussée de la maladie pour les patients randomisés dans le bras placebo était significativement plus court que ceux dans le bras abatacept (critère p_{pal}, p=0,0002). Sur les 153 patients inclus dans la phase C, 42 (27,5%) ont arrêté le traitement dont (13,1%) pour manque d'efficacité. *Ruperto N et al, 2008 (étude pivot IM101-033/AWAKEN) ; Ruperto N et al, 2010 ; Hull RG et al, 2001 ; Hashkes PJ et al, 2005.*

- **SC (seringue pré-remplie) :** Traitement de l'**arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire (AJIp)** active modérée à sévère, en association avec le MTX, chez les patients pédiatriques **≥ 2 ans**, ayant présenté une réponse inadéquate à un traitement antérieur par DMARD.

Orencia® peut être administré en monothérapie en cas d'intolérance au MTX ou lorsque le traitement par MTX n'est pas adapté.

AMM européenne	■ 08/04/2019
Avis HAS/CT	■ 02/10/2019
Agrément aux collectivités	■ 17/04/2020 (125 mg/87,5 mg/50 mg)
Liste en sus	■ 17/04/2020 (125 mg/87,5 mg/50 mg) – Radiation JO22/01/2021 formes SC 125mg à compter 01/03/2021

SMR important : L'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire (AJIp) est une affection chronique grave et invalidante. Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est important.

ASMR V ■ Forme SC 125 mg : pas d'ASMR dans la stratégie thérapeutique de l'AJIp dans le nouveau périmètre de l'AMM.

■ Formes SC 87,5 mg et 50 mg : compléments de gamme n'apportant pas d'amélioration du service médical rendu par rapport aux présentations d'ORENCIA déjà inscrites.

Pertinence scientifique :

Efficacité de l'abatacept SC chez l'enfant de 2 à 17 ans est fondée sur l'exposition pharmacocinétique et sur une extrapolation de l'efficacité établie de l'abatacept par voie IV chez les patients d'AJIp ainsi que l'abatacept SC chez les patients adultes atteints de PR et elle est étayée par les données d'une étude clinique en cours menée chez les enfants atteints d'AJIp (cf étude IM101-301)

► **Etude IM101-301 :** étude de phase III, multicentrique, non comparative, en ouvert, ayant évalué le profil pharmacocinétique (PK), l'efficacité et la tolérance de l'abatacept administré par voie SC en monothérapie ou en association au MTX, chez des enfants et adolescents atteints d'AJIp, intolérant ou ayant une réponse insuffisante à un DMARD (biologique ou non), et répartis en deux cohortes :

- cohorte 6-17 ans (n=173)

- cohorte 2-5 ans (n=46) Le critère de jugement principal de cette étude était d'évaluer l'atteinte d'un seuil d'exposition à l'abatacept (« Cmin steady state » ou Cmin ss) à J113 après l'instauration du traitement par abatacept chez les enfants et adolescents de la cohorte 6-17 ans. Lors de l'analyse principale de cette étude (à J113), 99,2% (un patient non évaluable) des patients ont atteint la valeur cible de Cmin ss ≥ 10 µg/ml. Pour information, la proportion de patients répondeurs ACRp30 était respectivement de 83% et 89% pour les cohortes 6-17 ans (critère secondaire) et 2-5 ans (critère exploratoire). Après 2 ans de traitement, la réponse ACRp30 était observée chez respectivement 92,7% et 100% des patients.

N.B : La sécurité d'emploi et l'efficacité de l'abatacept dans le cadre de l'étude SC en cours étaient compatibles avec les résultats observés avec l'abatacept dans le cadre de l'étude IV.

- Traitement du **rhumatisme psoriasique** actif chez l'adulte, seul ou en association avec le MTX, lorsque la réponse à un traitement antérieur par DMARDs incluant le MTX a été inadéquate, et pour lequel une thérapie systémique additionnelle pour les lésions cutanées psoriasiques n'est pas requise.

AMM européenne ■ 25/07/2017
Avis HAS/CT ■ 24/01/2018 (le laboratoire ne demande pas d'inscription dans cette indication, par conséquent spécialités non remboursées et non agréées aux collectivités)
Agrément aux collectivités ■ NON
Liste en sus ■ NON

L'abatacept a été étudié lors de 2 essais cliniques contrôlés versus placebo chez l'adulte :
- une phase III IM101-332/ASTRAEA (213 patients sous abatacept et 211 sous placebo) dont l'objectif est de comparer l'abatacept sous-cutané au placebo,
- une phase II IM101-158 (128 patients divisés en 3 sous-groupes sous abatacept et 42 sous placebo) dont l'objectif est de déterminer un schéma de dose optimal pour le traitement du rhumatisme psoriasique chez les patients qui ont eu une réponse à un traitement DMARDs antérieur insuffisante.

**SITUATIONS HORS AMM, HORS RTU, HORS PTT, POUR LESQUELS
UNE ANALYSE DE LA LITTÉRATURE A ETE REALISEE A UN TEMPS T**

- Maladie (ou syndrome) de Sjögren

SITUATION HORS AMM

► HAS/PNDS relatif à la maladie (ou syndrome) de Sjögren (04/2022). 2 essais contrôlés ont montré l'absence d'efficacité du CTLA4-Ig, inhibiteur de la costimulation lymphocytaire T, sur les complications systémiques de la maladie. Cependant, il a été montré une diminution des signes biologiques d'activité de la maladie comme le taux des IgG et du facteur rhumatoïde et une ré-analyse de ces essais avec un critère d'évaluation différent (CRESS) montre un possible bénéfice. Cependant, ces résultats sont insuffisants pour proposer un traitement par abatacept dans le Sjogren, sauf dans certaines formes systémiques réfractaires aux traitements anti-lymphocytes B et après avis d'un centre de référence (avec inclusion dans le registre TATA).

Références

- CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health) : Biologic Response Modifier Agents as First-line Treatment for Patients with Rheumatoid Arthritis: A Review of the Clinical Efficacy, Cost-effectiveness and Guidelines (03/2013) : <http://www.cadth.ca/media/pdf/htis/apr-2013/RC0434%20Biologics%20RA%20Final.pdf>
- Genovese MC. Subcutaneous Abatacept Versus Intravenous Abatacept. A Phase IIIb Noninferiority Study in Patients With an Inadequate Response to Methotrexate. Arthritis Rheum 2011 ;63 :2854-2864.
- EMA - Scientific Discussion for Orencia (21/05/2010): EMEA/H/C/00701/II/0033
- Gaujoux-Viala C, Gossec L, Cantagrel A et al ; French Society for Rheumatology, Recommendations of the French Society for Rheumatology for managing rheumatoid arthritis, Joint Bone Spine. 2014 Jul;81(4):287-97.
- Hashkes PJ, Laxer RM. Medical treatment of juvenile idiopathic arthritis. JAMA 2005 ; 294(13) : 1671-84.
- Hull RG ; British Paediatric Rheumatology Group. Guidelines for management of childhood arthritis. Rheumatology 2001; 40 (11) : 1309-12.
- Kremer JM, Dougados M, Emery P et al, Treatment of rheumatoid arthritis with the selective costimulation modulator abatacept: twelve-month results of a phase IIb, double-blind, randomized, placebo-controlled trial, Arthritis Rheum. 2005 Aug;52(8):2263-71.
- Kremer JM, Genant HK, Moreland LW et al, Effects of abatacept in patients with methotrexate-resistant active rheumatoid arthritis : a randomized trial, Ann Int Med, 2006, 144(12) : 865 - 876.
- Kremer JM, Russell AS, Emery P et al, Long-term safety, efficacy and inhibition of radiographic progression with abatacept treatment in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate: 3-year results from the AIM trial, Ann Rheum Dis, 2011 Oct;70(10):1826-30.
- Ruperto N, Lovell Dj, Quartier P et al, Abatacept in children with juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double blind, placebo-controlled withdrawal trial. Lancet 2008; 372 : 383-91.

- DJ. Lovell, N. Ruperto, R. Mouy, E. Paz, N. Rubio-Pérez, CA. Silva, *et al.* Long-Term Safety, Efficacy, and Quality of Life in Patients With Juvenile Idiopathic Arthritis Treated With Intravenous Abatacept for Up to Seven Years. *Arthritis Rheumatol.* 2015 Oct; 67(10): 2759–2770.
- Ruperto N et al. Long-term safety and efficacy of abatacept in children with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2010; 62 (6):1792-1802.
- Schiff M, Keiserman M, Codding C et al, Efficacy and safety of abatacept or infliximab vs placebo in ATTEST: a phase III, multi-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled study in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to méthotrexate, *Ann Rheum Dis*, 2008 Aug;67(8):1096-103.
- Schiff M, Keiserman M, Codding C et al, Clinical response and tolerability to abatacept in patients with rheumatoid arthritis previously treated with infliximab or abatacept : open-label extension of the ATTEST Study, *Ann Rheum Dis*, 2011 Nov;70(11):2003-7.
- Schiff M, Weinblatt ME, Valente R, van der Heijde D, Citera G, Elegbe A, Maldonado M, Fleischmann R. Head-to-head comparison of subcutaneous abatacept versus adalimumab for rheumatoid arthritis: two-year efficacy and safety findings from AMPLE trial . *Ann Rheum Dis* 2014;73:86–94.
- Singh JA, Hossain A, Tanjong Ghogomu E et al, Biologics or tofacitinib for rheumatoid arthritis in incomplete responders to methotrexate or other traditional disease-modifying anti-rheumatic drugs: a systematic review and network meta-analysis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 5. Art. No.: CD012183.
- Weinblatt ME, Schiff M, Valente R et al, Head-to-Head Comparison of Subcutaneous Abatacept versus Adalimumab for Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum* 2013;65 :28-38.
- Westhovens R, Kremer JM, Moreland LW et al, Safety and efficacy of the selective costimulation modulator abatacept in patients with rheumatoid arthritis receiving background methotrexate: a 5-year extended phase IIB study. *J Rheumatol.* 2009 Apr;36(4):736-42.