

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

PrPYZCHIVA^{MC}
injection d'ustekinumab

Solution pour injection sous-cutanée
45 mg / 0,5 mL
90 mg / 1,0 mL

PrPYZCHIVA^{MC} I.V.
ustekinumab pour injection

Solution pour perfusion intraveineuse
130 mg / 26 mL (5 mg / mL)

Agent immunomodulateur sélectif
ATC L04AC05 – Inhibiteurs de l'interleukine

Fabriqué par :

Samsung Bioepis Co., Ltd.
76, Songdogyoyuk-ro,
Yeonsu-gu, Incheon
République de Corée
21987

Date de l'autorisation initiale :
7 août 2024

Distribué par :

Organon Canada Inc.
16766 route Transcanadienne,
Kirkland QC H9H 4M7 Canada

Date de révision :
21 novembre 2025

Numéro de contrôle de la présentation : 296767

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE DE PRODUIT

| | |
|---|---------|
| 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS , Santé reproductive : risque pour les femmes et les hommes | 04/2025 |
| 7.1.1 Femmes enceintes | 04/2025 |

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

| | |
|---|-----------|
| MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE DE PRODUIT | 2 |
| TABLE DES MATIÈRES | 2 |
| PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ | 4 |
| 1 INDICATIONS | 4 |
| 1.1 Enfants | 5 |
| 1.2 Personnes âgées | 5 |
| 2 CONTRE-INDICATIONS | 5 |
| 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION | 5 |
| 4.1 Considérations posologiques | 5 |
| 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique | 5 |
| 4.4 Administration | 8 |
| 4.5 Dose omise | 10 |
| 5 SURDOSAGE | 10 |
| 6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .. | 10 |
| 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS | 12 |
| 7.1 Populations particulières | 15 |
| 7.1.1 Femmes enceintes | 15 |
| 7.1.2 Femmes qui allaitent | 16 |
| 7.1.3 Enfants | 16 |
| 7.1.4 Personnes âgées | 16 |
| 8 EFFETS INDÉSIRABLES | 16 |
| 8.1 Aperçu des effets indésirables | 16 |
| 8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques | 17 |
| 8.2.1 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques – enfants | 23 |
| 8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques | 24 |
| 8.4 Résultats anormaux aux analyses biomédicales : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives | 24 |
| 8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation | 24 |
| 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES | 25 |
| 9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses | 25 |
| 9.3 Interactions médicament-comportement | 25 |
| 9.4 Interactions médicament-médicament | 25 |

| | | |
|-----------|---|------------|
| 9.5 | Interactions médicament-aliment..... | 25 |
| 9.6 | Interactions médicament-plante médicinale | 26 |
| 9.7 | Interactions médicament-examens de laboratoire..... | 26 |
| 10 | PHARMACOLOGIE CLINIQUE..... | 26 |
| 10.1 | Mode d'action | 26 |
| 10.2 | Pharmacodynamie | 26 |
| 10.3 | Pharmacocinétique..... | 27 |
| 11 | CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT | 30 |
| 12 | PARTICULARITÉS RELATIVES À LA MANIPULATION DU PRODUIT..... | 31 |
| | PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES | 32 |
| 13 | RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES..... | 32 |
| 14 | ÉTUDES CLINIQUES | 32 |
| 14.5 | Études cliniques – Médicament biologique de référence | 32 |
| 15 | MICROBIOLOGIE..... | 67 |
| 16 | TOXICOLOGIE NON CLINIQUE | 67 |
| 17 | MONOGRAPHIE DE PRODUIT DE RÉFÉRENCE | 70 |
| | RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS..... | 71 |
| | RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS..... | 103 |

PYZCHIVA^{MC} (ustekinumab) est un médicament biologique (biosimilaire) biologiquement similaire à Stelara. Un biosimilaire est un médicament biologique dont l'utilisation a été autorisée à la suite de la démonstration de sa similarité avec une version déjà autorisée au Canada, appelée médicament biologique de référence.

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

Dans la présente monographie, l'ustekinumab administré par voie sous-cutanée sera désigné par PYZCHIVA.

Dans la présente monographie, l'ustekinumab administré par perfusion intraveineuse sera désigné par PYZCHIVA I.V.

1 INDICATIONS

Les indications ont été autorisées sur la base de la similarité entre PYZCHIVA et le médicament biologique de référence STELARA®.

PYZCHIVA/PYZCHIVA I.V. (ustekinumab) ne doit être utilisé que par des médecins ayant des connaissances suffisantes sur le psoriasis en plaques, le rhumatisme psoriasique, la maladie de Crohn et/ou la colite ulcéreuse et une compréhension approfondie des profils d'efficacité et d'innocuité de ce médicament.

Psoriasis en plaques

PYZCHIVA (ustekinumab) est indiqué dans :

- le traitement du psoriasis en plaques chronique de sévérité modérée à élevée chez les patients adultes qui sont candidats à une photothérapie ou à un traitement systémique.
- le traitement du psoriasis en plaques chronique de sévérité modérée à élevée chez les patients pédiatriques (âgés de 6 à 17 ans), dont la maladie n'est pas adéquatement contrôlée par d'autres traitements systémiques ou par photothérapies, ou en cas d'intolérance à ces traitements (voir [1.1 Enfants](#)).

Rhumatisme psoriasique

PYZCHIVA (ustekinumab) est indiqué dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif chez les patients adultes. PYZCHIVA peut être utilisé seul ou en association avec le méthotrexate (MTX).

Maladie de Crohn

PYZCHIVA/PYZCHIVA I.V. (ustekinumab) est indiqué dans le traitement de la maladie de Crohn modérément à sévèrement active chez les patients adultes qui ont présenté une réponse insatisfaisante, une perte de réponse ou une intolérance aux immunomodulateurs ou à au moins un inhibiteur du facteur de nécrose tumorale alpha (TNF α), ou qui ont présenté une réponse insatisfaisante, une intolérance ou une dépendance aux corticostéroïdes.

Colite ulcéreuse

PYZCHIVA/PYZCHIVA I.V. (ustekinumab) est indiqué dans le traitement de la colite ulcéreuse modérément à sévèrement active chez les patients adultes qui ont présenté une réponse insatisfaisante, une perte de réponse ou une intolérance au traitement classique ou à un

traitement par un médicament biologique ou qui ont présenté des contre-indications médicales à de tels traitements.

1.1 Enfants

Enfants (< 18 ans) : PYZCHIVA (ustekinumab) est indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques chronique de sévérité modérée à élevée chez les patients pédiatriques (enfants et adolescents) âgés de 6 à 17 ans, dont la maladie n'est pas adéquatement contrôlée par d'autres traitements systémiques ou par photothérapies, ou en cas d'intolérance à ces traitements.

L'innocuité et l'efficacité de l'ustekinumab n'ont pas été démontrées chez les patients pédiatriques atteints de psoriasis en plaques âgés de moins de 6 ans. L'ustekinumab I.V. n'a pas fait l'objet d'études pédiatriques. L'innocuité et l'efficacité de l'ustekinumab n'ont pas été démontrées chez les patients pédiatriques atteints de rhumatisme psoriasique, de la maladie de Crohn et de colite ulcéreuse (voir [7.1.3 Enfants](#) et [14.5 Études cliniques – Médicament biologique de référence, Psoriasis en plaques chez les enfants \(âgés de 6 à 17 ans\)](#)).

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (> 65 ans) : Aucune différence majeure liée à l'âge n'a été observée dans les études cliniques quant à la clairance et au volume de distribution. Bien que, dans l'ensemble, aucune différence quant à l'innocuité et à l'efficacité du traitement n'ait été observée entre les patients plus âgés et les patients plus jeunes lors des études cliniques menées dans les indications approuvées, il n'y avait pas suffisamment de patients âgés de 65 ans et plus pour déterminer si leur réponse au médicament différait de celle des patients plus jeunes (voir [7.1.4 Personnes âgées](#)).

2 CONTRE-INDICATIONS

- PYZCHIVA/PYZCHIVA I.V. est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité à l'ustekinumab, à un ingrédient de la formulation, y compris à un ingrédient non-médicinal ou à un composant du contenant (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Sensibilité et résistance, Réactions d'hypersensibilité](#) et [6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#)).
- PYZCHIVA/PYZCHIVA I.V. est contre-indiqué chez les patients qui présentent des infections graves telles que sepsis, tuberculose ou infections opportunistes (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Infections](#)).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

L'utilisation de PYZCHIVA/PYZCHIVA I.V. (ustekinumab) doit être encadrée et supervisée par un médecin.

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

Psoriasis en plaques

Pour le traitement du psoriasis en plaques, PYZCHIVA s'administre en injection sous-cutanée.

Chez l'adulte

La dose recommandée de PYZCHIVA est de 45 mg administrée aux semaines 0 et 4 et toutes les 12 semaines par la suite. Les patients dont le poids corporel est supérieur à 100 kg

peuvent recevoir une dose de 90 mg. Les deux doses (45 et 90 mg) se sont avérées efficaces chez les patients pesant plus de 100 kg. Cependant, la dose de 90 mg s'est montrée efficace chez un pourcentage plus élevé de ces patients que la dose de 45 mg.

Chez les patients dont la réponse au traitement administré toutes les 12 semaines est insuffisante, il est possible d'envisager l'administration toutes les huit semaines.

L'abandon du traitement devrait être envisagé chez les patients qui n'ont manifesté aucune réponse pendant 12 semaines de traitement.

Après une interruption du traitement, il a été démontré que la répétition du schéma posologique aux semaines 0 et 4 et toutes les 12 semaines par la suite était efficace et sans danger (voir [14.5 Études cliniques – Médicament biologique de référence, Psoriasis en plaques chez les adultes, Efficacité de la reprise du traitement](#)).

Enfants (âgés de 6 à 17 ans)

La dose recommandée de PYZCHIVA en fonction du poids corporel est indiquée ci-dessous ([Tableau 1](#)). PYZCHIVA doit être administré aux semaines 0 et 4 et toutes les 12 semaines par la suite.

L'abandon du traitement devrait être envisagé chez les patients qui n'ont manifesté aucune réponse pendant 12 semaines de traitement.

Tableau 1 : Dose recommandée de PYZCHIVA chez les patients pédiatriques atteints de psoriasis

| Poids | Dose recommandée | Forme posologique |
|-----------------------|------------------|---|
| < 60 kg ^a | 0,75 mg/kg* | fiole |
| ≥ 60 à ≤ 100 kg | 45 mg | seringue préremplie, stylo prérempli, fiole |
| > 100 kg ^b | 90 mg | seringue préremplie, stylo prérempli |

* Pour calculer le volume d'injection (mL) chez les patients ayant un poids inférieur à 60 kg, utiliser la formule suivante : *poids corporel* (kg) x 0,0083 (mL/kg). Le volume calculé doit être arrondi au centième de mL près (0,01 mL) et administré à l'aide d'une seringue graduée de 1 mL. Une fiole de 45 mg est disponible pour les patients pédiatriques qui ont besoin de recevoir une dose inférieure à la dose complète de 45 mg.

^a Chez les patients ayant un poids corporel < 60 kg, utiliser uniquement la présentation en fiole.

^b Seulement 3 patients âgés de 12 à 17 ans avaient un poids corporel > 100 kg lors de

l'étude. **Tableau 2 : Volumes d'injection de PYZCHIVA chez les patients pédiatriques atteints de psoriasis pesant moins de 60 kg**

| Poids corporel au moment de l'administration (kg) | Dose (mg) | Volume d'injection (mL) |
|---|-----------|-------------------------|
| 15 | 11,3 | 0,12 |
| 16 | 12,0 | 0,13 |
| 17 | 12,8 | 0,14 |
| 18 | 13,5 | 0,15 |
| 19 | 14,3 | 0,16 |
| 20 | 15,0 | 0,17 |
| 21 | 15,8 | 0,17 |
| 22 | 16,5 | 0,18 |
| 23 | 17,3 | 0,19 |

| | | |
|----|------|------|
| 24 | 18,0 | 0,20 |
| 25 | 18,8 | 0,21 |
| 26 | 19,5 | 0,22 |
| 27 | 20,3 | 0,22 |
| 28 | 21,0 | 0,23 |
| 29 | 21,8 | 0,24 |
| 30 | 22,5 | 0,25 |
| 31 | 23,3 | 0,26 |
| 32 | 24,0 | 0,27 |
| 33 | 24,8 | 0,27 |
| 34 | 25,5 | 0,28 |
| 35 | 26,3 | 0,29 |
| 36 | 27,0 | 0,30 |
| 37 | 27,8 | 0,31 |
| 38 | 28,5 | 0,32 |
| 39 | 29,3 | 0,32 |
| 40 | 30,0 | 0,33 |
| 41 | 30,8 | 0,34 |
| 42 | 31,5 | 0,35 |
| 43 | 32,3 | 0,36 |
| 44 | 33,0 | 0,37 |
| 45 | 33,8 | 0,37 |
| 46 | 34,5 | 0,38 |
| 47 | 35,3 | 0,39 |
| 48 | 36,0 | 0,40 |
| 49 | 36,8 | 0,41 |
| 50 | 37,5 | 0,42 |
| 51 | 38,3 | 0,42 |
| 52 | 39,0 | 0,43 |
| 53 | 39,8 | 0,44 |
| 54 | 40,5 | 0,45 |
| 55 | 41,3 | 0,46 |
| 56 | 42,0 | 0,46 |
| 57 | 42,8 | 0,47 |
| 58 | 43,5 | 0,48 |
| 59 | 44,3 | 0,49 |

Rhumatisme psoriasique chez l'adulte

Pour le traitement du rhumatisme psoriasique, PYZCHIVA s'administre en injection sous-cutanée. La dose recommandée de PYZCHIVA est de 45 mg administrée aux semaines 0 et 4 et toutes les 12 semaines par la suite. Les patients dont le poids corporel est supérieur à 100 kg peuvent recevoir une dose de 90 mg.

Maladie de Crohn et colite ulcéreuse chez l'adulte

Posologie d'induction par voie intraveineuse

Chez les patients atteints de maladie de Crohn ou de colite ulcéreuse, le schéma thérapeutique d'induction recommandé est une seule dose intraveineuse de PYZCHIVA I.V. établie selon les catégories de poids présentées au [tableau 3](#) (voir [4.4 Administration, Perfusion intraveineuse \[maladie de Crohn et colite ulcéreuse\]](#)).

Tableau 3 : Dose initiale de PYZCHIVA I.V.

| Poids corporel du patient au moment de l'administration | Dose ^a | Nombre de fioles de 130 mg de PYZCHIVA I.V. |
|---|-------------------|---|
| ≤ 55 kg | 260 mg | 2 |
| > 55 kg à ≤ 85 kg | 390 mg | 3 |
| > 85 kg | 520 mg | 4 |

^a Dose recommandée (environ 6 mg/kg)

Posologie d'entretien par voie sous-cutanée

La dose d'entretien recommandée de PYZCHIVA est de 90 mg administrée par voie sous-cutanée. La première dose sous-cutanée doit être donnée à la 8^e semaine suivant la dose d'induction intraveineuse. Les doses ultérieures doivent être données toutes les 8 semaines par la suite.

Pour certains patients (p. ex. ceux ayant une faible atteinte inflammatoire), l'administration d'une seule dose de PYZCHIVA I.V. suivie d'une dose de 90 mg injectée par voie sous-cutanée 8 semaines après l'administration intraveineuse initiale, puis toutes les 12 semaines par la suite, peut être envisagée, à la discrétion du médecin traitant. En cas de réponse insatisfaisante, la fréquence entre les doses doit être ajustée à une administration toutes les 8 semaines. Il faut envisager de suspendre le traitement chez les patients qui ne présentent aucun signe de bénéfice thérapeutique 16 semaines après l'administration de la dose d'induction I.V. (voir [14 ÉTUDES CLINIQUES](#)).

Il est possible de poursuivre une corticothérapie et/ou un traitement immunomodulateur durant le traitement par PYZCHIVA/PYZCHIVA I.V. Chez les patients ayant obtenu une réponse au traitement par PYZCHIVA/PYZCHIVA I.V., la corticothérapie peut être réduite ou arrêtée conformément aux normes de soins en vigueur.

En cas d'interruption du traitement, celui-ci peut être repris de manière sûre et efficace au moyen d'injections sous-cutanées toutes les 8 semaines.

Populations particulières

Patients atteints d'insuffisance rénale

Aucune étude n'a été menée spécifiquement chez des patients atteints d'insuffisance rénale.

Patients atteints d'insuffisance hépatique

Aucune étude n'a été menée spécifiquement chez des patients atteints d'insuffisance hépatique.

4.4 Administration

Administration sous-cutanée

PYZCHIVA est présenté sous forme de seringues préremplies et de stylos préremplis de 45 mg et 90 mg, ainsi que sous forme de fioles à usage unique de 45 mg. Chez les patients pédiatriques, il est recommandé que PYZCHIVA soit administré par un professionnel de la santé. Un patient peut s'injecter lui-même PYZCHIVA si le médecin juge que l'auto-administration est appropriée, après une formation adéquate sur la technique d'injection sous-cutanée et de mise au rebut (voir [RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS, Comment utiliser PYZCHIVA?](#)).

Avant l'injection sous-cutanée, il faut inspecter visuellement la solution afin de vérifier l'absence de particules et de coloration anormales. Le produit est transparent et incolore à jaune pâle. Cet aspect n'a rien d'anormal dans le cas des solutions protéinées. Il ne faut pas utiliser le produit si la solution est trouble, anormalement colorée ou contient des particules d'aspect différent. PYZCHIVA ne contient aucun agent de conservation et par conséquent, tout produit inutilisé qui reste dans la fiole, la seringue ou le stylo ne doit pas être utilisé.

Il faut informer les patients de s'injecter la quantité prescrite de PYZCHIVA conformément aux directives fournies dans la section [RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS](#).

Perfusion intraveineuse (maladie de Crohn et colite ulcéreuse)

PYZCHIVA I.V. est présenté sous forme de fioles de 130 mg. La solution est transparente, incolore à jaune pâle et possède un pH d'environ 6,0. La perfusion intraveineuse de PYZCHIVA I.V. doit être administrée par des professionnels de la santé qualifiés.

Directives de dilution de PYZCHIVA I.V. (fiole à 130 mg) pour le traitement de la maladie de Crohn et de la colite ulcéreuse

PYZCHIVA I.V. doit être dilué et préparé en vue de la perfusion intraveineuse par un professionnel de la santé au moyen d'une technique aseptique.

1. Calculer la dose et le nombre de fioles de PYZCHIVA I.V. nécessaires d'après le poids corporel du patient (voir le [Tableau 3](#)). Chaque fiole de 26 mL de PYZCHIVA I.V. contient 130 mg d'ustekinumab.
2. Prélever et jeter du sac de perfusion de 250 mL un volume de chlorure de sodium à 0,9 % p/v équivalent à celui de la solution PYZCHIVA I.V. à ajouter (26 mL pour chaque fiole de PYZCHIVA I.V. nécessaire; pour 2 fioles, jeter 52 mL, pour 3 fioles, 78 mL, pour 4 fioles, 104 mL). Un sac de perfusion de 250 mL renfermant une solution de chlorure de sodium à 0,45 % p/v peut aussi être utilisé.
3. Prélever 26 mL de PYZCHIVA I.V. de chaque fiole nécessaire, puis l'ajouter au sac de perfusion de 250 mL. Le volume final dans le sac de perfusion doit être de 250 mL. Remuer doucement.

La stabilité chimique et physique de PYZCHIVA I.V. après l'ouverture a été démontrée pendant une période maximale de 1 mois à une température variant entre 2 °C et 8 °C, suivie d'une période maximale de 72 heures à une température allant jusqu'à 30 °C dans une solution de chlorure de sodium à 0,9 % et 0,45 %. D'un point de vue microbiologique, la solution pour perfusion doit être administrée immédiatement. Si elle n'est pas utilisée immédiatement, les durées et conditions de conservation après l'ouverture mais avant l'utilisation sont la responsabilité de l'utilisateur et ne doivent normalement pas dépasser 24 heures à une température variant entre 2 et 8 °C, à moins que la dilution n'ait eu lieu dans des conditions aseptiques contrôlées et validées.

4. Avant l'administration de la perfusion, examiner visuellement la solution diluée. Ne pas l'utiliser si des particules opaques, une coloration anormale ou des corps étrangers sont visibles.
5. Administrer la solution diluée sur une période d'au moins une heure. Une fois diluée dans le sac de perfusion, l'administration de la perfusion doit être réalisée dans les 8 heures suivant la dilution dans le sac de perfusion.
6. Utiliser uniquement un nécessaire à perfusion doté d'un filtre intégré stérile apyrogène et à faible liaison aux protéines (dimensions des pores : 0,2 µm).

7. Ne pas administrer PYZCHIVA I.V. en concomitance avec d'autres agents dans la même tubulure d'administration intraveineuse.
8. PYZCHIVA I.V. ne contient aucun agent de conservation. Chaque fiole est prévue pour un usage unique, et toute portion inutilisée de la solution doit être jetée conformément aux exigences locales.

Au besoin, la solution diluée pour perfusion peut être conservée à température ambiante. La perfusion doit être réalisée dans les 8 heures suivant la dilution dans le sac de perfusion. Ne pas congeler. Jeter toute portion inutilisée de la solution pour perfusion.

4.5 Dose omise

Il faut expliquer aux patients qu'ils doivent contacter leur professionnel de la santé s'ils oublient une dose prévue de PYZCHIVA/PYZCHIVA I.V.

5 SURDOSAGE

Des doses uniques atteignant 6 mg/kg ont été administrées par voie intraveineuse dans le cadre des études cliniques sans qu'aucune toxicité limitant la dose n'ait été observée. En cas de surdosage, il est recommandé de surveiller le patient pour déceler tout signe ou symptôme de réactions ou d'effets indésirables et d'instaurer immédiatement un traitement symptomatique adéquat.

Pour obtenir l'information la plus récente pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région ou avec le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669).

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Pour faciliter la traçabilité des médicaments biologiques, y compris des biosimilaires, les professionnels de la santé doivent reconnaître l'importance de noter le nom commercial et la dénomination commune (ingrédient actif), ainsi que d'autres identifiants propres au produit, comme le numéro d'identification du médicament (DIN) et le numéro de lot du produit.

Tableau 4. Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

| Voie d'administration | Forme pharmaceutique / teneur / composition | Ingrédients non médicinaux |
|------------------------|--|---|
| Injection sous-cutanée | <p>Solution stérile en seringue préremplie à usage unique : 45 mg / 0,5 mL, 90 mg / 1,0 mL</p> <p>Solution stérile en stylo prérempli à usage unique : 45 mg / 0,5 mL, 90 mg / 1,0 mL</p> <p>Solution stérile en fiole à usage unique : 45 mg / 0,5 mL</p> | Histidine, chlorhydrate monohydraté d'histidine, polysorbate 80, saccharose et eau pour préparations injectables. |

| | | |
|-------------------------|---|--|
| Perfusion intraveineuse | Solution stérile en fiole à usage unique 130 mg / 26 mL (5 mg/mL) | Histidine, monochlorhydrate monohydraté d'histidine, méthionine, édétate disodique, polysorbate 80, saccharose et eau pour préparations injectables. |
|-------------------------|---|--|

PYZCHIVA/PYZCHIVA I.V. (ustekinumab) est approuvé dans les présentations suivantes :

PYZCHIVA

Seringue préremplie :

- 45 mg / 0,5 mL
- 90 mg / 1,0 mL

Stylo prérempli :

- 45 mg / 0,5 mL
- 90 mg / 1,0 mL

Fiole à usage unique :

- 45 mg / 0,5 mL

PYZCHIVA I.V.

Fiole à usage unique :

- 130 mg / 26 mL

PYZCHIVA : seringue préremplie/stylo prérempli de 45 mg ou de 90 mg ou fiole de 45 mg

PYZCHIVA est présenté sous forme de solution stérile à usage unique pour injection sous-cutanée dans une seringue de verre de type 1 ou un stylo, avec une aiguille attachée de calibre 29 et de 0,5 pouce et un protège-aiguille ou un capuchon. La seringue est munie d'une gaine de protection passive pour seringue préremplie et de sous-ensembles pour stylo prérempli. Les autres composants de la seringue préremplie et du stylo prérempli ne sont pas fabriqués avec du latex de caoutchouc naturel. PYZCHIVA est également présenté sous forme de solution stérile pour injection sous-cutanée dans une fiole de verre (type 1) à usage unique, munie d'un bouchon enrobé.

La solution est transparente et incolore à jaune pâle et possède un pH d'environ 6,0. Chaque millilitre de PYZCHIVA renferme 90 mg d'ustekinumab. PYZCHIVA ne contient aucun agent de conservation.

PYZCHIVA existe en deux dosages : 45 mg d'ustekinumab dans 0,5 mL et 90 mg d'ustekinumab dans 1,0 mL.

PYZCHIVA est offert en emballages unitaires.

PYZCHIVA I.V. : fiole de 130 mg

PYZCHIVA I.V. en fiole de 130 mg, est offert sous forme de solution stérile pour perfusion intraveineuse, dans une fiole de verre de type 1 à usage unique. Le bouchon de la fiole n'est pas fabriqué avec du latex de caoutchouc naturel. La solution est transparente, incolore à jaune pâle et possède un pH d'environ 6,0. Chaque millilitre de PYZCHIVA I.V. renferme 5,0 mg d'ustekinumab. PYZCHIVA I.V. ne contient aucun agent de conservation. PYZCHIVA I.V.

est offert uniquement à la concentration de 130 mg dans 26 mL. Conditionnement : une fiole à usage unique.

Description

L'ustekinumab est un anticorps monoclonal IgG1κ entièrement humain ayant un poids moléculaire approximatif de 148 kilodaltons. L'ustekinumab est obtenu à partir d'une lignée cellulaire recombinante perfusée en continu dans un milieu de culture et purifiée en plusieurs étapes comprenant des mesures d'inactivation et d'élimination virale.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Infections

L'ustekinumab est un immunomodulateur sélectif et possède de ce fait le potentiel d'augmenter le risque d'infection ou de réactiver des infections latentes.

L'ustekinumab ne doit pas être administré aux patients présentant une infection active cliniquement importante. En cas d'infection grave, le patient doit faire l'objet d'une surveillance étroite et l'administration de l'ustekinumab doit être reportée jusqu'à ce que l'infection soit enrayée ou jusqu'à ce qu'elle soit convenablement traitée. Il convient d'être prudent lorsque l'utilisation de l'ustekinumab est envisagée chez des patients présentant une infection chronique ou ayant des antécédents d'infection récurrente. Les patients doivent être informés de la nécessité de consulter un médecin s'ils présentent des signes ou des symptômes suggérant la survenue d'une infection.

Avant l'instauration du traitement par l'ustekinumab, les patients doivent faire l'objet d'un dépistage de la tuberculose. L'ustekinumab ne doit pas être administré aux patients présentant une tuberculose active. Un traitement de toute tuberculose latente doit être instauré avant l'administration de l'ustekinumab. Un traitement antituberculeux doit également être envisagé avant l'instauration de l'ustekinumab chez les patients ayant des antécédents de tuberculose active ou latente chez qui l'on ne peut confirmer l'utilisation d'un traitement approprié. Dans les études cliniques, chez les patients présentant une tuberculose latente et recevant de l'isoniazide en concomitance, la tuberculose ne s'est pas manifestée. Les patients qui reçoivent l'ustekinumab doivent faire l'objet d'une surveillance étroite visant à déceler les signes et les symptômes d'une tuberculose active pendant et après le traitement.

Dans les études cliniques, des cas graves d'infections virales, fongiques ou bactériennes ont été observés chez des patients recevant l'ustekinumab. Des cas d'infections graves nécessitant une hospitalisation ont été signalés dans le cadre de programmes de développement pour le traitement du psoriasis, du rhumatisme psoriasique, de la maladie de Crohn et de la colite ulcéreuse. Dans les programmes de développement pour le traitement du psoriasis et du rhumatisme psoriasique, les infections graves comprenaient des cas de diverticulite, de cellulite, de pneumonie, d'appendicite, de cholécystite et de sepsis. Dans le programme de développement pour le traitement de la maladie de Crohn, les infections graves comprenaient des cas d'abcès anal, de gastro-entérite, de pneumonie et de sepsis. D'autres infections cliniquement importantes comprenaient la méningite à *Listeria* et l'herpès ophtalmique qui ont chacun été signalés chez un patient. Dans le programme de développement pour le traitement de la colite ulcéreuse, les infections graves comprenaient des cas de gastro-entérite et de pneumonie (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Cancérogenèse et mutagenèse

Néoplasies malignes

L'ustekinumab est un immunomodulateur sélectif. Les agents immunomodulateurs sont susceptibles d'augmenter le risque de néoplasie maligne. Certains des patients ayant reçu de l'ustekinumab dans le cadre d'études cliniques ont développé des tumeurs malignes (voir [8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques](#), **Néoplasies malignes**).

L'ustekinumab n'a pas été étudié chez les patients présentant des antécédents de néoplasies malignes. La prudence est de mise lorsqu'un traitement par l'ustekinumab est envisagé chez des patients ayant des antécédents cancéreux ou lorsque la poursuite du traitement par l'ustekinumab est considérée chez des patients ayant développé un cancer.

Tous les patients, notamment ceux ayant plus de 60 ans, ceux ayant déjà reçu un traitement prolongé par immunosuppresseurs, ou ceux ayant déjà reçu une PUVAthérapie, doivent faire l'objet d'une surveillance pour détecter l'apparition d'un cancer de la peau (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique

Aucune étude n'a été menée spécifiquement chez des patients atteints d'insuffisance hépatique.

Systeme immunitaire

Traitement immunosuppresseur concomitant

Dans les études de phase III sur le psoriasis, l'innocuité et l'efficacité de l'ustekinumab en association avec des immunosuppresseurs ou une photothérapie n'ont pas été évaluées. Dans les études de phase III sur le rhumatisme psoriasique, l'utilisation concomitante du méthotrexate (MTX) ne semble pas avoir eu un effet sur l'innocuité de l'ustekinumab. Dans les études sur la maladie de Crohn et la colite ulcéreuse, l'utilisation concomitante d'immunomodulateurs (6-mercaptopurine [6-MP], azathioprine [AZA] ou MTX) ou de corticostéroïdes ne semble pas avoir eu d'effet sur l'innocuité globale de l'ustekinumab. Il faut faire preuve de prudence lorsque l'emploi concomitant d'un immunosuppresseur et de PYZCHIVA / PYZCHIVA I.V. est envisagé ou lors du remplacement d'un autre médicament biologique par PYZCHIVA / PYZCHIVA I.V. (voir la section [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#), **Immunosuppresseurs**).

Immunisation

Il est conseillé de ne pas administrer de vaccins renfermant des bactéries ou des virus vivants pendant un traitement par l'ustekinumab. Nous ne disposons pas de données sur la transmission secondaire d'une infection par des vaccins vivants à des patients recevant l'ustekinumab. Il faut faire preuve de prudence lors de l'administration de vaccins vivants à des personnes qui habitent avec des patients recevant l'ustekinumab en raison du risque d'excrétion du virus par ces personnes, entraînant la transmission du virus au patient. Les patients qui reçoivent l'ustekinumab peuvent recevoir des vaccins inactivés, ou non vivants, de manière concomitante (voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#), **Vaccins vivants**).

Avant l'instauration du traitement par l'ustekinumab, les patients doivent avoir reçu toutes les immunisations recommandées en fonction de leur âge conformément aux lignes directrices en vigueur sur l'immunisation. Le traitement à long terme par ustekinumab ne semble pas inhiber la réponse immunitaire aux vaccins antitétanique ou antipneumococcique de type polysaccharidique. Pendant la phase de prolongation à long terme de l'étude PHOENIX 2 de

phase III sur le psoriasis, les patients traités par l'ustekinumab pendant au moins 3,5 ans ont obtenu des réponses immunitaires aux vaccins antitétanique et antipneumococcique de type polysaccharidique similaires aux patients du groupe témoin ayant reçu un traitement non systémique pour le traitement du psoriasis. Des proportions similaires de patients présentaient des taux protecteurs d'anticorps anti-pneumococciques et antitétaniques, et les titres d'anticorps étaient similaires parmi les patients traités par l'ustekinumab et ceux du groupe témoin.

Toutefois, les vaccins non vivants administrés pendant un traitement par l'ustekinumab pourraient ne pas donner lieu à une réponse immunitaire adéquate à la prévention de la maladie.

Immunothérapie

L'ustekinumab n'a pas été évalué chez des patients ayant subi une immunothérapie contre des allergies. L'ustekinumab pourrait avoir un effet sur une telle immunothérapie. Il faut faire preuve de prudence lorsqu'on administre ce médicament à des patients qui subissent actuellement ou ont subi dans le passé une immunothérapie contre des allergies, en particulier dans les cas d'anaphylaxie.

Exposition du nourrisson in utero

Il est recommandé d'attendre six mois après la naissance avant l'administration de vaccins vivants à des nourrissons ayant été exposés *in utero* à l'ustekinumab, à moins que les concentrations sériques d'ustekinumab chez ces nourrissons soient indétectables ou que le bénéfice de la vaccination l'emporte nettement sur le risque que présente l'administration de tels vaccins (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système immunitaire, Immunisation](#)).

Système nerveux

Syndrome de leucoencéphalopathie postérieure réversible

Un cas de syndrome de leucoencéphalopathie postérieure réversible (SLPR) a été observé pendant les programmes de développement clinique auxquels 6 709 sujets traités par l'ustekinumab ont pris part. Le sujet, qui avait reçu 12 doses d'ustekinumab sur une période approximative de deux ans et demi, a présenté des céphalées, des crises convulsives et de la confusion mentale dans un contexte d'alcoolisme. Il n'a pas reçu d'injection supplémentaire d'ustekinumab et il s'est remis complètement avec le traitement approprié.

Le SLPR est un trouble neurologique qui n'est pas causé par la démyélinisation ou par un agent infectieux connu. Le SLPR peut se manifester par des céphalées, des crises convulsives, de la confusion mentale et des troubles visuels. Parmi les situations auxquelles ce syndrome a été associé, on compte la prééclampsie, l'hypertension aiguë, l'utilisation d'agents cytotoxiques, la thérapie immunosuppressive et l'alcoolisme. Des cas de décès ont été rapportés.

Si l'on soupçonne un SLPR, on doit administrer un traitement approprié et arrêter le traitement par PYZCHIVA/PYZCHIVA I.V.

Fonction rénale

Aucune étude n'a été menée spécifiquement chez des patients atteints d'insuffisance rénale.

Santé reproductive : risque pour les femmes et les hommes

Femmes en mesure de procréer : On ignore si l'ustekinumab peut altérer la capacité de

reproduction. Les femmes en mesure de procréer qui commencent un traitement par l'ustekinumab doivent utiliser des méthodes de contraception efficaces et doivent recevoir des conseils préconceptionnels avant de planifier une grossesse, conformément aux directives cliniques spécifiques à la maladie. L'ustekinumab reste dans la circulation pendant environ 15 semaines après l'arrêt du traitement. Lors des essais cliniques, les femmes en mesure de procréer devaient utiliser des méthodes de contraception efficaces pendant le traitement et pendant au moins les 15 semaines qui suivaient le traitement (voir [7.1.1 Femmes enceintes](#)).

Sensibilité et résistance

Réactions d'hypersensibilité

Réactions systémiques

Des cas de réactions allergiques graves, y compris une réaction anaphylactique et un œdème de Quincke, ont été rapportés dans le cadre de la surveillance après commercialisation. En cas de réaction anaphylactique ou autre réaction allergique grave, un traitement adéquat doit être instauré et l'administration de l'ustekinumab doit être arrêtée (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Réactions respiratoires

Des cas d'alvéolite allergique et de pneumonie éosinophile ont été rapportés lors de l'utilisation de l'ustekinumab après son approbation. Les présentations cliniques comprenaient une toux, une dyspnée et des infiltrats interstitiels après une à trois doses. Les conséquences graves ont inclus une insuffisance respiratoire et une hospitalisation prolongée. Une amélioration a été rapportée après l'arrêt du traitement par l'ustekinumab et aussi, dans certains cas, après l'administration de corticostéroïdes. Si l'infection a été exclue et que le diagnostic est confirmé, il faut cesser le traitement par l'ustekinumab et instaurer un traitement approprié.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Les études de tératogénicité chez l'animal n'ont mis en évidence aucune anomalie congénitale ni aucun retard du développement à des doses environ 45 fois supérieures à la dose équivalente la plus élevée prévue pour les patients atteints de psoriasis ou de rhumatisme psoriasique (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#), **Toxicologie pour la reproduction et le développement**). Toutefois, les études sur la reproduction et le développement chez l'animal ne sont pas toujours représentatives des effets sur l'être humain.

Bien que des anticorps IgG humains comme l'ustekinumab soient connus pour franchir la barrière placentaire, aucune étude adéquate et bien contrôlée n'a été effectuée sur l'emploi de l'ustekinumab durant la grossesse chez l'humain. Une analyse des déclarations tant spontanées que sollicitées, et tant prospectives que rétrospectives, incluses dans une base de données mondiale sur la pharmacovigilance a révélé, parmi les grossesses à l'issue connue, une incidence globale des anomalies congénitales de 4,6 % (66/1 450; IC à 95 % : 3,5 à 5,8 %) et une incidence des anomalies congénitales graves de 2,6 % (37/1 450; IC à 95 % ; 1,8 à 3,5 %) chez les nouveau-nés vivants de mères exposées à l'ustekinumab durant leur grossesse. L'absence d'agents de comparaison et la variabilité de la vérification de l'issue des grossesses limitent toutefois la possibilité de tirer des conclusions définitives sur les effets liés au médicament.

La décision de poursuivre le traitement par PYZCHIVA pendant la grossesse doit être évaluée avec soin en tenant compte des directives de pratique clinique afin de veiller à la sécurité de la femme enceinte et du fœtus. L'ustekinumab ne doit être administré à une femme enceinte que

si les avantages l'emportent nettement sur le risque.

7.1.2 Femmes qui allaitent

Des données limitées provenant de publications semblent indiquer que l'ustekinumab est excrété dans le lait maternel en petites quantités et on ignore si l'ustekinumab est absorbé dans la circulation générale après l'ingestion. En raison du risque d'effets indésirables associés à l'ustekinumab chez le nourrisson, il faut choisir entre l'allaitement ou le traitement par l'ustekinumab.

7.1.3 Enfants

Enfants (< 18 ans) : L'efficacité de l'ustekinumab a été étudiée chez 110 patients atteints de psoriasis en plaques âgés de 12 à 17 ans. La majorité de ces patients (77/110) avaient entre 15 et 17 ans. L'efficacité de l'ustekinumab a été étudiée chez 44 patients atteints de psoriasis en plaques âgés de 6 à 11 ans. La moitié de ces patients (22/44) avaient entre 6 et 9 ans. L'ustekinumab n'a pas été étudié chez les patients pédiatriques atteints de psoriasis en plaques âgés de moins de 6 ans (voir [14.5 Études cliniques – Médicament biologique de référence](#), **Psoriasis en plaques chez les enfants (âgés de 6 à 17 ans)**).

L'ustekinumab I.V. n'a pas fait l'objet d'études pédiatriques. Aucune étude n'a été menée chez les patients pédiatriques atteints de rhumatisme psoriasique, de la maladie de Crohn ou de colite ulcéreuse.

7.1.4 Personnes âgées

Personnes âgées (> 65 ans) : Parmi les 6 709 patients qui ont reçu l'ustekinumab dans le cadre des essais cliniques, un total de 353 patients avaient 65 ans et plus (183 patients atteints de psoriasis, 69 patients atteints de rhumatisme psoriasique, 58 patients atteints de maladie de Crohn et 43 patients atteints de colite ulcéreuse). Aucune différence majeure liée à l'âge n'a été observée dans les études cliniques quant à la clairance et au volume de distribution. Bien que, dans l'ensemble, aucune différence quant à l'innocuité et à l'efficacité du traitement n'ait été observée entre les patients plus âgés et les patients plus jeunes lors des études cliniques menées dans les indications approuvées, il n'y avait pas suffisamment de patients âgés de 65 ans et plus pour déterminer si leur réponse au médicament différait de celle des patients plus jeunes. Les patients âgés de plus de 60 ans doivent faire l'objet d'une surveillance étroite afin de déceler l'apparition d'un cancer de la peau (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), **Cancérogenèse et mutagenèse**).

8 EFFETS INDÉSIRABLES

Les profils d'effets indésirables médicamenteux tirés d'études cliniques comparant PYZCHIVA/PYZCHIVA I.V. au médicament biosimilaire de référence étaient comparables. La description des effets indésirables dans la présente section témoigne de l'expérience clinique avec le médicament biologique de référence.

8.1 Aperçu des effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquents (> 5 %) dans les périodes contrôlées des études cliniques menées sur l'ustekinumab (ustekinumab) dans toutes les indications étaient la rhinopharyngite et les céphalées. Dans la plupart des cas, ces effets étaient d'intensité légère et n'ont pas nécessité l'interruption du traitement. Le profil d'innocuité global de L'ustekinumab s'est avéré comparable chez les patients dans toutes les indications. Des cas d'infections graves et de néoplasies malignes ont également été signalés dans des études cliniques (voir [8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques](#); **Infections et Néoplasies malignes**).

8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques

Étant donné que les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui y sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique courante et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables provenant des études cliniques peuvent être utiles pour la détermination des effets indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux en contexte réel.

Adultes

Les données sur l'innocuité figurant ci-dessous reflètent l'exposition à l'ustekinumab dans le cadre de 14 études de phase II et de phase III menées auprès de 6 709 patients (4 135 d'entre eux étaient atteints de psoriasis et/ou de rhumatisme psoriasique, 1 749, de maladie de Crohn et 825, de colite ulcéreuse), dont 4 577 ayant reçu le médicament pendant au moins 6 mois, 3 253 pendant au moins 1 an, 1 482 pendant au moins 4 ans et 838 pendant au moins 5 ans.

Psoriasis et rhumatisme psoriasique

Les données sur l'innocuité figurant ci-dessous reflètent l'exposition à l'ustekinumab dans le cadre de 7 études de phase II et de phase III menées auprès de 4 135 patients adultes atteints de psoriasis ou de rhumatisme psoriasique, dont 3 256 ont reçu le médicament pendant au moins six mois, 1 482 pendant au moins 4 ans et 838 pendant au moins 5 ans.

Le [Tableau 5](#) résume les effets indésirables survenus à raison d'au moins 1 % dans le groupe ayant reçu l'ustekinumab pendant la période contrôlée par placebo des études de phase III (PHOENIX 1, PHOENIX 2, PSUMMIT 1 et PSUMMIT 2).

Tableau 5 : Effets indésirables signalés par ≥ 1 % des patients pendant la période contrôlée par placebo des études PHOENIX 1 et 2, et PSUMMIT 1 et 2*

| | Placebo | Ustekinumab | |
|--|------------|-------------|------------|
| | | 45 mg | 90 mg |
| Patients traités | 974 | 972 | 974 |
| Affections gastro-intestinales | | | |
| Diarrhée | 15 (1,5 %) | 22 (2,3 %) | 18 (1,8 %) |
| Nausées | 10 (1,0 %) | 18 (1,9 %) | 15 (1,5 %) |
| Troubles généraux et anomalies au site d'administration | | | |
| Fatigue | 16 (1,6 %) | 24 (2,5 %) | 16 (1,6 %) |
| Érythème au site d'injection | 6 (0,6 %) | 8 (0,8 %) | 16 (1,6 %) |
| Infections et infestations | | | |
| Rhinopharyngite | 64 (6,6 %) | 72 (7,4 %) | 70 (7,2 %) |
| Infection des voies | 44 (4,5 %) | 46 (4,7 %) | 40 (4,1 %) |
| Infection dentaire | 2 (0,2 %) | 9 (0,9 %) | 10 (1,0 %) |
| Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif | | | |
| Arthralgie | | 30 (3,1 %) | 26 (2,7 %) |
| Dorsalgie | 9 (0,9 %) | 12 (1,2 %) | 19 (2,0 %) |
| Myalgie | 5 (0,5 %) | 8 (0,8 %) | 11 (1,1 %) |
| Affections du système nerveux | | | |
| Céphalées | 29 (3,0 %) | 48 (4,9 %) | 41 (4,2 %) |
| Étourdissements | 9 (0,9 %) | 11 (1,1 %) | 13 (1,3 %) |
| Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales | | | |
| Douleur oropharyngée | 9 (0,9 %) | 16 (1,6 %) | 15 (1,5 %) |

| Affections de la peau et du tissu sous-cutané | | | |
|--|-----------|------------|------------|
| Prurit | 9 (0,9 %) | 14 (1,4 %) | 12 (1,2 %) |

* Les périodes contrôlées par placebo se déroulent jusqu'à la semaine 12 dans les études PHOENIX 1 et 2 et jusqu'à la semaine 16 dans les études PSUMMIT 1 et 2.

Les taux des effets indésirables médicamenteux de l'ustekinumab survenus dans le cadre de l'essai ACCEPT sont présentés au [Tableau 6](#).

Tableau 6 : Effets indésirables médicamenteux signalés par ≥ 1 % des patients jusqu'à la fin de la semaine 12 de l'essai ACCEPT

| | ENBREL (étanercept) | Ustekinumab | |
|--|------------------------|-------------|-------------|
| | | 45 mg | 90 mg |
| Patients traités | 347 | 209 | 347 |
| Affections gastro-intestinales | | | |
| Diarrhée | 9 (2,6 %) | 8 (3,8 %) | 9 (2,6 %) |
| Nausées | 8 (2,3 %) | 8 (3,8 %) | 10 (2,9 %) |
| Troubles généraux et anomalies au site d'administration | | | |
| Érythème au site d'injection | 51 (14,7 %) | 2 (1,0 %) | 2 (0,6 %) |
| Fatigue | 13 (3,7 %) | 8 (3,8 %) | 19 (5,5 %) |
| Infections et infestations | | | |
| Rhinopharyngite | 29 (8,4 %) | 21 (10,0 %) | 34 (9,8 %) |
| Infection des voies respiratoires | 20 (5,8 %) | 13 (6,2 %) | 22 (6,3 %) |
| Affections du système nerveux | | | |
| Céphalées | 38 (11,0 %) | 31 (14,8 %) | 41 (11,8 %) |
| Étourdissements | 8 (2,3 %) | 3 (1,4 %) | 6 (1,7 %) |
| Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales | | | |
| Douleur oropharyngée | 14 (4,0 %) | 5 (2,4 %) | 14 (4,0 %) |
| Affections de la peau et du tissu sous-cutané | | | |
| Prurit | 14 (4,0 %) | 12 (5,7 %) | 16 (4,6 %) |
| Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif | | | |
| Arthralgie | 9 (2,6 %) | 11 (5,3 %) | 10 (2,9 %) |
| Dorsalgie | 7 (2,0 %) | 14 (6,7 %) | 15 (4,3 %) |
| Myalgie | 7 (2,0 %) | 3 (1,4 %) | 7 (2,0 %) |

Maladie de Crohn

Dans le cadre des 3 études de phase III et des 2 études de phase II, 1 749 sujets atteints de la maladie de Crohn ont reçu l'ustekinumab, dont 849 pendant 6 mois et 464 pendant au moins un an, pour un total de 1 106 années-patients de suivi.

L'innocuité de l'ustekinumab a été évaluée dans le cadre de 3 études de phase III à double insu, à répartition aléatoire et contrôlées par placebo. Le programme de développement clinique consistait en deux études sur le traitement d'induction i.v. de 8 semaines (UNITI-1 et UNITI-2) suivies d'une étude sur le traitement d'entretien par voie sous-cutanée avec plan de retrait à répartition aléatoire administré pendant 44 semaines (IM-UNITI), représentant 52 semaines de traitement. Le profil d'innocuité global de l'ustekinumab concordait avec celui observé dans les études cliniques sur le psoriasis et le rhumatisme psoriasique à l'exception des nouveaux effets indésirables suivants : acné, asthénie, vomissement et mycoses vulvovaginales.

En général, le profil d'innocuité est resté stable jusqu'à l'analyse de l'innocuité à la semaine 272.

Tableau 7 : Effets indésirables médicamenteux signalés par ≥ 1 %# des patients traités

par l'ustekinumab – Études UNITI-1 et UNITI-2 sur le traitement d'induction, jusqu'à la semaine 8

| Patients traités | Placebo (n = 466) | Ustekinumab I.V. à environ 6 mg/kg* (n = 470) |
|--|----------------------|---|
| Affections gastro-intestinales | | |
| Nausées | 22 (4,7 %) | 25 (5,3 %) |
| Vomissements | 12 (2,6 %) | 20 (4,3 %) |
| Troubles généraux et anomalies au site d'administration | | |
| Asthénie | 2 (0,4 %) | 7 (1,5 %) |
| Infections et infestations | | |
| Rhinopharyngite | 23 (4,9 %) | 25 (5,3 %) |
| Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif | | |
| Arthralgie | 22 (4,7 %) | 24 (5,1 %) |
| Dorsalgie | 9 (1,9 %) | 10 (2,1 %) |
| Affections de la peau et du tissu sous-cutané | | |
| Prurit | 2 (0,4 %) | 7 (1,5 %) |
| Acné | 2 (0,4 %) | 5 (1,1 %) |

Chez ≥ 1 % des patients et plus fréquents dans le groupe ustekinumab que dans le groupe placebo.

* Dose établie selon les catégories de poids équivalant à environ 6 mg/kg (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#), Tableau 3).

Tableau 8 : Effets indésirables médicamenteux signalés par ≥ 1 %* des patients de tous les groupes traités par l'ustekinumab – Étude IM-UNITI sur le traitement d'entretien, de la semaine 0 à la semaine 44

| Patients traités | Placebo (n = 466) | Ustekinumab à 90 mg | |
|--|----------------------|---------------------------------|--------------------------------|
| | | Toutes les 12 sem. (n = 132) | Toutes les 8 sem. (n = 131) |
| Affections gastro-intestinales | | | |
| Nausées | 9 (6,8 %) | 10 (7,6 %) | 4 (3,1 %) |
| Diarrhée | 7 (5,3 %) | 11 (8,3 %) | 5 (3,8 %) |
| Troubles généraux et anomalies au site d'administration | | | |
| Fatigue | 6 (4,5 %) | 8 (6,1 %) | 6 (4,6 %) |
| Douleur au site d'injection | 1 (0,8 %) | 2 (1,5 %) | 0 |
| Érythème au site d'injection | 0 | 1 (0,8 %) | 7 (5,3 %) |
| Infections et infestations | | | |
| Rhinopharyngite | 10 (7,5 %) | 17 (12,9 %) | 14 (10,7 %) |
| Mycose vulvovaginale (y compris candidose) | 1 (0,8 %) | 1 (0,8 %) | 6 (4,6 %) |
| Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif | | | |
| Arthralgie | 19 (14,3 %) | 22 (16,7 %) | 18 (13,7 %) |
| Dorsalgie | 6 (4,5 %) | 5 (3,8 %) | 6 (4,6 %) |
| Myalgie | 1 (0,8 %) | 5 (3,8 %) | 1 (0,8 %) |
| Affections du système nerveux | | | |
| Céphalées | 15 (11,3 %) | 15 (11,4 %) | 16 (12,2 %) |
| Affections psychiatriques | | | |
| Dépression | 2 (1,5 %) | 3 (2,3 %) | 2 (1,5 %) |
| Affections de la peau et du tissu sous-cutané | | | |

| | | | |
|--------|-----------|-----------|-----------|
| Prurit | 3 (2,3 %) | 2 (1,5 %) | 5 (3,8 %) |
| Acné | 1 (0,8 %) | 1 (0,8 %) | 2 (1,5 %) |

* Chez ≥ 1 % des patients et plus fréquents dans le groupe ustekinumab à 90 mg toutes les 12 sem. ou ustekinumab à 90 mg toutes les 8 sem. comparativement au placebo.

Colite ulcéreuse

L'innocuité de l'ustekinumab a été évaluée dans le cadre de deux études à double insu, à répartition aléatoire et contrôlées par placebo (UNIFI-I et UNIFI-M) menées auprès de 960 patients adultes atteints de colite ulcéreuse modérément à sévèrement active. Le profil d'innocuité global était similaire chez les patients atteints de psoriasis, de rhumatisme psoriasique, de maladie de Crohn et de colite ulcéreuse.

En général, le profil d'innocuité est resté stable jusqu'à l'analyse de l'innocuité à la semaine 96.

Tableau 9 : Effets indésirables médicamenteux signalés par ≥ 1 %# des patients traités par l'ustekinumab – Étude UNIFI-I sur le traitement d'induction de la colite ulcéreuse, jusqu'à la semaine 8

| Patients traités | Placebo (n=319) | Ustekinumab à environ 6 mg/kg* (n=320) |
|--|--------------------|--|
| Affections gastro-intestinales | | |
| Vomissements | 1 (0.3%) | 4 (1.3%) |
| Troubles généraux et anomalies au site d'administration | | |
| Fatigue | 5 (1.6%) | 8 (2.5%) |
| Infections et infestations | | |
| Rhinopharyngite | 9 (2.8%) | 18 (5.6%) |
| Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif | | |
| Arthralgie | 3 (0.9%) | 6 (1.9%) |
| Affections du système nerveux | | |
| Étourdissements | 1 (0.3%) | 4 (1.3%) |
| Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales | | |
| Douleur oropharyngée | 1 (0.3%) | 8 (2.5%) |

Chez ≥ 1 % des patients et plus fréquents dans le groupe ustekinumab que dans le groupe placebo

* Dose établie selon les catégories de poids équivalant à environ 6 mg/kg (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#), [Tableau 3](#))

Tableau 10 : Effets indésirables médicamenteux signalés par ≥ 1 %* des patients dans tous les groupes traités par l'ustekinumab – Étude UNIFI-M sur le traitement d'entretien chez des patients atteints de colite ulcéreuse, de la semaine 0 à la semaine 44

| Patients Treated | Placebo (n=175) | Ustekinumab 90 mg | |
|--|--------------------|-------------------|-------------|
| | | Q12w (n=172) | Q8w (n=176) |
| Affections gastro-intestinales | | | |
| Nausées | 4 (2.3%) | 4 (2.3%) | 6 (3.4%) |
| Diarrhée | 2 (1.1%) | 5 (2.9%) | 7 (4.0%) |
| Troubles généraux et anomalies au site d'administration | | | |
| Fatigue | 4 (2.3%) | 4 (2.3%) | 7 (4.0%) |
| Érythème au site d'injection | 1 (0.6%) | 1 (0.6%) | 3 (1.7%) |
| Infections et infestations | | | |
| Rhinopharyngite | 28 (16.0%) | 31 (18.0%) | 26 (14.8%) |
| Infection des voies respiratoires | 8 (4.6%) | 5 (2.9%) | 16 (9.1%) |

| | | | |
|---|-----------|-----------|------------|
| supérieures | 2 (1.1%) | 2 (1.2%) | 7 (4.0%) |
| Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif | | | |
| Arthralgie | 15 (8.6%) | 15 (8.7%) | 8 (4.5%) |
| Affections du système nerveux | | | |
| Céphalées | 7 (4.0%) | 11 (6.4%) | 18 (10.2%) |
| Étourdissements | 0 (0%) | 0 (0%) | 3 (1.7%) |
| Affections psychiatriques | | | |
| Dépression | 1 (0.6%) | 2 (1.2%) | 1 (0.6%) |
| Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales | | | |
| Douleur oropharyngée | 5 (2.9%) | 4 (2.3%) | 7 (4.0%) |
| Congestion nasale | 0 (0%) | 0 (0%) | 3 (1.7%) |
| Affections de la peau et du tissu sous-cutané | | | |
| Acné | 0 (0%) | 2 (1.2%) | 3 (1.7%) |

* Chez ≥ 1 % des patients et plus fréquents dans le groupe ustekinumab à 90 mg toutes les 12 sem. ou ustekinumab à 90 mg toutes les 8 sem. que dans le groupe placebo

Infections

Dans les études contrôlées par placebo menées auprès de patients atteints de psoriasis, de rhumatisme psoriasique, de maladie de Crohn ou de colite ulcéreuse, les taux d'infections et d'infections graves se sont révélés similaires entre les patients traités par l'ustekinumab et ceux ayant reçu un placebo. Dans la phase contrôlée par placebo de ces études cliniques, le taux d'infection s'est établi à 1,36 par année-patient de suivi chez les patients traités par l'ustekinumab et à 1,34 par année-patient de suivi chez ceux ayant reçu un placebo. Le taux d'infections graves était de 0,03 par année-patient de suivi chez les patients sous ustekinumab (30 infections graves pour 930 années-patients de suivi) et de 0,03 par année-patient de suivi chez les patients sous placebo (15 infections graves pour 434 années-patients de suivi) (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Dans les volets contrôlés et non contrôlés des études cliniques contrôlées par placebo sur le psoriasis, le rhumatisme psoriasique, la maladie de Crohn et la colite ulcéreuse, représentant 11 581 années-patients d'exposition chez 6 709 patients, le suivi médian s'élevait à 1,0 an, soit 1,1 an dans les études sur les maladies psoriasiques, 0,6 an dans les études sur la maladie de Crohn et 1,0 an dans les études sur la colite ulcéreuse. Le taux d'infections était de 0,91 par année-patient de suivi chez les patients traités par l'ustekinumab/ustekinumab I.V. Le taux d'infections graves était de 0,02 par année-patient de suivi chez les patients traités par l'ustekinumab/ustekinumab I.V. (199 infections graves pour 11 581 années-patients de suivi), et ces infections comprenaient la pneumonie, les abcès aigus, le sepsis, la cellulite, la diverticulite, la gastro-entérite et les infections virales.

Néoplasies malignes

Dans la période contrôlée par placebo des études cliniques sur le psoriasis, le rhumatisme psoriasique, la maladie de Crohn et la colite ulcéreuse, l'incidence du cancer de la peau autre que le mélanome (CPAM) a été de 0,43 pour 100 années-patients de suivi chez les patients traités par l'ustekinumab (4 patients pour 929 années-patients de suivi) et de 0,46 pour 100 années-patients de suivi chez les patients ayant reçu un placebo (2 patients pour 433 années-patients de suivi) au cours des périodes contrôlées par placebo. Dans le cadre d'un essai clinique de phase III (ACCEPT) comparant l'ustekinumab à l'étanercept dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère, 209 patients ont reçu l'ustekinumab à 45 mg, 347 patients ont reçu l'ustekinumab à 90 mg et 347 patients ont reçu l'étanercept. Jusqu'à la fin de la semaine 12, 3 sujets (0,5 %) dans les groupes sous ustekinumab ont présenté un CPAM

identifié dans des zones de psoriasis qui s'étaient blanchies sous traitement. Aucun cancer de la peau n'a été observé dans le groupe sous étanercept, mais la pertinence clinique de cette observation n'a pas été établie en raison de la courte période de traitement, de la possibilité de néoplasies malignes préexistantes et de différences au niveau de l'efficacité (voir [14 ÉTUDES CLINIQUES](#)).

L'incidence des néoplasies malignes excluant CPAM s'est établie à 0,11 pour 100 années-patients de suivi chez les patients traités par l'ustekinumab (1 patient pour 929 années-patients de suivi) comparativement à 0,23 pour 100 années-patients de suivi chez les patients sous placebo (1 patient pour 434 années-patients de suivi) au cours des périodes contrôlées par placebo. Jusqu'à la fin de la semaine 12 de l'essai ACCEPT, un sujet (0,2 %) ayant des antécédents familiaux de cancer du sein a reçu un diagnostic de cancer du sein alors qu'aucune néoplasie maligne n'a été observée dans le groupe sous étanercept.

Pendant les périodes contrôlées et non contrôlées des études cliniques sur le psoriasis, le rhumatisme psoriasique, la maladie de Crohn et la colite ulcéreuse, représentant 11 561 années-patients d'exposition chez 6 709 patients, le suivi médian s'élevait à 1,0 an, soit 1,1 an dans les études sur les maladies psoriasiques, 0,6 an dans les études sur la maladie de Crohn et 1,0 an dans les études sur la colite ulcéreuse. Des cas de néoplasies malignes à l'exclusion des CPAM ont été signalés chez 62 patients pour 11 561 années-patients de suivi, ce qui représente une incidence de 0,54 pour 100 années-patients de suivi chez les patients traités par l'ustekinumab. Cette incidence de néoplasies malignes signalées chez les patients traités par l'ustekinumab s'est révélée comparable à celle attendue dans la population générale (rapport d'incidence standardisé = 0,93 [intervalle de confiance à 95 % : 0,71 à 1,20]). Les néoplasies malignes observées le plus souvent, à l'exclusion du CPAM, étaient le cancer de la prostate (16), le cancer colorectal (7), le mélanome (6) et le cancer du sein (5). L'incidence des cancers de la peau autres que le mélanome était de 0,49 pour 100 années-patients de suivi chez les patients traités par l'ustekinumab (56 patients pour 11 545 années-patients de suivi). Le rapport entre le nombre de patients atteints d'un cancer basocellulaire et d'un cancer squameux (3 :1) est comparable à celui attendu dans la population générale.

Parmi les 1 569 patients traités par l'ustekinumab pendant au moins 3 ans, le CPAM a été signalé chez 0,9 % (n = 14) et des néoplasies malignes à l'exception des CPAM ont été signalées chez 1,4 % (n = 22). Ces données représentent une incidence de 0,18 et 0,29 par 100 années-patients de suivi pour les CPAM et les néoplasies malignes à l'exception des CPAM, respectivement.

Réactions d'hypersensibilité et réactions liées à la perfusion

Administration sous-cutanée

Pendant les périodes contrôlées des études cliniques sur l'ustekinumab, menées auprès de patients atteints de psoriasis ou de rhumatisme psoriasique, des éruptions cutanées et des urticaires ont été observés chez moins de 1 % des patients.

Dans les études sur le traitement d'entretien de la maladie de Crohn, 1,7 % des patients ont signalés une réaction au site d'injection avec le placebo et 3,0 % ont signalés une réaction au site d'injection avec l'ustekinumab

Administration intraveineuse

Durant les études sur le traitement d'induction de la maladie de Crohn et de la colite ulcéreuse, aucune manifestation d'anaphylaxie ni aucune autre réaction grave liée à la perfusion n'ont été signalées. Lors de ces études, 2,2 % des 785 patients sous placebo et 1,9 % des 790 patients

traités à la dose recommandée d'ustekinumab I.V. ont signalé des événements indésirables durant la perfusion ou dans l'heure qui la suivait.

Immunogénicité

Dans les études cliniques sur le psoriasis et le rhumatisme psoriasique, jusqu'à 12,4 % des patients traités par l'ustekinumab ont développé des anticorps dirigés contre l'ustekinumab. Dans les études cliniques sur la maladie de Crohn et la colite ulcéreuse, 2,9 % et 4,6 % des patients, respectivement, ont développé des anticorps dirigés contre l'ustekinumab lorsqu'ils ont reçu ce traitement pendant environ 1 an. Aucune association évidente n'a été établie entre la production d'anticorps contre l'ustekinumab et la survenue de réactions au site d'injection. Cent vingt-trois patients sur 168 (73 %) atteints de psoriasis et de rhumatisme psoriasique présentant un résultat positif au test d'anticorps contre l'ustekinumab avaient des anticorps neutralisants. Chez les patients présentant des anticorps dirigés contre l'ustekinumab, les taux sériques médians ou moyens d'ustekinumab étaient systématiquement inférieurs aux taux des patients chez lesquels ces anticorps étaient absents ou indécélables, et le traitement tendait à être moins efficace chez ces patients présentant des anticorps. Toutefois, la présence de ces anticorps n'écartait pas la possibilité d'une réponse clinique. En général, les tests d'immunogénicité sont spécifiques à chaque produit. Il n'est donc pas pertinent de comparer les titres d'anticorps que différents produits engendrent ni de comparer les titres d'anticorps obtenus dans différents tests sans validation croisée.

8.2.1 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques – enfants

Patients pédiatriques atteints de psoriasis

L'innocuité de l'ustekinumab a été étudiée dans le cadre de deux études de phase III menées auprès de patients pédiatriques atteints de psoriasis en plaques de sévérité modérée à élevée. La première étude portait sur 110 patients âgés de 12 à 17 ans traités pendant une période allant jusqu'à 60 semaines (CADMUS). La deuxième étude portait sur 44 patients âgés de 6 à 11 ans traités pendant une période allant jusqu'à 56 semaines (CADMUS Jr.). En général, les événements indésirables signalés dans ces deux études étaient semblables à ceux observés dans les études précédentes menées chez des adultes atteints de psoriasis en plaques.

Enfants (âgés de 12 à 17 ans)

Tableau 11 : Effets indésirables signalés par > 5 % des patients pendant la période contrôlée par placebo de l'étude CADMUS

| | Placebo | Ustekinumab | |
|---|-----------|--------------------|---------------|
| | | Demi-dose standard | Dose standard |
| Patients traités | 37 | 37 | 36 |
| Infections et infestations | | | |
| Infection des voies respiratoires supérieures | 2 (5,4 %) | 1 (2,7 %) | 3 (8,3 %) |
| Affections du système nerveux | | | |
| Céphalées | 2 (5,4 %) | 4 (10,8 %) | 3 (8,3 %) |
| Affections gastro-intestinales | | | |
| Diarrhée | 0 | 0 | 2 (5,6 %) |

Enfants (âgés de 6 à 11 ans)

Aucun nouveau problème d'innocuité n'a été identifié chez les patients pédiatriques âgés de 6

à 11 ans et le profil d'innocuité observé chez ces patients était semblable au profil d'innocuité observé chez les patients adolescents âgés de 12 à 17 ans traités par l'ustekinumab. **Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques**

Les effets indésirables suivants sont survenus à une fréquence inférieure à 1 % pendant la période contrôlée des essais cliniques de l'ustekinumab :

Troubles généraux et anomalies au site d'administration : réactions au site d'injection (œdème, prurit, induration, hémorragie, hématome), asthénie

Infections et infestations : cellulite, zona, infections virales des voies respiratoires supérieures, mycoses vulvovaginales, infections dentaires

Affections psychiatriques : dépression

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : congestion nasale

Affections de la peau et du tissu sous-cutané : acné

8.4 Résultats anormaux aux analyses biomédicales : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives

Pendant la période contrôlée par placebo des études de phase II et de phase III sur le psoriasis (jusqu'à la fin de la semaine 12), une augmentation de la glycémie non à jeun a été observée, comme présenté au [Tableau 12](#). La portée clinique de ces variations glycémiques est inconnue. Aucune augmentation correspondante n'a été observée chez les mêmes sujets au niveau de la glycémie à jeun.

Tableau 12 : Proportion de patients présentant une glycémie non à jeun élevée dans les essais cliniques

| Augmentation de la glycémie non à jeun | Placebo n (%) | Groupes sous ustekinumab confondus n (%) |
|---|---------------|--|
| Nombre de patients | 730 | 1 580 |
| Sujets ayant présenté une valeur anormale | 49 (6,7 %) | 83 (5,3 %) |
| Sujets ayant présenté > 1 valeur anormale | 9 (1,2 %) | 35 (2,2 %) |

8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation

D'autres événements indésirables signalés après la commercialisation de l'ustekinumab dans le monde sont inclus dans le [Tableau 13](#). Étant donné que ces événements sont signalés volontairement par une population de taille incertaine, il n'est pas toujours possible d'estimer de façon fiable leur fréquence ou d'établir un lien de causalité avec l'exposition à l'ustekinumab.

Tableau 13 : Rapports faits post-commercialisation

| | |
|---|---|
| Affections du système immunitaire | Réactions d'hypersensibilité (dont éruption cutanée, urticaire) Réactions allergiques graves (dont une réaction anaphylactique et un œdème de Quincke) |
| Infections et infestations | Infections des voies respiratoires inférieures |
| Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales | Alvéolite allergique, pneumopathie à éosinophiles |

| | |
|--|---|
| Affections de la peau et du tissu sous-cutané | Psoriasis pustuleux Dermatite exfoliative, psoriasis érythrodermique, vasculite d'hypersensibilité |
|--|---|

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

L'ustekinumab n'a pas fait l'objet d'études portant spécifiquement sur les interactions médicamenteuses.

Dans une analyse pharmacocinétique de population, l'effet sur la pharmacocinétique de l'ustekinumab des médicaments concomitants utilisés le plus souvent chez les patients atteints de psoriasis (paracétamol-acétaminophène, ibuprofène, acide acétylsalicylique, metformine, atorvastatine, naproxène, lévothyroxine, hydrochlorothiazide, vaccins antigrippaux) a été évalué et aucun des médicaments concomitants n'a exercé d'effet significatif. Dans les études sur le rhumatisme psoriasique, l'utilisation concomitante de MTX n'a pas semblé influencer la pharmacocinétique de l'ustekinumab. Dans les études d'induction dans la maladie de Crohn et la colite ulcéreuse, des immunomodulateurs (6-MP, AZA, MTX) ont été utilisés en concomitance chez environ 30 % des patients et des corticostéroïdes ont été administrés en concomitance chez environ 40 % et 50 % des patients atteints respectivement de la maladie de Crohn et de la colite ulcéreuse. L'utilisation de ces traitements concomitants ne semblait pas avoir influencé la pharmacocinétique de l'ustekinumab.

9.3 Interactions médicament-comportement

La consommation de tabac ou d'alcool n'a eu aucun effet sur le comportement pharmacocinétique de l'ustekinumab.

9.4 Interactions médicament-médicament

Vaccins vivants

Il ne faut pas administrer des vaccins vivants pendant un traitement par l'ustekinumab (ustekinumab) (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système immunitaire, Immunisation](#)). Des renseignements sur l'administration de vaccins vivants à des nourrissons exposés à l'ustekinumab *in utero* sont fournis dans une section antérieure de cette monographie de produit ([7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système immunitaire, Exposition du nourrisson in utero](#)).

Immunosuppresseurs

L'innocuité et l'efficacité de l'ustekinumab (ustekinumab) en association avec des immunosuppresseurs ou une photothérapie n'ont pas été évaluées (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système immunitaire, Traitement immunosuppresseur concomitant](#)).

Substrats du CYP450

Les effets de l'IL-12 ou de l'IL-23 sur la régulation des enzymes du CYP450 ont été évalués lors d'une étude *in vitro* utilisant des hépatocytes humains. Il a été établi, dans le cadre de cette étude, que l'IL-12 et/ou l'IL-23 à des concentrations de 10 ng/mL ne modifiaient pas les activités enzymatiques du CYP450 humain (CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, ou 3A4). La portée clinique de ces données est inconnue, mais d'après ces résultats, il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose chez les patients qui reçoivent un traitement concomitant par des substrats du CYP450.

9.5 Interactions médicament-aliment

Aucune interaction avec les aliments n'a été établie.

9.6 Interactions médicament- plante médicinale

Aucune interaction avec des produits à base de plantes médicinales n'a été établie.

9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire

Aucune interaction avec les examens de laboratoire n'a été établie.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

L'ustekinumab est un anticorps monoclonal IgG1 κ entièrement humain, premier agent de sa classe, qui présente une spécificité pour la sous-unité protéique p40 qu'ont en commun les cytokines humaines interleukines IL-12 et IL-23. L'ustekinumab inhibe la bioactivité de l'IL-12 et de l'IL-23 humaines en empêchant la p40 de se lier à la protéine réceptrice IL-12R β 1 exprimée à la surface des cellules immunitaires. L'ustekinumab est incapable de se lier aux interleukines IL-12 ou IL-23 déjà fixées aux récepteurs de la surface cellulaire IL-12R β 1. Il est donc improbable que l'ustekinumab contribue à la cytotoxicité médiée par le complément ou par des anticorps des cellules exprimant les récepteurs IL-12 ou IL-23.

Les interleukines IL-12 et IL-23 sont des cytokines hétérodimériques sécrétées par des cellules présentatrices de l'antigène activées, tels les macrophages et les cellules dendritiques. L'IL-12 stimule les cellules tueuses naturelles (cellules NK), favorise la différenciation des cellules T CD4+ en lymphocytes T auxiliaires de type 1 (Th1) et stimule la production d'interféron gamma (IFN γ). L'IL-23 induit la voie des lymphocytes T auxiliaires de type 17 (Th17) et favorise la sécrétion d'IL-17A, d'IL-21 et d'IL-22. Les taux d'IL-12 et d'IL-23 sont élevés dans la peau et le sang des patients atteints de psoriasis, et la présence de la protéine IL12/23p40 dans le sérum des patients atteints de rhumatisme psoriasique différencie ces derniers des personnes en bonne santé, ce qui témoigne du rôle joué par l'IL-12 et l'IL-23 dans la physiopathologie des maladies inflammatoires s'apparentant au psoriasis. Les polymorphismes génétiques des gènes IL23A, IL23R et IL-12B contribuent à la susceptibilité à ces maladies. De plus, les niveaux d'expression d'IL-12 et d'IL-23 sont très élevés dans la peau psoriasique avec lésions, et l'induction de l'IFN γ médiée par l'IL-12 correspond à l'activité du psoriasis. Des lymphocytes T sensibles à l'IL-23 ont été trouvés dans les enthèses d'un modèle murin d'arthrite inflammatoire dans lequel l'IL-23 provoque l'inflammation des enthèses. En outre, certaines données précliniques laissent entendre que l'IL-23 et les voies en aval interviendraient dans l'érosion et la destruction osseuse par régulation positive du ligand du récepteur activateur du facteur nucléaire κ B (RANKL), qui active les ostéoclastes.

Chez les patients atteints de la maladie de Crohn, les taux d'IL-12 et d'IL-23 sont élevés dans les intestins et les ganglions lymphatiques.

En se liant à la sous-unité protéique p40 commune à l'IL-12 et à l'IL-23, il est probable que l'ustekinumab exerce ses effets cliniques dans le traitement du psoriasis, du rhumatisme psoriasique, de la maladie de Crohn et de la colite ulcéreuse en inhibant les voies Th1 et Th17 induites par ces cytokines, qui sont impliqués dans la pathologie de ces maladies.

10.2 Pharmacodynamie

Le traitement par l'ustekinumab s'est traduit par une amélioration notable des paramètres

histologiques du psoriasis, dont l'hyperplasie épidermique et la prolifération cellulaire. Ces résultats cadrent avec l'efficacité clinique observée. Chez les patients atteints de psoriasis ou de rhumatisme psoriasique, l'ustekinumab n'a eu aucun effet apparent sur les pourcentages de populations de cellules immunitaires circulantes, comprenant les sous-populations de lymphocytes T naïfs et de lymphocytes T mémoire, ni sur les taux de cytokines circulantes. Le taux sérique au départ présentait des marqueurs systémiques d'inflammation mesurables, et 4 marqueurs (MDC, FCEV, M-CSF-1 et YKL-40) affichaient des différences modestes de concentration après le traitement chez les patients traités par l'ustekinumab comparativement à ceux ayant reçu un placebo.

Le traitement par l'ustekinumab s'est traduit par une baisse de l'expression génique de ses cibles moléculaires IL-12 et IL-23, comme l'ont révélé les analyses de l'ARN messager extrait de biopsies de lésions cutanées de patients atteints de psoriasis au début du traitement et jusqu'à deux semaines après le traitement. De plus, l'ustekinumab a diminué l'expression génique des cytokines et chimiokines inflammatoires telles que MCP-1, TNF-alpha, IP-10 et IL-8 dans les biopsies de lésions cutanées. Ces résultats cadrent avec le bénéfice clinique important observé avec le traitement par l'ustekinumab.

Dans le cadre des études sur le psoriasis et le rhumatisme psoriasique, la réponse clinique (amélioration du score PASI ou ACR respectivement) semble liée aux taux sériques d'ustekinumab. Les patients atteints de psoriasis dont la réponse PASI était plus élevée ont affiché des concentrations sériques médianes d'ustekinumab plus élevées que ceux dont la réponse clinique était plus faible. Dans les études sur le psoriasis, le pourcentage de patients atteints de psoriasis ayant obtenu une réponse PASI 75 a augmenté parallèlement à l'augmentation du taux sérique d'ustekinumab. Le pourcentage de patients ayant obtenu une réponse PASI 75 à la semaine 28 était plus élevé lorsque la concentration sérique minimale à la semaine 28 était elle-même plus élevée. Dans les études sur le rhumatisme psoriasique, les patients ayant obtenu une réponse ACR20 ont affiché des concentrations sériques médianes d'ustekinumab plus élevées que ceux n'ayant pas obtenu une réponse ACR20. La proportion de patients ayant obtenu une réponse ACR20 et ACR50 a augmenté parallèlement à l'augmentation du taux sérique d'ustekinumab.

Chez les patients atteints de maladie de Crohn ou de colite ulcéreuse, le traitement par l'ustekinumab a produit une diminution significative des marqueurs inflammatoires, dont la protéine C-réactive (PCR) et la calprotectine fécale. Chez les patients atteints de maladie de Crohn, une diminution de l'expression des gènes pour IL-12Rβ1 et IL-23 a été observée dans les tissus enflammés du côlon chez les patients ayant répondu au traitement par l'ustekinumab I.V. alors qu'aucun changement significatif n'a été observé chez les patients ayant reçu le placebo, à la semaine 6.

10.3 Pharmacocinétique

Les paramètres pharmacocinétiques médians de l'ustekinumab après une administration unique par voie SC chez des patients adultes atteints de psoriasis sont présentés au [Tableau 14](#). Les paramètres pharmacocinétiques de l'ustekinumab (Cl/F, V_d/F et t_{1/2}) ont été généralement comparables aux doses sous-cutanées de 45 mg et de 90 mg.

Tableau 14 : Résumé des paramètres pharmacocinétiques de l'ustekinumab après une administration unique par voie sous-cutanée de 45 mg ou de 90 mg chez des patients adultes atteints de psoriasis

| Dose | 45 mg | 90 mg |
|------|-------|-------|
|------|-------|-------|

| Paramètre pharmacocinétique | n | Médiane (intervalle) | Moyenne (± ÉT) | n | Médiane (intervalle) | Moyenne (± ÉT) |
|-----------------------------|----|--------------------------|--------------------|----|-------------------------|--------------------|
| C _{max} (mcg/mL) | 22 | 2,4 (1,0 à 5,4) | 2,7 (± 1,2) | 24 | 5,3 (1,2 à 12,3) | 6,1 (± 3,6) |
| t _{max} (jour) | 22 | 13,5 (1,9 à 58,2) | 15,3 (± 13,5) | 24 | 7,0 (2,9 à 27,1) | 9,9 (± 7,4) |
| ASC (mcg·jour/mL) | 18 | 84,9 (31,2 à 1 261,9) | 196,7 (± 298,2) | 21 | 226,9 (57,1 à 755,5) | 274,9 (± 206,5) |
| t _{1/2} (jour) | 18 | 19,8 (5,0 à 353,6) | 45,6 (± 80,2) | 21 | 21,2 (13,6 à 85,8) | 26,7 (± 19,3) |
| Cl/F (mL/jour/kg) | 18 | 5,3 (0,2, 12,9) | 5,8 (± 3,5) | 21 | 4,5 (1,5, 14,9) | 5,7 (± 3,6) |
| Vd _z /F (mL/kg) | 18 | 154,2 (32,6, 280,5) | 160,5 (± 64,5) | 21 | 160,5 (37,3, 354,1) | 178,7 (± 85,2) |

Source des données : C0379T04 CSR

Linéarité de la dose : L'exposition systémique à l'ustekinumab (C_{max} et ASC) a augmenté de façon linéaire après l'administration sous-cutanée de doses uniques allant d'environ 24 mg à 240 mg chez des patients atteints de psoriasis.

Dose unique par rapport aux doses multiples : Le profil de concentration sérique associé à l'ustekinumab en fonction du temps s'est avéré généralement prévisible après l'administration d'une ou de plusieurs doses par voie sous-cutanée suivant un modèle à compartiment unique. Chez les patients atteints de psoriasis, lors de l'administration sous-cutanée de deux doses initiales à la semaine 0 et à la semaine 4 suivies d'une dose toutes les 12 semaines, les concentrations sériques de l'ustekinumab ont atteint l'état d'équilibre à la semaine 28 ou plus tôt. La concentration minimale médiane à l'état d'équilibre variait de 0,21 à 0,26 mcg/mL (dose de 45 mg; n = 242 à 390) et de 0,47 à 0,49 mcg/mL (dose de 90 mg; n = 236 à 386) chez les patients atteints de psoriasis. Aucune accumulation sérique apparente de l'ustekinumab n'a été observée avec le temps lorsque le médicament a été administré par voie sous-cutanée toutes les 12 semaines.

Analyse pharmacocinétique de population

Parmi les facteurs démographiques (tels que sexe, origine ethnique, âge, morphologie), les caractéristiques physiques ou biochimiques des patients au départ, leurs antécédents médicaux ou pharmacothérapeutiques ou leurs médicaments concomitants tels qu'évalués dans le cadre d'une analyse pharmacocinétique de population, seuls le poids corporel, une comorbidité diabétique et une réaction immunitaire positive vis-à-vis de l'ustekinumab se sont avérés des covariables importantes influençant l'exposition systémique à l'ustekinumab chez des patients atteints d'un psoriasis modéré à sévère. Le poids corporel et une réaction immunitaire positive vis-à-vis de l'ustekinumab se sont aussi avérés des covariables importantes influençant l'exposition systémique à l'ustekinumab chez des patients atteints de rhumatisme psoriasique. Cependant, il faut évaluer la pertinence clinique des effets de ces covariables importantes en même temps que l'efficacité clinique et les données d'innocuité.

Absorption

Le délai médian avant d'atteindre la concentration sérique maximale (t_{max}) était de 8,5 jours après l'administration sous-cutanée d'une dose unique de 90 mg à des sujets sains (n = 30). Les valeurs médianes du t_{max} de l'ustekinumab après l'administration sous-cutanée d'une dose unique de 45 mg ou de 90 mg à des patients atteints de psoriasis étaient comparables à celles observées chez les sujets sains.

La biodisponibilité absolue (F) de l'ustekinumab après l'administration d'une dose unique par voie sous-cutanée a été estimée à 57,2 % chez les patients atteints de psoriasis (n = 17).

Après l'administration i.v. de la dose d'induction recommandée, la concentration sérique maximale médiane d'ustekinumab était de 126,1 mcg/mL (plage interquartile : 106,1 – 146,2 mcg/mL) chez les patients atteints de maladie de Crohn et de 127,0 mcg/mL (plage interquartile : 109,2 – 145,9 mcg/mL) chez les patients atteints de colite ulcéreuse. À partir de la semaine 8, la dose d'entretien de 90 mg d'ustekinumab a été administrée par voie sous-cutanée toutes les 8 ou 12 semaines. La concentration d'ustekinumab à l'état d'équilibre a été atteinte dès le début de l'administration de la deuxième dose d'entretien.

Après l'administration sous-cutanée de la dose d'entretien de 90 mg d'ustekinumab toutes les 8 semaines, les concentrations minimales médianes à l'état d'équilibre variaient de 1,97 à 2,24 mcg/mL chez les patients atteints de maladie de Crohn et de 2,69 à 3,09 mcg/mL chez les patients atteints de colite ulcéreuse. Après l'administration sous-cutanée de la dose d'entretien de 90 mg d'ustekinumab toutes les 12 semaines, les concentrations minimales médianes à l'état d'équilibre variaient de 0,61 à 0,76 mcg/mL chez les patients atteints de maladie de Crohn et de 0,92 à 1,19 mcg/mL chez les patients atteints de colite ulcéreuse. Les concentrations minimales d'ustekinumab à l'état d'équilibre obtenues après l'administration de 90 mg d'ustekinumab toutes les 8 semaines ont été associées à des taux de rémission clinique plus élevés que les concentrations minimales à l'état d'équilibre obtenues après l'administration de 90 mg d'ustekinumab toutes les 12 semaines.

Distribution

Après l'administration d'une dose unique par voie sous-cutanée à des patients atteints de psoriasis, le volume de distribution apparent médian pendant la phase terminale (V_{dz}/F) a varié de 76 à 161 mL/kg (n = 4 à 21).

Dans une analyse pharmacocinétique de population de l'ustekinumab chez les patients atteints de maladie de Crohn, le volume de distribution total à l'état d'équilibre était de 4,62 litres et il était de 4,44 litres chez les patients atteints de colite ulcéreuse.

Métabolisme

La voie métabolique précise de l'ustekinumab est inconnue.

Élimination

La clairance apparente (Cl/F) médiane de l'ustekinumab après l'administration d'une dose unique par voie sous-cutanée à des patients atteints de psoriasis a varié de 2,7 à 5,3 mL/jour/kg. La demi-vie médiane ($t_{1/2}$) de l'ustekinumab était d'environ trois semaines chez les patients atteints de psoriasis et/ou de rhumatisme psoriasique, de maladie de Crohn ou de colite ulcéreuse et variait de 15 à 32 jours dans l'ensemble des études sur le psoriasis et le rhumatisme psoriasique (n = 4 à 55).

Dans une analyse pharmacocinétique de population, la clairance de l'ustekinumab était de 0,19 l/jour (IC à 95 % : 0,185 à 0,197) chez les patients atteints de maladie de Crohn et de 0,19 l/jour (IC à 95 % : 0,179 à 0,192) chez les patients atteints de colite ulcéreuse, avec une demi-vie d'élimination terminale médiane estimée d'environ 19 jours chez les patients atteints de maladie de Crohn ou de colite ulcéreuse.

Populations particulières et états pathologiques

- **Enfants (< 18 ans)** : L'ustekinumab n'a pas fait l'objet d'études portant sur les patients pédiatriques atteints de psoriasis en plaques âgés de moins de 6 ans. On ne dispose d'aucune donnée pharmacocinétique chez les patients pédiatriques atteints de la maladie de Crohn ou de colite ulcéreuse. L'ustekinumab I.V. n'a pas fait l'objet d'études pédiatriques.

Les concentrations sériques d'ustekinumab chez les patients atteints de psoriasis en plaques âgés de 6 à 17 ans, traités par la dose recommandée en fonction du poids, étaient généralement comparables à celles de la population adulte atteinte de psoriasis traitée par la dose pour adulte.

- **Personnes âgées (> 65 ans)** : Aucune étude n'a été menée spécifiquement chez les patients âgés. Une analyse pharmacocinétique de population a indiqué qu'il n'y a aucune variation apparente de la clairance (CL/F) et du volume de distribution (V/F) estimés chez les patients de 65 ans ou plus.
- **Sexe, origine ethnique et polymorphisme génétique** : Le sexe, l'âge et l'origine ethnique n'ont eu aucune incidence sur la clairance apparente de l'ustekinumab.
- **Insuffisance hépatique** : On ne dispose d'aucune donnée pharmacocinétique sur les patients dont la fonction hépatique est compromise.
- **Insuffisance rénale** : On ne dispose d'aucune donnée pharmacocinétique sur les patients atteints d'insuffisance rénale.
- **Obésité :**
Incidence du poids sur la pharmacocinétique
Le poids chez les patients atteints de psoriasis ou de rhumatisme psoriasique avait une incidence sur les concentrations sériques d'ustekinumab. À doses égales, les patients de poids plus élevé (> 100 kg) ont présenté des concentrations sériques médianes d'ustekinumab plus faibles que les patients de poids moins élevé (\leq 100 kg). Toutefois, en tenant compte des deux doses, on a constaté que la concentration minimale médiane de l'ustekinumab chez les patients de poids corporel plus élevé (> 100 kg) dans le groupe ayant reçu la dose de 90 mg était comparable à celle observée chez les patients de poids moins élevé (\leq 100 kg) dans le groupe ayant reçu la dose de 45 mg.

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

PYZCHIVA/PYZCHIVA I.V. doit être conservé au réfrigérateur à une température comprise entre 2 et 8 °C et protégé de la lumière. Conserver le produit à l'abri de la lumière dans sa boîte d'origine jusqu'au moment de l'utiliser. Ne pas congeler. Ne pas agiter.

Au besoin, des seringues préremplies et des stylos préremplis individuels PYZCHIVA peuvent être conservés dans leur boîte d'origine à l'abri de la lumière à température ambiante, jusqu'à 30 °C, pendant une période unique allant jusqu'à 35 jours. Noter la date à laquelle la seringue préremplie est retirée pour la première fois du réfrigérateur sur la boîte dans les espaces prévus à cet effet. Au terme de cette période, le produit peut être remis au réfrigérateur pendant une période maximale de 60 jours à une température variant entre 2 et 8 °C comme condition de conservation secondaire facultative. Jeter la seringue si elle n'est pas utilisée dans les 35 jours suivant le début de la conservation à température ambiante et dans les 60 jours après avoir été remise au réfrigérateur dans le cadre de la conservation secondaire facultative ou avant la date de péremption initiale, selon la première éventualité.

La stabilité chimique et physique de PYZCHIVA I.V. après l'ouverture a été démontrée pendant une période maximale de 1 mois à une température variant entre 2 °C et 8 °C,

suivie d'une période maximale de 72 heures à une température allant jusqu'à 30 °C dans une solution de chlorure de sodium à 0,9 % et 0,45 %. D'un point de vue microbiologique, la solution pour perfusion doit être administrée immédiatement. Si elle n'est pas utilisée immédiatement, les durées et conditions de conservation après l'ouverture mais avant l'utilisation sont la responsabilité de l'utilisateur et ne doivent normalement pas dépasser 24 heures à une température variant entre 2 et 8 °C, à moins que la dilution n'ait eu lieu dans des conditions aseptiques contrôlées et validées.

Ne pas congeler. Protéger de la lumière. Jeter toute portion inutilisée de la solution pour perfusion.

12 PARTICULARITÉS RELATIVES À LA MANIPULATION DU PRODUIT

Après l'administration de PYZCHIVA/PYZCHIVA I.V., jeter toute portion inutilisée. La seringue doit être déposée dans un contenant imperforable destiné aux seringues et aux aiguilles. Il faut enseigner aux patients et aux aidants la technique d'administration ainsi que la manière correcte de jeter les seringues et les aiguilles, et leur faire comprendre qu'il ne faut pas réutiliser ces articles.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Dénomination commune : ustekinumab

Nom chimique : ustekinumab

Formule moléculaire et masse moléculaire : L'ustekinumab est un anticorps monoclonal IgG1k entièrement humain ayant un poids moléculaire approximatif de 148 kilodaltons.

Propriétés physicochimiques : PYZCHIVA (ustekinumab) est transparent et incolore à jaune pâle, avec un pH approximatif de 6,0. PYZCHIVA I.V. est transparent, incolore à jaune pâle, avec un pH approximatif de 6,0.

Caractéristiques du produit

PYZCHIVA

PYZCHIVA (ustekinumab) est présenté sous forme de solution stérile à usage unique pour injection sous-cutanée dans une seringue de verre de type 1 ou un stylo, avec une aiguille attachée de calibre 29 et de 0,5 pouce et un protège-aiguille ou un capuchon. Tous les composants de la seringue préremplie et du stylo prérempli ne sont pas fabriqués avec du latex de caoutchouc naturel. La seringue est munie d'une gaine de protection passive pour seringue préremplie et de sous-ensembles pour stylo prérempli. PYZCHIVA est également présenté sous forme de solution stérile pour injection sous-cutanée dans une fiole de verre (type 1) à usage unique pour administration par voie sous-cutanée.

PYZCHIVA est présenté en 3 formes pharmaceutiques de 45 mg dans un volume de 0,5 mL, soit sous forme de seringue préremplie, de stylo prérempli ou de fiole à usage unique, ou en 2 formes pharmaceutiques de 90 mg dans un volume de 1 mL, soit sous forme de seringue préremplie ou de stylo prérempli. Chaque millilitre de la solution PYZCHIVA renferme 90 mg d'ustekinumab et ne contient aucun agent de conservation.

PYZCHIVA I.V.

PYZCHIVA I.V. est présenté sous forme de solution stérile pour perfusion intraveineuse, dans une fiole en verre (type 1) à usage unique de 130 mg. La fiole est munie d'un bouchon enrobé, qui n'est pas fabriqué avec du latex de caoutchouc naturel.

Inactivation virale

L'ustekinumab est obtenu à partir d'une lignée cellulaire recombinante perfusée en continu dans un milieu de culture et purifiée en plusieurs étapes comprenant des mesures d'inactivation et d'élimination virale.

14 ÉTUDES CLINIQUES

14.5 Études cliniques – Médicament biologique de référence

Psoriasis en plaques chez les adultes

L'innocuité et l'efficacité de l'ustekinumab ont été évaluées dans le cadre de deux études multicentriques (PHOENIX 1 et PHOENIX 2) randomisées et contrôlées par placebo à double insu, portant sur des patients âgés de 18 ans ou plus qui présentaient un psoriasis en plaques chronique (depuis plus de 6 mois) avec une atteinte d'au moins 10 % de la surface corporelle, qui avaient un score PASI (*Psoriasis Area and Severity Index*) ≥ 12 et qui étaient candidats à la photothérapie ou à un traitement systémique. Les patients atteints de psoriasis en gouttes, de psoriasis érythrodermique ou de psoriasis pustuleux ont été exclus des études. Aucun traitement antipsoriasique concomitant n'était autorisé durant l'étude, à l'exception de l'application de corticostéroïdes topiques de faible puissance sur le visage et à l'aîne après 12 semaines. Au total, 1 996 patients ont été inclus dans les deux études. L'innocuité et l'efficacité de l'ustekinumab n'ont pas été établies au-delà de cinq ans.

De plus, une étude multicentrique randomisée et contrôlée par témoin actif (ACCEPT) a comparé l'innocuité et l'efficacité de l'ustekinumab et de l'éta nercept chez des patients âgés de 18 ans ou plus qui présentaient un psoriasis en plaques chronique (> 6 mois) avec une atteinte d'au moins 10 % de la surface corporelle, un score PASI ≥ 12 et un score d'évaluation globale par le praticien (PGA) ≥ 3 . Ces patients étaient candidats à une photothérapie ou à un traitement systémique et ils avaient répondu de manière insuffisante à, ou avaient été intolérants à ou encore avaient fait l'objet d'une contre-indication à la cyclosporine, au méthotrexate ou à la PUVAthérapie. Un total de 903 patients a été inclus dans l'étude.

Les caractéristiques pathologiques au départ étaient similaires dans les études PHOENIX 1 et 2 ([Tableau 15](#) et [Tableau 16](#)). Dans les deux études, les patients dans tous les groupes de traitement présentaient au départ un score PASI médian compris entre 17 et 18. Environ les deux tiers de l'ensemble des patients avaient été traités antérieurement par photothérapie; 69 % des patients avaient reçu un traitement systémique classique ou un traitement biologique contre le psoriasis, dont 56 % avaient reçu un traitement systémique classique et 43 % avaient reçu un traitement biologique. Au total, 28 % des participants avaient des antécédents de rhumatisme psoriasique. Des caractéristiques pathologiques similaires ont été notées dans l'étude ACCEPT ([Tableau 15](#) et [Tableau 16](#)).

Tableau 15 : Résumé des caractéristiques démographiques des patients ayant pris part aux essais PHOENIX 1, PHOENIX 2 et ACCEPT

| N° d'étude | Méthodologie de l'étude | Posologie, voie d'administration et durée | Nombre de sujets (n) | Âge moyen (Tranche) | Sexe |
|----------------------|---|--|----------------------|---------------------|--------------------|
| C0743T08 (PHOENIX 1) | Contrôlé par placebo à double insu | Doses fixes : Placebo (n = 255) Placebo → 45 mg SC ^a (n = 123) Placebo → 90 mg SC ^a (n = 120) 45 mg SC, semaines 0 et 4 puis toutes les 12 semaines (n = 255) 90 mg SC, semaines 0 et 4 puis toutes les 12 semaines (n = 256) | n = 766 | 45,3 (19 à 76) | H = 531 F = 235 |
| C0743T09 (PHOENIX 2) | Contrôlé par placebo à double insu | Doses fixes : Placebo (n = 410) Placebo → 45 mg SC ^a (n = 197) Placebo → 90 mg SC ^a (n = 195) 45 mg SC, semaines 0 et 4 puis toutes les 12 semaines (n = 409) 90 mg SC, semaines 0 et 4 puis toutes les 12 semaines (n = 411) | n = 1230 | 46,2 (18 à 86) | H = 840 F = 390 |
| C0743T12 (ACCEPT) | Contrôlé par comparateur actif avec évaluation en aveugle | Doses fixes : Étanercept 50 mg (n = 347) deux fois par semaine pendant 12 semaines Ustekinumab 45 mg (n = 209), semaines 0 et 4 Ustekinumab 90 mg (n = 347), semaines 0 et 4 | n = 903 | 45,0 (18 à 81) | H = 613 F = 290 |

^a Les groupes placebo sont passés à l'ustekinumab (45 mg ou 90 mg) aux semaines 12 et 16 et ont reçu le médicament toutes les 12 semaines par la suite.

Tableau 16 : Caractéristiques pathologiques au départ des essais PHOENIX 1, PHOENIX 2 et ACCEPT

| | PHOENIX 1 | | PHOENIX 2 | | ACCEPT | |
|---|------------|-------------|------------|-------------|-------------|-------------|
| | Placebo | Ustekinumab | Placebo | Ustekinumab | Étanercept | Ustekinumab |
| Patients randomisés à la semaine 0 | n = 255 | n = 511 | n = 410 | n = 820 | n = 347 | n = 556 |
| Surface corporelle atteinte médiane | 22,0 | 21,0 | 20,0 | 21,0 | 19,0 | 20,0 |
| Surface corporelle atteinte ≥ 20 % | 145 (57 %) | 276 (54 %) | 217 (53 %) | 445 (54 %) | 169 (49 %) | 289 (52 %) |
| Score PASI médian | 17,80 | 17,40 | 16,90 | 17,60 | 16,8 | 17,1 |
| Score PASI ≥ 20 | 91 (36 %) | 169 (33 %) | 133 (32 %) | 300 (37 %) | 102 (29 %) | 205 (37 %) |
| Score PGA d'atteinte marquée ou sévère | 112 (44 %) | 223 (44 %) | 160 (39 %) | 328 (40 %) | 148 (43 %) | 242 (44 %) |
| Antécédents de rhumatisme psoriasique | 90 (35 %) | 168 (33 %) | 105 (26 %) | 200 (24 %) | 95 (27 %) | 157 (28 %) |
| Photothérapie antérieure | 150 (59 %) | 342 (67 %) | 276 (67 %) | 553 (67 %) | 224 (65 %) | 368 (66 %) |
| Traitement systémique classique antérieur, sauf agents biologiques ^a | 142 (56 %) | 282 (55 %) | 241 (59 %) | 447 (55 %) | 199 (57 %) | 311 (56 %) |
| Traitement antérieur systémique classique ou biologique ^a | 189 (74 %) | 364 (71 %) | 287 (70 %) | 536 (65 %) | 218 (63 %) | 337 (61 %) |
| Absence de réponse, contre-indication ou intolérance à ≥ 1 traitement classique ^a | 139 (55 %) | 270 (53 %) | 254 (62 %) | 490 (60 %) | 347 (100 %) | 555 (100 %) |
| Absence de réponse, contre-indication ou intolérance à ≥ 3 traitements classiques ^a | 30 (12 %) | 54 (11 %) | 66 (16 %) | 134 (16 %) | 52 (15 %) | 78 (14 %) |

^a Dans les études PHOENIX 1 et PHOENIX 2, les agents systémiques classiques incluent : acitrétine, PUVA, méthotrexate et cyclosporine. Dans l'étude ACCEPT, les agents systémiques classiques incluent : PUVA, méthotrexate et cyclosporine. Au départ de l'étude ACCEPT, tous les patients devaient ne pas avoir reçu d'étanercept antérieurement mais, dans les études PHOENIX 1 et PHOENIX 2, les patients pouvaient déjà avoir reçu de l'étanercept.

L'essai PHOENIX 1 a évalué l'innocuité et l'efficacité de l'ustekinumab contre placebo chez 766 patients atteints de psoriasis en plaques. Les patients ont été randomisés en proportions égales au placebo, à l'ustekinumab à 45 mg et à l'ustekinumab à 90 mg. Les patients randomisés à l'ustekinumab ont reçu des doses de 45 ou de 90 mg aux semaines 0 et 4 et ensuite la même dose toutes les 12 semaines. Les patients

randomisés au groupe placebo ont pris le placebo aux semaines 0 et 4 et sont passés à l'ustekinumab (45 ou 90 mg) aux semaines 12 et 16, puis à la même dose toutes les 12 semaines. Afin d'évaluer l'efficacité du traitement administré toutes les 12 semaines, les patients ayant obtenu une réponse PASI 75 aux semaines 28 et 40 ont été de nouveau randomisés soit au traitement par l'ustekinumab toutes les 12 semaines, soit au placebo (c.-à-d. interruption du traitement). Les patients qui avaient cessé de recevoir l'ustekinumab à la semaine 40 ont repris le traitement par l'ustekinumab à la dose d'origine dès qu'ils avaient perdu au moins 50 % de l'amélioration PASI enregistrée à la semaine 40. Les patients ont été suivis pendant au moins 76 semaines.

L'essai PHOENIX 2 a évalué l'innocuité et l'efficacité de l'ustekinumab par rapport à un placebo chez 1 230 patients atteints de psoriasis en plaques. Le plan d'étude était identique à celui de l'essai PHOENIX 1 jusqu'à la semaine 28.

Ajustement posologique (administration toutes les 8 semaines)

À la semaine 28, les patients de l'étude PHOENIX 1 qui n'avaient pas répondu au traitement (réponse PASI < 50) ont cessé le traitement et les patients présentant une réponse partielle (réponse PASI \geq 50 et réponse PASI < 75) sont passés à une dose toutes les huit semaines. Les patients présentant un score PASI 75 à la semaine 28 puis une réponse partielle ou pas de réponse à la semaine 40 sont passés à une dose toutes les huit semaines.

Dans l'étude PHOENIX 2, les patients ayant obtenu une réponse partielle à la semaine 28 ont été de nouveau randomisés, soit pour poursuivre le traitement par l'ustekinumab toutes les 12 semaines, soit pour passer à un traitement toutes les huit semaines.

Tous les patients ont été suivis pendant au moins 76 semaines dans l'étude PHOENIX 1 et jusqu'à 52 semaines dans l'étude PHOENIX 2 après l'administration de la première dose du médicament à l'étude.

Dans les deux essais, le principal critère d'évaluation était le pourcentage de patients ayant obtenu une réduction du score PASI d'au moins 75 % à la semaine 12 par rapport au départ (PASI 75). Les patients ayant obtenu une amélioration \geq 90 % au score PASI par rapport au départ (PASI 90) étaient dénommés répondeurs PASI 90, tandis que ceux ayant obtenu une amélioration \geq 50 % au score PASI par rapport au départ (PASI 50) étaient dénommés répondeurs PASI 50. L'échelle PGA (*Physician's Global Assessment*), composée de six catégories allant de 0 (résolu) à 5 (sévère) qui correspondent à l'évaluation globale du psoriasis par le médecin en tenant compte de l'épaisseur et de l'induration des plaques, de l'érythème et de la desquamation, a offert un autre outil clé d'évaluation de l'efficacité.

L'indice DLQI (*Dermatology Life Quality Index*), un outil dermatologique conçu pour évaluer la portée de la maladie sur la qualité de vie du patient, a été utilisé dans les essais PHOENIX 1 et PHOENIX 2. Les autres outils d'évaluation de l'efficacité étaient l'indice NAPSI (*Nail Psoriasis Severity Index*), un score déterminé par le médecin qui mesure la sévérité de l'atteinte psoriasique au niveau des ongles (PHOENIX 1); l'EVA (échelle visuelle analogique) des démangeaisons, utilisée pour évaluer l'intensité des démangeaisons au moment de l'évaluation (PHOENIX 1); l'échelle HADS (*Hospital Anxiety and Depression Scale*), un outil d'auto-évaluation conçu pour évaluer des paramètres psychologiques chez les patients aux prises avec des maux physiques (PHOENIX 2); et le WLQ (*Work Limitations Questionnaire*), un auto-questionnaire composé de 25 questions visant à évaluer la portée des situations pathologiques chroniques sur le rendement et la productivité au travail chez les populations actives (PHOENIX 2).

L'essai ACCEPT a comparé l'efficacité de l'ustekinumab à celle de l'éta nercept et évalué l'innocuité de l'ustekinumab et de l'éta nercept chez les patients atteints de psoriasis modéré à sévère. La phase contrôlée par témoin actif de l'étude, durant laquelle ont été évaluées l'efficacité et l'innocuité de l'éta nercept et des deux posologies d'ustekinumab, s'est déroulée de la semaine 0 à la semaine 12. Cet essai a été conçu pour tester la supériorité de chaque posologie d'ustekinumab sur l'éta nercept et le critère d'évaluation principal était la proportion de patients qui obtenaient un score PASI 75 à la semaine 12.

Résultats des études

Le [Tableau 17](#) présente les résultats des études PHOENIX 1 et PHOENIX 2 au regard des principales évolutions cliniques en matière de psoriasis.

Efficacité selon le principal critère d'évaluation, PHOENIX 1 et PHOENIX 2

Le début d'action de l'ustekinumab s'est avéré rapide : une amélioration a été observée dans les deux semaines suivant l'administration de la première dose. Dans les études PHOENIX 1 et PHOENIX 2, un pourcentage nettement plus important de patients randomisés pour recevoir l'ustekinumab ont obtenu une réponse PASI 75 à la semaine 12 par rapport aux patients sous placebo ([Tableau 17](#)). Dans l'étude PHOENIX 1, 67 % et 66 % des patients ayant reçu l'ustekinumab à raison de 45 mg et 90 mg respectivement, ont obtenu une réponse PASI 75 à la semaine 12, comparativement à 3 % des patients ayant reçu un placebo. Pour ce qui est de l'étude PHOENIX 2, 67 % et 76 % des patients ayant reçu l'ustekinumab à raison de 45 mg et 90 mg respectivement, ont obtenu une réponse PASI 75 à la semaine 12, comparativement à 4 % des patients ayant reçu un placebo.

Les trois composantes du score PASI (épaisseur et induration des plaques, érythème et desquamation) ont contribué à l'amélioration de manière similaire.

L'efficacité de l'ustekinumab s'est révélée significativement supérieure à celle du placebo ($p < 0,001$) dans tous les sous-groupes définis selon les données démographiques de départ, les caractéristiques cliniques de la maladie (y compris les patients présentant des antécédents de rhumatisme psoriasique) et les médicaments pris antérieurement. Bien que la modélisation pharmacocinétique ait laissé entendre une tendance à la hausse de la clairance apparente (Cl/F) chez les patients diabétiques, on n'a pas observé d'effet systématique sur l'efficacité.

Tableau 17 : Résultats cliniques – PHOENIX 1 et PHOENIX 2

| | PHOENIX 1 | | | PHOENIX 2 | | |
|---|--------------|---------------|---------------|--------------|---------------|---------------|
| | Placebo | Ustekinumab | | Placebo | Ustekinumab | |
| | | 45 mg | 90 mg | | 45 mg | 90 mg |
| Semaine 12 | | | | | | |
| Patients randomisés | 255 | 255 | 256 | 410 | 409 | 411 |
| Réponse PASI | | | | | | |
| PASI 50 ^a | 26 (10 %) | 213 (84 %) | 220 (86 %) | 41 (10 %) | 342 (84 %) | 367 (89 %) |
| PASI 75 ^a | 8 (3 %) | 171 (67 %) | 170 (66 %) | 15 (4 %) | 273 (67 %) | 311 (76 %) |
| PASI 90 ^a | 5 (2 %) | 106 (42 %) | 94 (37 %) | 3 (1 %) | 173 (42 %) | 209 (51 %) |
| PASI 100 ^a | 0 (0 %) | 33 (13 %) | 28 (11 %) | 0 (0 %) | 74 (18 %) | 75 (18 %) |
| Score PGA résolu ou minime^a | 10 (4 %) | 151 (59 %) | 156 (61 %) | 18 (4 %) | 277 (68 %) | 300 (73 %) |
| Semaine 28 | | | | | | |
| Patients évalués | -- | 250 | 243 | -- | 397 | 400 |
| Réponse PASI | | | | | | |
| PASI 50 | -- | 228 (91 %) | 234 (96 %) | -- | 369 (93 %) | 380 (95 %) |
| PASI 75 | -- | 178 (71 %) | 191 (79 %) | -- | 276 (70 %) | 314 (79 %) |
| PASI 90 | -- | 123 (49 %) | 135 (56 %) | -- | 178 (45 %) | 217 (54 %) |
| PASI 100 | -- | 52 (21 %) | 71 (29 %) | -- | 74 (19 %) | 118 (30 %) |
| Score PGA résolu ou minime | -- | 146 (58 %) | 160 (66 %) | -- | 241 (61 %) | 279 (70 %) |

^a $p < 0,001$ pour la comparaison de la dose de 45 mg ou de 90 mg au placebo

Autres mesures d'efficacité à la semaine 12

Dans les études PHOENIX 1 et PHOENIX 2, le pourcentage de patients randomisés aux groupes traités par l'ustekinumab à 45 mg ou à 90 mg qui ont obtenu un score PGA résolu ou minime et le pourcentage de patients ayant obtenu une réponse PASI 50, PASI 90 ou PASI 100 à la semaine 12 étaient nettement plus élevés par rapport aux patients sous placebo (Tableau 17). Dans l'étude PHOENIX 1, 60 % et 62 % des patients ayant reçu l'ustekinumab à raison de 45 mg et 90 mg respectivement, ont obtenu un score PGA résolu ou minime comparativement à 4 % des patients sous placebo. En ce qui a trait à l'étude PHOENIX 2, 68 % et 73 % des patients ayant reçu l'ustekinumab respectivement à 45 mg et 90 mg ont obtenu un score PGA résolu ou minime comparativement à 5 % des patients ayant reçu un placebo. Dans PHOENIX 1, 42 % et 37 % des patients ayant reçu l'ustekinumab respectivement à 45 mg et 90 mg ont obtenu une réponse PASI 90, par rapport à 2 % des patients ayant reçu un placebo. De plus, un pourcentage significativement plus élevé de sujets ayant reçu l'ustekinumab à 45 mg (13 %) ou à 90 mg (11 %) ont obtenu un score PASI de résolution des lésions (soit PASI 100) comparativement au groupe placebo (0,0 %; $p < 0,001$). Dans PHOENIX 2, les pourcentages de patients ayant obtenu une réponse PASI 100 et une réponse PASI 90 étaient respectivement de 18 % et de 42 % dans le groupe ayant reçu l'ustekinumab à 45 mg, et de 18 % et 51 % dans celui ayant reçu l'ustekinumab à raison de 90 mg, et ce comparativement à 1 % dans le groupe placebo. Le pourcentage de patients ayant obtenu une réponse PASI 50 dans l'étude PHOENIX 1 était de 84 % et de 86 % dans les groupes ayant

reçu l'ustekinumab respectivement à 45 mg et à 90 mg et de 10 % dans le groupe placebo. De la même manière, 84 % des patients ayant reçu l'ustekinumab à 45 mg, 89 % de ceux ayant reçu l'ustekinumab à 90 mg et 10 % de ceux ayant reçu un placebo ont obtenu une réponse PASI 50 dans l'étude PHOENIX 2 (Tableau 17).

Réponse dans le temps

Dans l'étude PHOENIX 1, le pourcentage de patients ayant obtenu une réponse PASI 50 à la semaine 2 était significativement plus élevé dans les groupes traités par l'ustekinumab (respectivement 9 % et 10 % dans les groupes à 45 mg et à 90 mg) que dans le groupe placebo (2 %) ($p < 0,001$). Le pourcentage de patients ayant obtenu une réponse PASI 75 à la semaine 4 était significativement plus élevé dans les groupes traités par l'ustekinumab (9 % et 12 % dans les groupes ayant reçu 45 mg et 90 mg, respectivement) comparativement au placebo (0,4 %) ($p < 0,001$). La réponse maximale a été obtenue le plus souvent à la semaine 24 dans les groupes traités par l'ustekinumab à 45 mg ou à 90 mg et, en général, les taux de réponse se sont maintenus jusqu'à la semaine 36 (Figure 1). Dans PHOENIX 1, les taux de réponse PASI 75 à la semaine 24 étaient de 76 % dans le groupe sous ustekinumab à 45 mg et de 85 % dans celui sous ustekinumab à 90 mg. Les taux de réponse observés à la semaine 16 étaient plus élevés chez les patients ayant reçu la dose de 90 mg que chez ceux ayant reçu la dose de 45 mg et ces taux plus élevés se sont maintenus jusqu'à la semaine 36 (Figure 1). Dans le cadre de l'étude PHOENIX 2, des résultats similaires ont été observés jusqu'à la semaine 28.

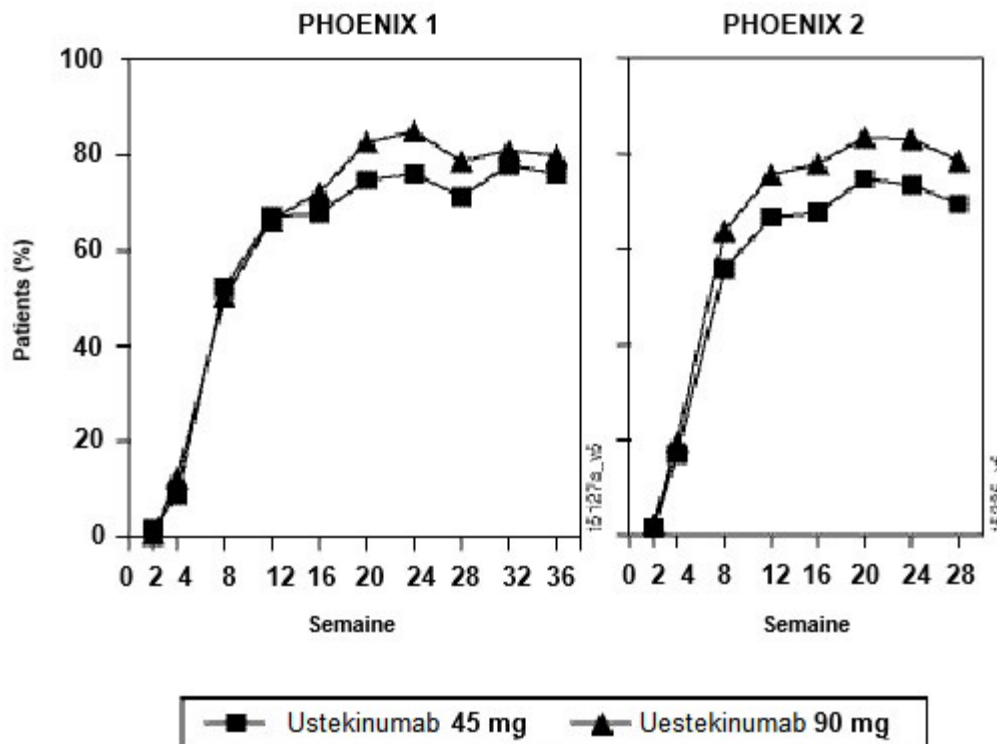


Figure 1 : Réponse PASI 75 dans le temps aux études PHOENIX 1 et 2

Les analyses prédéterminées de l'efficacité en fonction du poids corporel réalisées dans le cadre des études PHOENIX 1 et PHOENIX 2 n'ont mis en évidence aucune relation dose-réponse systématique chez les patients qui pesaient ≤ 100 kg. Chez les patients de poids

supérieur à 100 kg, un taux plus élevé de réponse PASI 75 a été observé avec la dose de 90 mg qu'avec celle de 45 mg et un pourcentage plus élevé de patients ayant reçu la dose de 90 mg ont obtenu des scores PGA résolu ou minime comparativement à ceux ayant reçu la dose de 45 mg (Tableau 18).

Tableau 18 : Résultats cliniques en fonction du poids corporel – PHOENIX 1 et PHOENIX 2

| Semaine 12 | | | | | | |
|---|--------------------|--------------------|--------------------|------------------|--------------------|--------------|
| | PHOENIX 1 | | | PHOENIX 2 | | |
| | Placebo | Ustekinumab | | Placebo | Ustekinumab | |
| | | 45 mg | 90 mg | | 45 mg | 90 mg |
| Patients randomisés à la semaine 0 | 255 | 255 | 256 | 410 | 409 | 411 |
| Réponse PASI 75 en fonction du poids | | | | | | |
| ≤ 100 kg | | | | | | |
| n | 166 | 168 | 164 | 290 | 297 | 289 |
| Réponse PASI 75 | 6 (4 %) | 124 (74 %) | 107 (65 %) | 12 (4 %) | 218 (73 %) | 225 (78 %) |
| > 100 kg | | | | | | |
| n | 89 | 87 | 92 | 120 | 112 | 121 |
| Réponse PASI 75 | 2 (2 %) | 47 (54 %) | 63 (68 %) | 3 (3 %) | 55 (49 %) | 86 (71 %) |
| Score PGA résolu ou minime en fonction du poids | | | | | | |
| ≤ 100 kg | | | | | | |
| n | 166 | 168 | 164 | 290 | 297 | 289 |
| Réponse PGA | 7 (4 %) | 110 (65 %) | 104 (63 %) | 16 (6 %) | 219 (74 %) | 217 (75 %) |
| > 100 kg | | | | | | |
| n | 89 | 87 | 92 | 120 | 112 | 121 |
| Réponse PGA | 3 (3 %) | 44 (51 %) | 54 (59 %) | 4 (3 %) | 59 (53 %) | 85 (70 %) |
| Semaine 28 | | | | | | |
| | PHOENIX 1 | | PHOENIX 2 | | | |
| | Ustekinumab | | Ustekinumab | | | |
| | 45 mg | 90 mg | 45 mg | 90 mg | | |
| n | 250 | 243 | 397 | 400 | | |
| Réponse PASI 75 en fonction du poids | | | | | | |
| ≤ 100 kg | | | | | | |
| n | 164 | 153 | 287 | 280 | | |
| Réponse PASI 75 | 130 (79 %) | 124 (81 %) | 217 (76 %) | 226 (81 %) | | |
| > 100 kg | | | | | | |
| n | 86 | 90 | 110 | 119 | | |
| Réponse PASI 75 | 48 (56 %) | 67 (74 %) | 59 (54 %) | 88 (74 %) | | |
| Score PGA résolu ou minime en fonction du poids | | | | | | |
| ≤ 100 kg | | | | | | |
| n | 164 | 153 | 287 | 280 | | |
| Réponse PGA | 107 (65 %) | 107 (70 %) | 194 (68 %) | 208 (74 %) | | |
| > 100 kg | | | | | | |
| n | 86 | 90 | 110 | 119 | | |
| Réponse PGA | 40 (47 %) | 54 (60 %) | 49 (45 %) | 71 (60 %) | | |

Bénéfice thérapeutique de l'utilisation continue à long terme

À la semaine 40 de l'étude PHOENIX 1, parmi les patients qui avaient obtenu une réponse PASI 75 aux semaines 28 et 40, 162 patients ont été de nouveau randomisés pour recevoir l'ustekinumab à 45 mg et à 90 mg administré toutes les 12 semaines (traitement d'entretien) et 160 ont été de nouveau randomisés pour recevoir un placebo (retrait du traitement). Le pourcentage de patients ayant maintenu une réponse PASI 75 s'est révélé significativement plus élevé avec le traitement continu d'entretien qu'avec le retrait du traitement ($p < 0,001$) sur un suivi d'au moins 1 an et demi. Les résultats observés avec chaque dose d'ustekinumab étaient similaires.

À la première année (semaine 52), 89 % des patients de nouveau randomisés vers le traitement d'entretien avaient obtenu une réponse PASI 75 comparativement à 63 % des patients randomisés vers le placebo (retrait du traitement) ($p < 0,001$) (Tableau 19). À la semaine 76, 84 % des patients randomisés vers le traitement d'entretien avaient obtenu une réponse PASI 75 contre 19 % de ceux randomisés vers le placebo (retrait du traitement) ($p < 0,001$). Jusqu'à 18 mois (semaine 76), le pourcentage de sujets appartenant aux groupes sous traitement d'entretien qui ont obtenu une réponse PASI 50 s'est maintenu régulièrement au-dessus de 95 %. En revanche, le pourcentage de sujets appartenant aux groupes avec retrait du traitement qui ont obtenu une réponse PASI 50 a diminué progressivement avec le temps, de sorte qu'aux semaines 52 et 76, respectivement seuls 50 % et 31 % restaient répondeurs affichant un score PASI 50. Parmi les patients randomisés vers le retrait du traitement, les taux de perte des différents scores PASI (PASI 50, 75, 90) étaient en général comparables dans tous les groupes, quelles que soient les doses. Aucun rebond de psoriasis n'a été observé chez les patients randomisés vers le retrait du traitement. Parmi les patients qui ont obtenu une réponse PASI 75 aux semaines 28 et 40 et qui ont été randomisés à nouveau pour recevoir le traitement d'entretien, 82 % affichaient toujours un score PASI 75 à 3 ans (semaine 148). À 5 ans (semaine 244), 80 % des patients (112/140) qui ont été randomisés à nouveau pour recevoir le traitement d'entretien, affichaient toujours un score PASI 75.

Tableau 19 : Résumé de la réponse PASI de la semaine 40 à la semaine 76 chez les sujets randomisés à la semaine 40 dans le cadre de l'étude PHOENIX 1

| | Ustekinumab | | Ustekinumab | | Ustekinumab | |
|-------------------------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|--------------|--------------|
| | 45 mg | | 90 mg | | Confondus | |
| | Placebo | q12 sem | Placebo | q12 sem | Placebo | q12 sem |
| Patients randomisés à la semaine 40 | 73 | 77 | 87 | 85 | 160 | 162 |
| Semaine 52, n | 73 | 77 | 86 | 85 | 159 | 162 |
| Amélioration ≥ 90 % | 27 (37,0 %) | 45 (58,4 %) | 33 (38,4 %) | 60 (70,6 %) | 60 (37,7 %) | 105 (64,8 %) |
| Amélioration ≥ 75 % | 47 (64 %) | 67 (87,0 %) | 53 (61,6 %) | 77 (90,6 %) | 100 (62,9 %) | 144 (88,9 %) |
| Amélioration ≥ 50 % | 63 (86 %) | 75 (97,4 %) | 71 (82,6 %) | 83 (97,6 %) | 134 (84,3 %) | 158 (97,5 %) |
| Semaine 76, n | 71 | 77 | 85 | 82 | 156 | 159 |
| Amélioration ≥ 90 % | 5 (7,0 %) | 38 (49,4 %) | 4 (4,7 %) | 52 (63,4 %) | 9 (5,8 %) | 90 (56,6 %) |
| Amélioration ≥ 75 % | 14 (19,7 %) | 63 (81,8 %) | 15 (17,6 %) | 71 (86,6 %) | 29 (18,6 %) | 134 (84,3 %) |
| Amélioration ≥ 50 % | 22 (31,0 %) | 74 (96,1 %) | 27 (31,8 %) | 79 (96,3 %) | 49 (31,4 %) | 153 (96,2 %) |

Efficacité de la reprise du traitement

Dans l'étude PHOENIX 1, les patients randomisés pour le retrait du traitement par l'ustekinumab à la semaine 40 ont repris leur traitement d'origine après avoir perdu au moins 50 % de leur amélioration au score PASI. Dans les huit semaines suivant la reprise du traitement par l'ustekinumab, 71 % des patients évalués ont obtenu de nouveau un score PASI 75 et 85 % l'ont obtenu dans les 12 semaines suivant la reprise du traitement.

Modification de l'intervalle posologique

Dans l'étude PHOENIX 1, les répondeurs partiels aux semaines 28 et 40 et les non-répondeurs à la semaine 40 sont passés du schéma posologique toutes les 12 semaines à celui de toutes les huit semaines. Environ 40 à 50 % des répondeurs partiels à la semaine 28 au schéma toutes les 12 semaines ont obtenu une réponse PASI 75 après être passés à toutes les huit semaines, pourcentage qui s'est maintenu jusqu'à la semaine 52. Une proportion semblable de répondeurs PASI 75 à la semaine 28 qui étaient devenus par la suite répondeurs partiels ou non-répondeurs à la semaine 40 a obtenu une réponse PASI 75 après leur passage à l'intervalle posologique de huit semaines.

Dans l'étude PHOENIX 2, parmi les patients initialement randomisés à la posologie de 90 mg et répondeurs partiels à la semaine 28, le passage à un schéma posologique toutes les huit semaines a eu pour résultat une efficacité régulièrement supérieure comparativement à celle de la poursuite du schéma posologique toutes les 12 semaines : les répondeurs partiels randomisés à 90 mg toutes les huit semaines ont montré une réponse PASI 75 lors d'un plus grand nombre de consultations entre les semaines 40 et 52 que les répondeurs partiels randomisés à 90 mg toutes les 12 semaines ($p = 0,014$) et une proportion plus élevée de sujets ont obtenu une réponse PASI 75 à la semaine 52 (68,8 % avec le schéma posologique toutes les huit semaines contre 33,3 % avec le schéma toutes les 12 semaines ; $p = 0,004$). Parmi les patients initialement randomisés à une posologie de 45 mg et répondeurs partiels à la semaine 28, les taux de réponse n'ont pas été plus élevés dans le groupe de patients dont le schéma posologique était passé à toutes les huit semaines comparativement aux patients qui avaient continué à suivre le schéma posologique de toutes les 12 semaines.

Qualité de vie

Dans les études PHOENIX 1 et 2, les scores DLQI moyens au départ allaient de 11 à 12. Dans PHOENIX 1, le score obtenu à la composante physique du questionnaire SF-36 était compris entre 47 et 49, tandis que le score obtenu à la composante mentale du questionnaire SF-36 était d'environ 50 au départ. La qualité de vie, telle qu'évaluée à l'aide de l'indice DLQI dans les études PHOENIX 1 et 2 et à l'aide du SF-36 dans PHOENIX 1, s'est significativement améliorée chez les patients randomisés dans les groupes traités par l'ustekinumab à 45 mg ou à 90 mg, comparativement à ceux assignés au groupe placebo. L'amélioration de la qualité de vie était significative à partir de deux semaines de traitement chez les patients ayant reçu l'ustekinumab ($p < 0,001$) et s'est maintenue dans le temps avec la poursuite du traitement.

Dans l'étude PHOENIX 1, 65 % et 71 % des patients traités par l'ustekinumab respectivement à 45 mg et 90 mg ont obtenu une réduction cliniquement significative (5 points ou plus) du score DLQI à la semaine 12 par rapport au départ, comparativement à 18 % des patients du groupe placebo ($p < 0,001$ pour les deux groupes par rapport au placebo).

De plus, 33 % et 34 % des patients ayant reçu respectivement 45 mg et 90 mg d'ustekinumab ont obtenu un score DLQI de 0, comparativement à 1 % des patients du groupe placebo ($p < 0,001$ pour les deux groupes par rapport au placebo), ce qui signifie que ces patients n'ont connu aucune baisse de la qualité de vie due à la maladie ou au traitement. Quant à l'étude PHOENIX 2, 72 % et 77 % des patients traités par l'ustekinumab respectivement à 45 mg et 90 mg ont affiché une réduction cliniquement significative (5 points ou plus) du score DLQI à la semaine 12 par rapport au départ, comparativement à 21 % des patients du groupe placebo ($p < 0,001$ pour les deux groupes par rapport au placebo). De plus, 37 % et 39 % des patients ayant reçu respectivement 45 mg et 90 mg d'ustekinumab ont affiché un score DLQI de 0 comparativement à 1 % des patients du groupe placebo ($p < 0,001$ pour les deux groupes par rapport au placebo).

Dans l'étude PHOENIX 1, le score NAPSI médian de départ pour le psoriasis des ongles était de 4,0 et le nombre médian d'ongles touchés était de 8,0. Le psoriasis des ongles évalué par le score NAPSI s'est amélioré de manière significative chez les patients randomisés aux groupes traités par l'ustekinumab à 45 mg ou à 90 mg comparativement aux patients ayant reçu un placebo ($p \leq 0,001$). Les scores du questionnaire SF-36 résumant les composantes physique et mentale et ceux de l'échelle visuelle analogique (EVA) concernant les démangeaisons ont aussi été significativement améliorés dans les deux groupes thérapeutiques sous ustekinumab comparativement au groupe placebo ($p \leq 0,001$). Dans l'étude PHOENIX 2, l'échelle HADS (*Hospital Anxiety and Depression Scale*) et le questionnaire WLQ (Work Limitations Questionnaire) ont également été significativement améliorés dans chaque groupe thérapeutique sous ustekinumab comparativement au groupe placebo ($p < 0,001$).

ACCEPT

Des pourcentages significativement plus élevés de sujets traités par l'ustekinumab à 45 mg (67 %; $p = 0,012$) ou à 90 mg (74 %; $p < 0,001$) ont obtenu une réponse PASI 75 à la semaine 12 comparativement au groupe étanercept (56,8 %). Une réponse PASI 90 a été observée

respectivement chez 36 % et 45 % des patients dans les groupes ustekinumab à 45 mg et à 90 mg, comparativement à 23 % des patients qui recevaient l'étanercept ($p < 0,001$ pour chaque comparaison par rapport à l'étanercept). Une réponse PASI 100 a été observée respectivement chez 12 % et 21 % des patients dans les groupes ustekinumab à 45 mg et 90 mg, comparativement à 6 % des patients recevant l'étanercept (Tableau 20). De plus, un pourcentage plus élevé de patients des groupes thérapeutiques sous ustekinumab à 45 mg et à 90 mg ont atteint un score PGA « résolu » ou « minime » (65 % et 71 % respectivement) comparativement aux patients du groupe thérapeutique sous étanercept (49 %) ($p < 0,001$ pour chaque comparaison par rapport à l'étanercept).

Tableau 20 : Résultats cliniques à la semaine 12 – ACCEPT

| | ACCEPT | | |
|--|--|-----------------------------------|-------------------------|
| | Étanercept (50 mg deux fois par semaine) | Ustekinumab (aux semaines 0 et 4) | |
| | | 45 mg | 90 mg |
| Patients randomisés | 347 | 209 | 347 |
| RÉPONSE PASI | | | |
| PASI 50 | 286 (82 %) | 181 (87 %) | 320 (92 %) ^a |
| PASI 75 | 197 (57 %) | 141 (67 %) ^b | 256 (74 %) ^a |
| PASI 90 | 80 (23 %) | 76 (36 %) ^a | 155 (45 %) ^a |
| PASI 100 | 22 (6 %) | 25 (12 %) ^c | 74 (21 %) ^a |
| Score PGA résolu ou minime^a | 170 (49 %) | 136 (65 %) ^a | 245 (71 %) ^a |
| RÉPONSE PASI 75 EN FONCTION DU POIDS | | | |
| ≤ 100 kg | | | |
| n | 251 | 151 | 244 |
| Réponse PASI 75 | 154 (61 %) | 109 (72 %) | 189 (77 %) |
| > 100 kg | | | |
| n | 96 | 58 | 103 |
| Réponse PASI 75 | 43 (45 %) | 32 (55 %) | 67 (65 %) |
| SCORE PGA RESOLU OU MINIME EN FONCTION DU POIDS | | | |
| ≤ 100 kg | | | |
| n | 251 | 151 | 244 |
| Réponse PGA | 131 (52 %) | 110 (73 %) | 185 (76 %) |
| > 100 kg | | | |
| n | 96 | 58 | 103 |

| | ACCEPT | | |
|-------------|--|-----------------------------------|-----------|
| | Étanercept (50 mg deux fois par semaine) | Ustekinumab (aux semaines 0 et 4) | |
| | | 45 mg | 90 mg |
| Réponse PGA | 39 (41 %) | 26 (45 %) | 60 (58 %) |

^a $p < 0,001$ pour l'ustekinumab à 45 mg ou à 90 mg comparé à l'étanercept.

^b $p = 0,012$ pour l'ustekinumab à 45 mg comparé à l'étanercept.

^c $p = 0,020$ pour l'ustekinumab à 45 mg comparé à l'étanercept.

Des pourcentages plus élevés de sujets traités par l'ustekinumab à 45 mg ou à 90 mg ont obtenu une réponse PASI 75 comparativement aux sujets ayant reçu l'étanercept, indépendamment du traitement antipsoriasique médicamenteux antérieur.

Psoriasis en plaques chez les enfants (âgés de 6 à 17 ans)

L'innocuité et l'efficacité de l'ustekinumab chez les patients pédiatriques atteints de psoriasis en plaques ont été évaluées dans le cadre de deux études multicentriques de phase III, les études CADMUS et CADMUS Jr.

Psoriasis en plaques – enfants (âgés de 12 à 17 ans) : CADMUS

L'efficacité de l'ustekinumab a été étudiée chez 110 patients pédiatriques âgés de 12 à 17 ans dans le cadre d'une étude multicentrique de phase III, à répartition aléatoire, à double insu et contrôlée par placebo (CADMUS). L'étude a porté sur deux doses distinctes d'ustekinumab administrées par voie sous-cutanée en fonction du poids des patients. Les patients randomisés ont été stratifiés selon le centre de recherche et leur poids initial (≤ 60 kg ou > 60 kg).

À la semaine 0, les patients ont été randomisés dans l'un des quatre groupes de traitement suivants (groupes 1, 2, 3a et 3b) :

Groupe 1 : administration d'une demi-dose standard d'ustekinumab aux semaines 0 et 4, suivie d'une dose toutes les 12 semaines, la dernière dose étant administrée à la semaine 40.

Groupe 2 : administration d'une dose standard d'ustekinumab aux semaines 0 et 4, suivie d'une dose toutes les 12 semaines, la dernière dose étant administrée à la semaine 40.

Groupe 3 : administration d'un placebo aux semaines 0 et 4. Aux semaines 12 et 16, les sujets ont permuté pour recevoir soit une demi-dose standard d'ustekinumab (groupe 3a), soit une dose standard (groupe 3b), puis ont reçu une dose toutes les 12 semaines, la dernière dose étant administrée à la semaine 40. L'attribution des doses (groupes 3a ou 3b) suivant la permutation a été effectuée de façon aléatoire à la semaine 0, afin que l'attribution demeure à double insu pendant toute la durée de l'étude.

L'efficacité et l'innocuité ont fait l'objet d'un suivi chez tous les sujets jusqu'aux semaines 52 et 60, respectivement.

Les patients adolescents qui avaient reçu un diagnostic de psoriasis en plaques au moins 6 mois avant la première administration de l'agent à l'étude, qui présentaient une maladie modérée à grave, un score de gravité et d'étendue du psoriasis (*Psoriasis Area and Severity Index*, PASI) ≥ 12 , un score d'évaluation globale par le praticien (*Physician's Global Assessment*, PGA) ≥ 3 avec une atteinte d'au moins 10 % de la surface corporelle et qui étaient candidats à un traitement systémique ou à une photothérapie étaient admissibles à l'étude. De ces sujets, 43 % et 11 % avaient reçu des traitements antérieurs systémiques classiques ou biologiques, respectivement.

Le critère d'évaluation principal était la proportion de patients ayant obtenu un score PGA résolu (0) ou minime (1) à la semaine 12. Les critères d'évaluation secondaires comprenaient la réponse PASI 75 à la semaine 12. Les sujets qui ont abandonné le traitement à l'étude en raison d'un manque d'efficacité, d'un événement indésirable (EI) de psoriasis ou qui ont commencé un traitement ou un médicament interdit par le protocole avant la semaine 12 ont été considérés comme non répondeurs. Les sujets dont les scores PGA ou PASI étaient manquants à la semaine 12 ont été considérés comme non répondeurs. Pour l'analyse effectuée à la semaine 12, tous les sujets ayant reçu des stéroïdes topiques de puissance modérée ou élevée ont été considérés comme non répondeurs.

La population de l'étude était principalement de race blanche (89 %) et 51 % étaient de sexe féminin. Le poids corporel médian était de 61,6 kg, 56 % avaient un poids corporel compris entre 50 et 70 kg et l'indice de masse corporelle médian était de 22,15 kg/m². La durée médiane du psoriasis était de 5,29 ans, et l'âge médian à l'apparition du psoriasis était de 10 ans. La majorité des sujets (70,0 %) étaient âgés de 15 à 17 ans, avec un âge médian de 15,5 ans. 57 % des sujets présentaient une atteinte psoriasique sur ≥ 20 % de leur surface corporelle. Le score PASI médian était de 18,8 (plage de 12 à 51), et 62 % et 38 % des sujets avaient des scores PGA modérés et marqués/sévères, respectivement.

Tableau 21 : Résumé des caractéristiques démographiques des patients ayant pris part à l'étude CADMUS

| N° d'étude | Conception de l'étude | Posologie, voie d'administration et durée | Nombre de sujets (n) | Âge moyen (Tranche) | Sexe |
|---------------------------------|--------------------------------------|---|----------------------|---------------------|--|
| CNTO1275 PSO3006 (CADMUS) | À double insu, contrôlée par placebo | Doses fixes (en fonction du Placebo (n = 37) Placebo → Demi-dose standard (n = 19) Placebo → Dose standard (n = 18) Demi-dose standard aux 0 et 4, puis toutes les 12 sem. (n = 37) Dose standard aux semaines 0 et puis toutes les 12 sem. (n = 36) | n = 110 | 15,2 (12 à 17) | H = 54 (49 %) F = 56 (51 %) |

Résultats de l'étude

À la semaine 12, les sujets traités par l'ustekinumab ont montré une amélioration significativement plus importante de leur psoriasis comparativement aux sujets sous placebo ([Tableau 22](#)).

Tableau 22 : Résumé des critères d'évaluation principal et secondaires à la semaine 12

| | Placebo | Ustekinumab Demi-dose | Ustekinumab Dose standard |
|---|------------|--------------------------|---------------------------|
| | n (%) | n (%) | n (%) |
| Patients randomisés à la semaine 0 | 37 | 37 | 36 |
| Nombre de patients ayant obtenu un score PGA résolu (0) ou minime (1) | 2 (5,4 %) | 25 (67,6 %) ^a | 25 (69,4 %) ^a |
| Répondeurs PASI 75 | 4 (10,8 %) | 29 (78,4 %) ^a | 29 (80,6 %) ^a |

^a $p < 0,001$

Les valeurs p sont basées sur le test du chi carré de Cochran-Mantel-Haenszel et stratifiées selon le poids initial (≤ 60 kg, > 60 kg).

La multiplicité était contrôlée par l'analyse séquentielle des critères d'évaluation.

Un suivi de l'efficacité a été effectué chez tous les patients pendant une période allant jusqu'à 52 semaines suivant la première administration de l'agent à l'étude. Les scores PGA résolu (0) ou minime (1) et les répondeurs PASI 75 à la semaine 52 sont résumés dans le [Tableau 23](#). **Tableau 23 : Résumé des critères d'évaluation secondaires à la semaine 52**

| | Ustekinumab Demi-dose | Ustekinumab Dose standard |
|---|--------------------------|------------------------------|
| Nombre de sujets évaluables à la semaine 52 | n = 34 | n = 35 |
| Nombre de patients ayant obtenu un score PGA résolu (0) ou minime (1) | 20 (58,8 %) | 20 (57,1 %) |
| Répondeurs PASI 75 | 23 (67,6 %) | 28 (80 %) |

Psoriasis en plaques – enfants (âgés de 6 à 11 ans) : CADMUS Jr

L'efficacité de l'ustekinumab a été étudiée chez 44 patients pédiatriques âgés de 6 à 11 ans atteints de psoriasis de sévérité modérée à élevée dans le cadre d'une étude de phase III ouverte, multicentrique et à un seul groupe. Les patients ont été traités avec la dose recommandée d'ustekinumab (n = 44) en fonction de leur poids corporel mesuré à chaque visite (voir [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#)). La dose était administrée par injection sous-cutanée aux semaines 0 et 4, et toutes les 12 semaines par la suite.

Le critère d'évaluation principal était la proportion de patients ayant obtenu un score PGA résolu (0) ou minime (1) à la semaine 12. Les critères d'évaluation secondaires comprenaient la réponse PASI 75 à la semaine 12.

Les patients ayant un psoriasis en plaques modéré à grave avec ou sans rhumatisme psoriasique depuis au moins 6 mois avant la première administration du médicament à l'étude qui présentaient des lésions généralisées définies par un score PASI ≥ 12 , un score PGA ≥ 3 et une atteinte d'au moins 10 % de la surface corporelle et qui étaient candidats à une photothérapie ou à un traitement systémique ou dont le psoriasis était mal contrôlé malgré un traitement topique à une posologie adéquate et pendant une durée appropriée étaient admissibles à l'étude. Environ 18 % de ces patients avaient reçu auparavant des traitements systémiques classiques et 5 %, des traitements biologiques. La population de l'étude était principalement de race blanche (91 %) et 61 % étaient de sexe féminin. Le poids corporel médian était de 33,3 kg, 91 % des patients ayant un poids corporel inférieur à 60 kg. L'indice de masse corporelle médian était de 18,0 kg/m². La durée médiane du psoriasis était de 2,9 ans et l'âge médian à l'apparition de la maladie était de 6,0 ans. Le pourcentage médian de surface corporelle atteinte par le psoriasis était de 18,0 %. Le score PASI médian était de 16,1. L'âge médian était de 9,5 ans, 50,0 % des sujets ayant moins de 10 ans. Tous les âges de la tranche d'âge (≥ 6 à < 12 ans) étaient représentés dans la population de l'étude. La majorité des sujets (65,9 %) avaient un score PGA modéré et 34,1 % avaient un score PGA marqué ou sévère. Le score PASI médian était de 16,1 et le score médian de l'indice de qualité de vie dermatologique des enfants (*Children's Dermatology Life Quality Index*, CDLQI) était de 7,0 (ce qui représente un impact modéré du psoriasis sur la qualité de vie).

Tableau 24 : Résumé des caractéristiques démographiques des patients ayant pris part à l'étude CADMUS Jr

| N° d'étude | Conception de l'étude | Posologie, voie d'administration et durée | Nombre de sujets (n) | Âge moyen (Tranche) | Sexe |
|------------------------------------|---|--|----------------------|---------------------|--|
| CNTO1275 PSO3013 (CADMUS Jr) | Ouverte, multicentrique, à un seul groupe | Doses fixes (en fonction du poids) : Dose standard (0,75 mg/kg pour les dont le poids est < 60 kg, 45 mg pour les patients dont le poids est ≥ 60 kg et ≤ 100 kg et 90 mg pour les patients dont le poids est > 100 kg) aux semaines 0 et 4, puis toutes les 12 sem. (n = 36) | n = 44 | 8,9 (6 à 11) | H = 17 (39 %) F = 27 (61 %) |

Résultats de l'étude

À la semaine 12, les patients traités par l'ustekinumab ont montré une amélioration cliniquement significative de leur psoriasis. Tous les patients ont fait l'objet d'un suivi de l'efficacité pendant une période allant jusqu'à 52 semaines après la première administration de l'ustekinumab. Les scores PGA et les répondeurs PASI 75 aux semaines 12 et 52 sont résumés dans le [Tableau 25](#). L'efficacité mesurée par un score PGA de 0 ou 1 a été observée dès la semaine 4 à la première visite suivant l'administration de la dose de départ et a augmenté jusqu'à la semaine 16, puis est restée relativement stable jusqu'à la semaine 52. Les améliorations des scores PGA et PASI se sont maintenues jusqu'à la semaine 52.

Tableau 25 : Résumé des critères d'évaluation principal et secondaires aux semaines 12 et 52 : CADMUS Jr. (enfants âgés de 6 à 11 ans)

| | Ustekinumab Semaine 12 | Ustekinumab Semaine 52 |
|---|---------------------------|---------------------------|
| | n (%) | n (%) |
| Patients inscrits à la semaine 0 | 44 | 41 |
| Nombre de patients ayant obtenu un score PGA résolu (0) ou minime (1) | 34 (77,3 %) | 31 (75,6 %) |
| Score PGA résolu (0) | 17 (38,6 %) | 23 (56,1 %) |
| Répondeurs PASI 75 | 37 (84,1 %) | 36 (87,8 %) |

Rhumatisme psoriasique

L'innocuité et l'efficacité de l'ustekinumab ont été évaluées dans le cadre de deux études multicentriques de phase III, randomisées, à double insu, contrôlées par placebo et menées chez des patients atteints de rhumatisme psoriasique actif (études PSUMMIT I et PSUMMIT II). Les patients ont été répartis aléatoirement pour recevoir des injections sous-cutanées de placebo ou d'ustekinumab à 45 mg ou à 90 mg aux semaines 0 et 4, puis toutes les 12 semaines par la suite. Le critère d'évaluation principal de ces études était la réduction des signes et des symptômes du rhumatisme psoriasique (RP) telle que déterminée par le pourcentage de sujets obtenant une réponse ACR 20 à la semaine 24. Les critères d'évaluation secondaires comprenaient la variation par rapport au début de l'étude de l'indice d'incapacité du questionnaire d'évaluation de l'état de santé (HAQ-DI), les réponses PASI 75, ACR 50 et ACR 70 ainsi que la variation par rapport au départ des scores radiographiques

totaux des mains et des pieds à la semaine 24. Les données d'efficacité ont été recueillies puis analysées jusqu'à la semaine 52.

Ces études ont été menées auprès de 927 patients adultes (≥ 18 ans) atteints de rhumatisme psoriasique actif (≥ 5 articulations enflées et ≥ 5 articulations sensibles) en dépit d'un traitement par des antirhumatismaux modificateurs de la maladie (ARMM) ou des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). La prise de méthotrexate (MTX) était permise pendant la durée des études, mais pas obligatoire. Environ 50 % des patients ont continué à prendre des doses stables de MTX (≤ 25 mg/semaine). Dans le cadre des études PSUMMIT I et PSUMMIT II, 80 % et 86 % des patients, respectivement, avaient déjà été traités par des ARMM.

Dans le cadre de l'étude PSUMMIT I, les patients qui avaient déjà été traités par un anti-TNF α avant la première dose du médicament à l'étude ont été exclus. Lors de l'étude PSUMMIT II, la majorité des patients (58 %, n = 180) avaient déjà été traités par un ou plusieurs agents anti-TNF α pendant au moins 8 semaines (14 semaines dans le cas de l'infliximab) ou avaient interrompu un traitement par un anti-TNF α à n'importe quel moment en raison d'une intolérance. Parmi les patients qui avaient déjà reçu un traitement par un agent anti-TNF α , plus de 70 % avaient interrompu ce même traitement en raison d'un manque d'efficacité ou d'une intolérance.

Des patients atteints de tous les sous-types de rhumatisme psoriasique ont été inclus, y compris des patients atteints d'arthrite polyarticulaire sans nodule rhumatoïde (39 %, n = 362), de spondylite accompagnée d'arthrite périphérique (28 %, n = 255), d'arthrite périphérique asymétrique (21 %, n = 193), d'arthrite interphalangienne distale (IPD) (12 %, n = 112) et d'arthrite mutilante (0,5 %, n = 5). Au départ, plus de 70 % et de 40 % des patients des deux études présentaient respectivement une enthésite et une dactylite.

Tableau 26 : Résumé des caractéristiques démographiques des patients ayant pris part aux études PSUMMIT I et PSUMMIT II

| N° d'étude | Méthodologie de l'étude | Posologie, voie d'administration et durée | Nombre de sujets (n) | Âge moyen (Tranche) | Sexe |
|------------------------------------|-------------------------------------|---|----------------------|----------------------|--------------------|
| CNTO1275 PSA3001 (PSUMMIT I) | Contrôlé par placebo, à double insu | Placebo SC (n = 206) : Placebo SC aux sem. 0, 4, 16 et 20 Placebo → 45 mg SC aux sem. 24 et 28, puis toutes les 12 sem. jusqu'à la sem. 88 45 g SC (n = 205) : 45 mg SC aux sem. 0 et 4, puis toutes les 12 sem. jusqu'à la sem. 88 90 mg SC (n = 204) : 90 mg SC aux sem. 0 et 4, puis toutes les 12 sem. jusqu'à la sem. 88 | 615 | 47,1 (de 18 à 81) | H = 330 F = 285 |

| | | | | | |
|--|--|--|------------|------------------------------|----------------------------|
| <p>CNTO1275 PSA3002 (PSUMMIT II)</p> | <p>Contrôlé par placebo, à double insu</p> | <p>Placebo SC (n = 104) : Placebo SC aux sem. 0, 4, 16 et 20 45 mg SC aux sem. 24 et 28, puis toutes les 12 sem. jusqu'à la sem. 40</p> <p>45 g SC (n = 103) : 45 mg SC aux sem. 0 et 4, puis toutes les 12 sem. jusqu'à la sem. 40</p> <p>90 mg SC (n = 105) : 90 mg SC aux sem. 0 et 4, puis toutes les 12 sem. jusqu'à la sem. 40</p> | <p>312</p> | <p>48,0 (de 19 à 75)</p> | <p>H = 148 F = 164</p> |
|--|--|--|------------|------------------------------|----------------------------|

Résultats des études

Réduction des signes et des symptômes

Lors des deux études, le pourcentage de patients ayant obtenu une réponse ACR 20 et ACR 50 à la semaine 24 était significativement plus élevé dans les groupes traités par l'ustekinumab à 45 mg et à 90 mg que dans le groupe sous placebo (Tableau 27). Le pourcentage de patients ayant obtenu une réponse ACR 70 était significativement plus important (étude PSUMMIT I) et numériquement plus élevé (étude PSUMMIT II; $p = n.s.$) dans les groupes traités par l'ustekinumab à 45 mg et à 90 mg que dans le groupe sous placebo (Tableau 27).

Tableau 27 : Nombre de patients ayant obtenu une réponse ACR 20, ACR 50 et ACR 70 à la semaine 24

| | PSUMMIT I | | | PSUMMIT II | | |
|--------|----------------------|---------------------------|--------------------|----------------------|---------------------------|---------------------------|
| | Placebo (n = 206) | Ustekinumab | | Placebo (n = 104) | Ustekinumab | |
| | | 45 mg (n = 205) | 90 mg (n = 204) | | 45 mg (n = 103) | 90 mg (n = 105) |
| ACR 20 | 47 (23 %) | 87 (42 %) ^a | 101 (50 %) | 21 (20 %) | 45 (44 %) ^a | 46 (44 %) ^a |
| ACR 50 | 18 (9 %) | 51 (25 %) ^a | 57 (28 %) | 7 (7 %) | 18 (17 %) ^b | 24 (23 %) ^a |
| ACR 70 | 5 (2 %) | 25 (12 %) ^a | 29 (14 %) | 3 (3 %) | 7 (7 %) ^c | 9 (9 %) ^c |

^a $p < 0,001$, ^b $p < 0,05$, ^c $p = n.s.$

Une réponse ACR 20 (Felson *et al.*, 1995) correspond à :

1. Une amélioration de ≥ 20 % sur le plan du nombre d'articulations enflées (66 articulations) et du nombre d'articulations sensibles (68 articulations); et
2. Une amélioration de ≥ 20 % des résultats dans au moins 3 des 5 évaluations suivantes :
 - Évaluation de la douleur par le patient sur une échelle visuelle analogique (EVA);
 - Évaluation globale de l'activité de la maladie par le patient (EVA);
 - Évaluation globale de l'activité de la maladie par le médecin (EVA);
 - Évaluation de la fonction physique telle que mesurée par le patient au moyen de l'indice d'incapacité du questionnaire d'évaluation de l'état de santé (HAQ-DI);
 - PCR.

Les réponses ACR 50 et ACR 70 sont définies de façon similaire.

La Figure 2 illustre l'évolution temporelle des taux de réponse ACR 20 observés durant les 24 premières semaines des deux études menées chez les patients qui recevaient l'ustekinumab ou le placebo. Durant la phase contrôlée des études, une amélioration des réponses ACR 20 a été constatée dès la première évaluation (semaine 4) tandis que les réponses maximales ont été obtenues à la semaine 20 ou 24. Les réponses ACR 20, 50 et 70 ont continué à s'améliorer ou se sont maintenues jusqu'à la semaine 52.

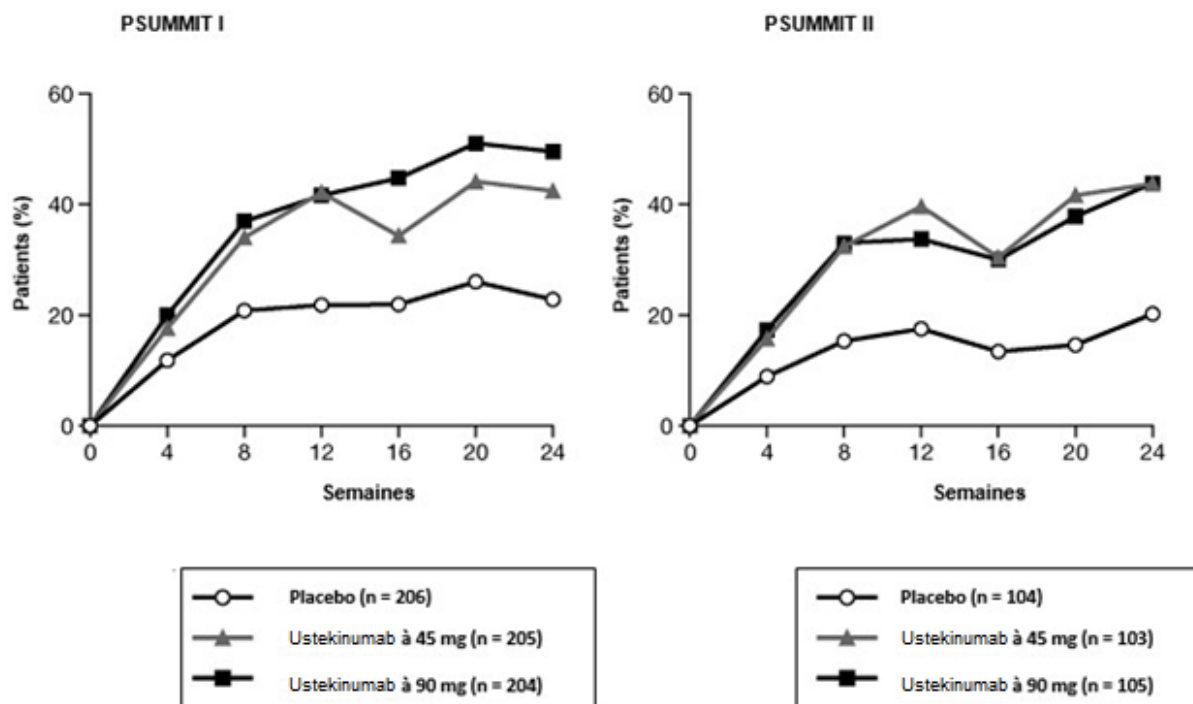


Figure 2 : Pourcentage de patients ayant obtenu une réponse ACR 20 au cours des 24 semaines

Dans l'étude PSUMMIT I, sur les 205 sujets randomisés au groupe ustekinumab à 45 mg, 153 ont continué à prendre la même dose et étaient disponibles pour l'évaluation à la semaine 52. Parmi ces derniers, 99 (64,7 %), 57 (37,3 %) et 34 (22,2 %) ont obtenu une réponse ACR 20, 50 et 70, respectivement. Sur les 204 sujets randomisés au groupe ustekinumab à 90 mg, 185 étaient disponibles pour l'évaluation à la semaine 52. Parmi ces derniers, 120 (64,9 %), 74 (40 %) et 41 (22,2 %) ont obtenu une réponse ACR 20, 50 et 70, respectivement.

Dans l'étude PSUMMIT II, sur les 103 sujets randomisés au groupe ustekinumab à 45 mg, 68 ont continué à prendre la même dose et étaient disponibles pour l'évaluation à la semaine 52. Parmi ces derniers, 41 (60,3 %), 23 (33,8 %) et 11 (16,2 %) ont obtenu une réponse ACR 20, 50 et 70, respectivement. Sur les 105 sujets randomisés au groupe ustekinumab à 90 mg, 83 étaient disponibles pour l'évaluation à la semaine 52. Parmi ces derniers, 49 (59 %), 26 (31,3 %) et 17 (20,5 %) ont obtenu une réponse ACR 20, 50 et 70, respectivement.

De plus, dans chacun des groupes de poids (≤ 100 kg et > 100 kg), les réponses ACR 20, ACR 50 et ACR 70 étaient systématiquement plus élevées chez les patients traités par l'ustekinumab à 45 mg et à 90 mg que chez ceux sous placebo ([Tableau 28](#)).

Tableau 28 : Nombre de patients ayant obtenu une réponse ACR 20, ACR 50 et ACR 70 à la semaine 24, en fonction du poids

| | PSUMMIT I | | | PSUMMIT II | | |
|--|----------------------|--------------------|--------------------|----------------------|--------------------|--------------------|
| | Placebo (n = 206) | Ustekinumab | | Placebo (n = 104) | Ustekinumab | |
| | | 45 mg (n = 205) | 90 mg (n = 204) | | 45 mg (n = 103) | 90 mg (n = 105) |
| | | | | | | |

| | | | | | | |
|---|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| Patients randomisés ayant un poids ≤ 100 kg au départ | 154 | 153 | 154 | 74 | 74 | 73 |
| ACR 20 | 39 (25 %) | 67 (44 %) | 78 (51 %) | 17 (23 %) | 32 (43 %) | 34 (47 %) |
| ACR 50 | 14 (9 %) | 38 (25 %) | 48 (31 %) | 6 (8 %) | 15 (20 %) | 21 (29 %) |
| ACR 70 | 5 (3 %) | 20 (13 %) | 26 (17 %) | 3 (4 %) | 6 (8 %) | 8 (11 %) |
| Patients randomisés ayant un poids > 100 kg au départ | 52 | 52 | 50 | 30 | 29 | 31 |
| ACR 20 | 8 (15 %) | 20 (38 %) | 23 (46 %) | 4 (13 %) | 13 (45 %) | 12 (39 %) |
| ACR 50 | 4 (8 %) | 13 (25 %) | 9 (18 %) | 1 (3 %) | 3 (10 %) | 3 (10 %) |
| ACR 70 | 0 | 5 (10 %) | 3 (6 %) | 0 | 1 (3 %) | 1 (3 %) |

Pour chacune des composantes ACR, le traitement par l'ustekinumab a entraîné une amélioration à la semaine 24 significativement plus importante que celle obtenue avec le placebo (Tableau 29).

Tableau 29 : Amélioration médiane en pourcentage des composantes ACR à la semaine 24 par rapport au départ

| | PSUMMIT I | | | PSUMMIT II | | |
|--|----------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|----------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|
| | Placebo (n = 206) | Ustekinumab 45 mg (n = 205) | Ustekinumab 90 mg (n = 204) | Placebo (n = 104) | Ustekinumab 45 mg (n = 103) | Ustekinumab 90 mg (n = 105) |
| Nombre d'articulations enflées ^d | 21,54 | 58,82 ^a | 60,00 ^a | 0,00 | 52,94 ^b | 50,00 ^c |
| Nombre d'articulations sensibles ^e | 13,61 | 45,45 ^a | 51,51 ^a | 0,00 | 33,33 ^a | 35,00 ^c |
| Évaluation de la douleur par le patient ^f | 0,00 | 31,33 ^a | 42,58 ^a | 0,00 | 24,19 ^a | 24,29 ^a |
| Évaluation globale par le patient ^f | 4,11 | 32,84 ^a | 42,44 ^a | 0,00 | 21,25 ^a | 22,54 ^a |
| Évaluation globale par le médecin ^f | 17,64 | 48,39 ^a | 55,91 ^a | 0,83 | 36,67 ^a | 36,11 ^a |
| Indice d'incapacité (HAQ-DI) ^g | 0,00 | 22,22 ^a | 32,46 ^a | 0,00 | 12,50 ^a | 14,29 ^a |
| PCR (mg/dl) ^h | 0,00 | 38,56 ^a | 48,30 ^a | 0,00 | 25,61 ^c | 33,69 ^a |

^a $p < 0,001$

^b $p < 0,05$

^c $p < 0,01$

^d Nombre d'articulations enflées comptées (0 à 66)

^e Nombre d'articulations sensibles comptées (0 à 68)

^f Échelle visuelle analogique; 0 = le meilleur, 10 = le pire.

^g Indice d'incapacité du questionnaire d'évaluation de l'état de santé; 0 = très facile, 3 = très difficile, mesure de la capacité du patient à accomplir les tâches suivantes : s'habiller/se préparer, se lever, s'alimenter, marcher, atteindre et saisir des objets, prendre soin de son hygiène, et mener à bien les activités quotidiennes.

^h PCR : (valeurs normales = 0,0 à 1,0 mg/dL)

Lors des études PSUMMIT I et PSUMMIT II, le pourcentage de sujets qui ont obtenu une bonne réponse ou une réponse modérée selon le *Disease Activity Index Score* (indice du score d'activité de la maladie) pour 28 articulations fondé sur la protéine C réactive (DAS28-PCR) et le pourcentage de sujets en rémission selon le score DAS28 étaient plus élevés, à la semaine 24, dans les deux groupes traités par l'ustekinumab que dans le groupe sous placebo. Les réponses DAS28-PCR se sont maintenues jusqu'à la semaine 52.

Utilisation du méthotrexate

Les pourcentages de patients ayant obtenu des réponses ACR étaient systématiquement plus élevés chez les patients traités par l'ustekinumab que chez ceux qui recevaient le placebo, et ce, indépendamment de l'utilisation concomitante de MTX. Les réponses obtenues dans les groupes traités par l'ustekinumab étaient similaires chez les patients qui recevaient du MTX en concomitance et chez ceux qui n'en recevaient pas. Les réponses ACR se sont maintenues jusqu'à la semaine 52 (Tableau 30).

Tableau 30 : Résumé des réponses ACR 20, ACR 50 et ACR 70 présentées par les patients à la semaine 24 en fonction de l'utilisation de méthotrexate

| PSUMMIT I | | | | | | |
|---------------------|---|----------------------------|----------------------------|--|----------------------------|----------------------------|
| | <i>Patients recevant du MTX au départ</i> | | | <i>Patients ne recevant pas de MTX au départ</i> | | |
| | Placebo (n = 206) | Ustekinumab | | Placebo (n = 206) | Ustekinumab | |
| | | 45 mg (n = 205) | 90 mg (n = 204) | | 45 mg (n = 205) | 90 mg (n = 204) |
| Patients randomisés | 96 | 99 | 101 | 110 | 106 | 103 |
| ACR 20 | 25 (26 %) | 43 (43 %) | 46 (46 %) | 22 (20 %) | 44 (42 %) | 55 (53 %) |
| ACR 50 | 8 (8 %) | 23 (23 %) | 27 (27 %) | 10 (9 %) | 28 (26 %) | 30 (29 %) |
| ACR 70 | 2 (2 %) | 11 (11 %) | 13 (13 %) | 3 (3 %) | 14 (13 %) | 16 (16 %) |

| PSUMMIT II | | | | | | |
|---------------------|---|----------------------------|----------------------------|--|----------------------------|----------------------------|
| | <i>Patients recevant du MTX au départ</i> | | | <i>Patients ne recevant pas de MTX au départ</i> | | |
| | Placebo (n = 104) | Ustekinumab | | Placebo (n = 104) | Ustekinumab | |
| | | 45 mg (n = 103) | 90 mg (n = 105) | | 45 mg (n = 103) | 90 mg (n = 105) |
| Patients randomisés | 49 | 54 | 52 | 55 | 49 | 53 |
| ACR 20 | 14 (29 %) | 27 (50 %) | 21 (40 %) | 7 (13 %) | 18 (37 %) | 25 (47 %) |
| ACR 50 | 4 (8 %) | 10 (19 %) | 12 (23 %) | 3 (5 %) | 8 (16 %) | 12 (23 %) |
| ACR 70 | 2 (4 %) | 4 (7 %) | 3 (6 %) | 1 (2 %) | 3 (6 %) | 6 (11 %) |

Traitement anti-TNF α antérieur

L'étude PSUMMIT II a permis l'évaluation de 180 patients qui avaient déjà été traités par un ou plusieurs agents anti-TNF α pendant au moins 8 semaines (14 semaines dans le cas de l'infliximab), ou qui avaient manifesté une intolérance confirmée au traitement par anti-TNF α à n'importe quel moment auparavant.

Parmi les patients ayant déjà reçu des agents anti-TNF α , un plus grand pourcentage de patients traités par l'ustekinumab, que ce soit à 45 mg ou à 90 mg, ont obtenu une réponse ACR 20 à la semaine 24 comparativement aux patients sous placebo (37 % et 34 % par rapport à 15 %). Les réponses ACR 20 se sont généralement maintenues jusqu'à la semaine 52.

Enthésite et dactylite

Chez les patients qui présentaient une enthésite ou une dactylite au départ, on a observé, au cours de l'étude PSUMMIT I, une amélioration plus importante des scores relatifs à l'enthésite et à la dactylite dans les groupes traités par l'ustekinumab à 45 mg et à 90 mg que dans le groupe sous placebo. Dans le cas de l'enthésite, l'amélioration médiane observée dans chacun des groupes de traitement était respectivement de 43 % et de 50 %, tandis qu'elle était de 0 % dans le groupe sous placebo. Pour ce qui est de la dactylite,

l'amélioration médiane observée dans chacun des groupes de traitement était respectivement de 75 % et de 71 %, tandis qu'elle était de 0 % dans le groupe sous placebo. Du côté de l'étude PSUMMIT II, et comparativement au groupe sous placebo, on a observé une amélioration plus importante du score relatif à l'enthésite dans les deux groupes de traitement par l'ustekinumab, et une amélioration plus importante du score relatif à la dactylite dans le groupe traité par l'ustekinumab à 90 mg. L'amélioration des scores d'enthésite et de dactylite était toujours présente à la semaine 52 dans les deux études.

Réponse cutanée chez les patients atteints de psoriasis

Dans le cadre des études PSUMMIT I et PSUMMIT II, le pourcentage de patients qui, au départ, présentaient une atteinte psoriasique sur ≥ 3 % de la surface corporelle et qui ont obtenu une amélioration ≥ 75 % à l'évaluation PASI à la semaine 24 était significativement plus élevé dans les groupes traités par l'ustekinumab à 45 mg et à 90 mg que dans le groupe sous placebo (Tableau 31). La proportion de patients ayant obtenu une réponse PASI 75 s'est maintenue jusqu'à la semaine 52 dans les deux études.

Tableau 31 : Nombre de patients ayant obtenu une réponse PASI 75, PASI 90 et PASI 100 à la semaine 24

| | PSUMMIT I | | | PSUMMIT II | | |
|--|----------------------|--------------------------|--------------------|----------------------|--------------------------|--------------------|
| | Placebo (n = 206) | Ustekinumab ^a | | Placebo (n = 104) | Ustekinumab ^a | |
| | | 45 mg (n = 205) | 90 mg (n = 204) | | 45 mg (n = 103) | 90 mg (n = 105) |
| Patients présentant une atteinte psoriasique cutanée sur ≥ 3 % de la surface corporelle au départ | 146 | 145 | 149 | 80 | 80 | 81 |
| PASI 75 | 16 (11 %) | 83 (57 %) | 93 (62 %) | 4 (5 %) | 41 (51 %) | 45 (56 %) |
| PASI 90 | 4 (3 %) | 60 (41 %) | 65 (44 %) | 3 (4 %) | 24 (30 %) | 36 (44 %) |
| PASI 100 | 2 (1 %) | 29 (20 %) | 41 (28 %) | 1 (1 %) | 13 (16 %) | 17 (21 %) |

^a $p < 0,001$ pour la comparaison de la dose de 45 mg ou de 90 mg au placebo

De plus, dans chacun des groupes de poids (≤ 100 kg et > 100 kg), les réponses PASI 75, 90 et 100 étaient systématiquement plus élevées dans les groupes traités par l'ustekinumab à 45 mg et à 90 mg que dans le groupe sous placebo. Lors des deux études, le pourcentage de patients ayant obtenu une réponse PASI 75 à la semaine 24 était systématiquement plus élevé dans les groupes traités par l'ustekinumab à 45 mg et à 90 mg que dans le groupe sous placebo, et ce, indépendamment de l'utilisation concomitante de MTX. Les réponses PASI 75 se sont maintenues jusqu'à la semaine 52.

Réponse radiographique

Les dommages structuraux dans les mains et les pieds ont été évalués par des lecteurs qui ne connaissaient pas le groupe de traitement ni l'ordre des visites, et étaient exprimés par la variation par rapport aux valeurs de départ du score van der Heijde-Sharp (vdH-S) total, modifié pour le rhumatisme psoriasique par l'ajout des articulations interphalangiennes distales (IPD) de la main. Un critère d'évaluation secondaire majeur prédéfini a été analysé selon une analyse intégrée combinant les données de 927 sujets des études PSUMMIT I et PSUMMIT II. À la semaine 24, selon cette analyse intégrée, les patients traités par l'ustekinumab à 45 mg (n = 308, variation moyenne du score vdH-S total = 0,40) ou à 90 mg (n = 309, variation moyenne = 0,39) ont présenté une progression significativement moins marquée des dommages structuraux, comparativement au placebo (n = 310, variation moyenne = 0,97), $p < 0,05$ et $p < 0,001$ dans les groupes 45 mg et 90 mg, respectivement. Cet effet a été démontré sans égard à l'emploi concomitant de MTX et s'est maintenu jusqu'à la semaine 52.

Des résultats semblables ont été constatés dans l'étude PSUMMIT I chez les patients traités par l'ustekinumab à 45 mg (n = 205, variation moyenne = 0,28) ou à 90 mg (n = 204, variation moyenne = 0,17), comparativement au placebo (n = 206, variation moyenne = 1,20). Dans le cadre de l'étude PSUMMIT II, la variation moyenne était de 0,66 dans le groupe 45 mg (n = 103), de 0,81 dans le groupe 90 mg (n = 105) et de 0,51 dans le groupe placebo (n = 104).

Fonction physique et qualité de vie liée à la santé

Au cours des études PSUMMIT I et PSUMMIT II, la fonction physique et la qualité de vie liée à la santé ont été évaluées à l'aide de l'indice d'incapacité du questionnaire d'évaluation de la santé (HAQ-DI) et du questionnaire SF-36 sur l'état de santé.

Les patients traités par l'ustekinumab à 45 mg et à 90 mg ont présenté une amélioration significative de leur fonction physique, telle qu'évaluée par le score HAQ-DI à la semaine 24, par rapport aux patients sous placebo, et ce, autant lors de l'étude PSUMMIT I que de l'étude PSUMMIT II. Le pourcentage de patients qui, par rapport au début de l'étude, ont obtenu une amélioration significative sur le plan clinique de leur score HAQ-DI (amélioration $\geq 0,3$) à la semaine 24 était aussi nettement plus élevé dans les groupes traités par l'ustekinumab que dans le groupe sous placebo. Cette amélioration était présente dès la première évaluation (semaine 4), a atteint son maximum à la semaine 12 et s'est maintenue jusqu'à la semaine 24. Lors des deux études, l'amélioration du score HAQ-DI à la semaine 24 était systématiquement plus importante dans les groupes traités par l'ustekinumab à 45 mg et à 90 mg que dans le groupe sous placebo, et ce, indépendamment de l'utilisation concomitante de MTX. L'amélioration par rapport aux valeurs de départ du score HAQ-DI était toujours présente à la semaine 52 (Tableau 32).

Tableau 32 : Amélioration de la fonction physique telle que mesurée par l'HAQ-DI à la semaine 24

| | PSUMMIT I | | | PSUMMIT II | | |
|--|----------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|----------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|
| | Placebo (n = 206) | Ustekinumab 45 mg (n = 205) | Ustekinumab 90 mg (n = 204) | Placebo (n = 104) | Ustekinumab 45 mg (n = 103) | Ustekinumab 90 mg (n = 105) |
| Score HAQ-DI initial | | | | | | |
| n | 204 | 205 | 204 | 104 | 103 | 104 |
| Moyenne (É.-T.) | 1,24 (0,647) | 1,22 (0,610) | 1,22 (0,634) | 1,25 (0,723) | 1,34 (0,704) | 1,29 (0,666) |
| Médiane | 1,25 | 1,25 | 1,25 | 1,25 | 1,38 | 1,25 |
| Amélioration du score HAQ-DI | | | | | | |
| n ^c | 206 | 205 | 204 | 104 | 103 | 105 |
| Moyenne (É.-T.) | 0,10 (0,390) | 0,31 (0,521) | 0,40 (0,514) | 0,03 (0,380) | 0,21 (0,461) | 0,22 (0,436) |
| Médiane | 0,00 | 0,25 ^a | 0,25 ^a | 0,00 | 0,13 ^b | 0,25 ^a |
| Sujets ayant obtenu une réponse selon le score HAQ-DI* | 58 (28 %) | 98 (48 %) ^a | 97 (48 %) ^a | 17 (16 %) | 35 (34 %) ^b | 40 (38 %) ^a |

^a $p < 0,001$

^b $p < 0,01$

^c Inclut tous les sujets randomisés

* Obtention d'une amélioration $\geq 0,3$ par rapport à la valeur initiale

Dans l'étude PSUMMIT I, sur les 205 sujets randomisés au groupe ustekinumab à 45 mg, 153 ont continué à prendre la même dose et étaient disponibles pour l'évaluation à la semaine 52. Parmi ces derniers, 83 (54,2 %) ont obtenu une réponse HAQ-DI. Sur les 204 sujets randomisés au groupe ustekinumab à 90 mg, 185 étaient disponibles pour

l'évaluation à la semaine 52. Parmi ces derniers, 102 (55,1 %) ont obtenu une réponse HAQ-DI.

Dans l'étude PSUMMIT II, sur les 103 sujets randomisés au groupe ustekinumab à 45 mg, 68 ont continué à prendre la même dose et étaient disponibles pour l'évaluation à la semaine 52. Parmi ces derniers, 29 (42,6 %) ont obtenu une réponse HAQ-DI. Sur les 105 sujets randomisés au groupe ustekinumab à 90 mg, 83 étaient disponibles pour l'évaluation à la semaine 52. Parmi ces derniers, 44 (53 %) ont obtenu une réponse HAQ-DI.

Dans le cadre des deux études, PSUMMIT I et PSUMMIT II, la variation dans les scores du sommaire de la composante physique (SCP) du questionnaire SF-36 à la semaine 24 par rapport au début de l'étude était significativement plus élevée dans les groupes traités par l'ustekinumab à 45 mg et à 90 mg que dans le groupe sous placebo. Toujours dans le cadre des deux études, la variation dans les scores du sommaire de la composante mentale (SCM) du questionnaire SF-36 à la semaine 24, par rapport au début de l'étude, était plus élevée dans les deux groupes traités par l'ustekinumab que dans le groupe sous placebo. Dans les deux études, la variation par rapport aux valeurs de départ des scores des SCP et SCM du SF-36 était toujours présente à la semaine 52.

L'indice DLQI (*Dermatology Life Quality Index*) a été évalué en comparant les scores DLQI à ceux du départ chez les patients qui présentaient une atteinte sur ≥ 3 % de la surface corporelle au début de l'étude. Au cours des deux études, et comparativement au groupe sous placebo, on a observé une amélioration plus importante des scores DLQI à la semaine 24 par rapport au début de l'étude dans les deux groupes traités par l'ustekinumab (à 45 mg et à 90 mg) et cette amélioration était toujours présente à la semaine 52.

Lors de l'étude PSUMMIT II, l'amélioration des scores FACIT-F (*Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue*) observée à la semaine 24 par rapport au début de l'étude était plus importante dans les groupes traités par l'ustekinumab à 45 mg et à 90 mg que dans le groupe sous placebo. De même, le pourcentage de patients qui présentaient une atténuation cliniquement significative de la fatigue par rapport au départ (amélioration de 4 points au score FACIT-F) était plus élevé dans les deux groupes de traitement par l'ustekinumab que dans le groupe sous placebo. La variation par rapport aux valeurs de départ des scores FACIT-F était toujours présente à la semaine 52.

Maladie de Crohn

L'innocuité et l'efficacité de l'ustekinumab ont été évaluées dans le cadre de trois essais cliniques randomisés, à double insu et contrôlés par placebo menés auprès de patients adultes atteints de maladie de Crohn modérément à sévèrement active (score de 220 à 450 à l'indice CDAI [*Crohn's Disease Activity Index*] [indice d'activité de la maladie de Crohn]). Le programme de développement clinique consistait en deux études sur le traitement d'induction i.v. de 8 semaines (UNITI-1 et UNITI-2) suivies d'une étude sur le traitement d'entretien par voie sous-cutanée avec plan de retrait à répartition aléatoire administré pendant 44 semaines (IM-UNITI), représentant 52 semaines de traitement ([Tableau 33](#)).

Tableau 33 : Résumé des essais cliniques contrôlés étayant l'innocuité et l'efficacité chez les patients atteints de maladie de Crohn

| N° d'étude | Méthodologie de l'étude | Posologie, voie d'administration et durée | Nombre de sujets (n) | Âge moyen (Tranche) | Sexe |
|---|---|--|----------------------|---------------------|----------------------------|
| UNITI-1 (Induction) | Multicentrique, à double insu, randomisée, contrôlée par placebo | Administration i.v. à la semaine 0 | 741 | 36,0 (18 à 71) | H : 317, 43 F : 424, 57 |
| | | Placebo | 247 | | |
| | | Ustekinumab I.V. à 130 mg | 245 | | |
| | | Ustekinumab I.V. à ~6 mg/kg ^a | 249 | | |
| UNITI-2 (Induction) | Multicentrique, à double insu, randomisée, contrôlée par placebo | Administration i.v. à la semaine 0 | 628 | 37,0 (18 à 77) | H : 293, 47 F : 335, 53 |
| | | Placebo | 210 | | |
| | | Ustekinumab I.V. à 130 mg | 209 | | |
| | | Ustekinumab I.V. à ~6 mg/kg ^a | 209 | | |
| IM-UNITI (Entretien) | Multicentrique, à double insu, contrôlée par placebo, avec plan de retrait à répartition aléatoire. | Administration s.c. à la semaine 0 ^b , puis toutes les 8 ou 12 semaines pendant 44 semaines | 397 | 36,0 (18 à 75) | H : 173, 44 F : 224, 56 |
| | | Placebo | 133 | | |
| | | Ustekinumab à 90 mg toutes les 8 semaines | 132 | | |
| | | Ustekinumab à 90 mg toutes les 12 semaines | 132 | | |
| ^a Dose établie selon les catégories de poids équivalant à environ 6 mg/kg (voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). ^b 8 semaines après l'administration de la dose intraveineuse d'ustekinumab I.V. | | | | | |

Études sur le traitement d'induction : UNITI-1 et UNITI-2

Les études UNITI-1 et UNITI-2 totalisaient 1 409 (UNITI-1, N = 769; UNITI-2, N = 640) patients. Parmi ces patients, 1 368 (UNITI-1, n = 741; UNITI-2, n = 627) sont inclus dans l'analyse finale de l'efficacité. Dans les deux études, les patients pouvaient recevoir en concomitance par voie orale des composés de 5-AAS, des agents immunomodulateurs, des corticostéroïdes et/ou des antibiotiques. Les patients ont été randomisés pour recevoir une seule dose i.v. soit de 130 mg d'ustekinumab I.V., soit d'une dose établie par catégories de poids d'environ 6 mg/kg d'ustekinumab I.V. ([Tableau 1](#)) soit d'un placebo à la semaine 0.

Le paramètre d'évaluation principal des études UNITI-1 et UNITI-2 était la réponse clinique définie comme la réduction ≥ 100 points du score CDAI ou un score CDAI < 150 (pour les sujets dont le score CDAI initial était de ≥ 220 à ≤ 248) à la semaine 6. Les paramètres d'évaluation secondaires comprenaient la rémission clinique (score CDAI < 150 points) à la semaine 8, la réponse clinique à la semaine 8, une réponse de 70 points à la semaine 3 et une réponse de 70 points à la semaine 6. Les données d'efficacité ont été recueillies et analysées jusqu'à la semaine 8 dans les deux études.

Dans l'étude UNITI-1, un traitement antérieur par un agent anti-TNF α avait échoué ou les patients ne toléraient pas ces agents. Au départ, le score CDAI médian (minimum, maximum) était de 317 (198, 515), environ 46 % (n = 340) des patients recevaient des corticostéroïdes (y compris le budésonide) et 31,4 % des patients recevaient des agents immunomodulateurs.

Chez environ 48 % des patients, un traitement antérieur par un anti-TNF α avait échoué, et chez 52 %, 2 ou 3 traitements antérieurs par un anti-TNF α avaient échoué (40,8 % et 10,4 %, respectivement). Dans cette étude, 29,1 % des patients ont présenté une réponse initiale inadéquate (non-répondeurs primaires), 69,4 % ont répondu, mais la réponse a été perdue ultérieurement (non-répondeurs secondaires) et 36,4 % étaient intolérants aux traitements par un anti-TNF α .

Les patients de l'étude UNITI-2 avaient connu un échec avec au moins un traitement classique (corticostéroïdes ou agents immunomodulateurs), et soit n'avaient jamais reçu de traitement par un anti-TNF α (68,6 %), soit avaient déjà reçu un traitement par un anti-TNF α sans que celui-ci échoue (31,4 %). Au départ, le score CDAI médian (minimum, maximum) était de 292,5 (198, 608), environ 40 % des patients recevaient des corticostéroïdes (y compris le budésonide) et 35 % recevaient des agents immunomodulateurs.

Étude sur le traitement d'entretien : IM-UNITI

L'étude sur le traitement d'entretien (IM-UNITI) a évalué 388 patients qui avaient obtenu une réponse clinique (baisse \geq 100 points au score CDAI ou score CDAI $<$ 150 [patients qui avaient un score CDAI initial de \geq 220 à \leq 248]) à la semaine 8 du traitement d'induction par l'ustekinumab I.V. dans les études UNITI-1 ou UNITI-2 sur 397 patients randomisés dans l'étude. De ceux-là, environ 60 % des patients étaient en rémission lorsqu'ils sont entrés dans l'étude sur le traitement d'entretien. Les patients ont été randomisés pour recevoir un schéma d'entretien par voie sous-cutanée soit d'ustekinumab à 90 mg toutes les 8 semaines, soit d'ustekinumab à 90 mg toutes les 12 semaines soit d'un placebo pendant 44 semaines additionnelles. Les patients qui avaient complété l'étude sur le traitement d'entretien jusqu'à la semaine 44 pouvaient continuer le traitement jusqu'à la semaine 272. Une analyse sur l'efficacité a été faite à la semaine 92 de l'étude de prolongation.

Des doses concomitantes par voie orale de composés de 5-AAS, d'agents immunomodulateurs, de corticostéroïdes et d'antibiotiques étaient permises. Au départ, 45,6 % des patients recevaient des corticostéroïdes, et 35 % des patients recevaient des immunomodulateurs. La dose des corticostéroïdes a été réduite graduellement au début de l'essai sur le traitement d'entretien et durant l'essai chez les patients obtenant une réponse clinique. Le paramètre d'évaluation principal était la rémission clinique (score CDAI $<$ 150) à la semaine 44 du traitement d'entretien. Les paramètres d'évaluation secondaires évalués à la semaine 44 du traitement d'entretien comprenaient la réponse clinique, la rémission clinique parmi les patients sous ustekinumab en rémission clinique après le traitement d'induction, la rémission sans corticostéroïdes et la rémission clinique dans le sous-groupe de patients réfractaires ou intolérants au traitement par un anti-TNF α . Les autres paramètres d'évaluation et analyses prévues comprenaient l'évaluation des marqueurs de l'inflammation, tels que les concentrations de la protéine C-réactive et de la calprotectine fécale, la réponse fistulaire et les résultats rapportés par les patients.

Résultats des études

Induction de la réponse et rémission

Dans ces études sur le traitement d'induction, l'efficacité était supérieure et plus soutenue dans le groupe qui recevait la dose ajustée par paliers, comparativement au groupe qui recevait la dose de 130 mg. La dose ajustée par paliers est donc la dose d'induction i.v. recommandée. Tant dans l'étude UNITI-1 que dans l'étude UNITI-2, une proportion significativement supérieure de patients présentait une réponse clinique à la semaine 6 et une rémission à la semaine 8 dans le groupe traité par l'ustekinumab I.V. comparativement aux patients sous placebo ([Tableau 34](#), [Figure 3](#)). La réponse et la rémission cliniques ont été observées dès la semaine 3 chez les patients traités par l'ustekinumab I.V. et ont continué à s'améliorer jusqu'à la semaine 8 ([Figure 3](#)).

Tableau 34 : Induction de la réponse et de la rémission cliniques dans les études UNITI-1* et UNITI 2**

| | UNITI-1 | | | UNITI-2 | | |
|--|--------------------|--------------------------------|---|--------------------|--------------------------------|---|
| | Placebo n = 247 | Ustekinumab I.V. n = 249 | Différence entre les traitements, IC à 95 % et valeur p | Placebo n = 209 | Ustekinumab I.V. n = 209 | Différence entre les traitements, IC à 95 % et valeur p |
| Réponse clinique, semaine 6 ^c | 53 (21,5 %) | 84 (33,7 %) | 12 % (4 à 20 %) p = 0,003 ^{ab} | 60 (28,7 %) | 116 (55,5 %) | 27 % (18 à 36 %) p < 0,001 ^{ab} |
| Rémission clinique, semaine 8 ^c | 18 (7,3 %) | 52 (20,9 %) | 14 % (8 à 20 %) p < 0,001 ^{ab} | 41 (19,6 %) | 84 (40,2 %) | 21 % (12 à 29 %) p < 0,001 ^{ab} |
| Réponse clinique, semaine 8 ^c | 50 (20,2 %) | 94 (37,8 %) | 18 % (10 à 25 %) p < 0,001 ^{ab} | 67 (32,1 %) | 121 (57,9 %) | 26 % (17 à 35 %) p < 0,001 ^{ab} |
| Réponse de 70 points, semaine 6 ^c | 75 (30,4 %) | 109 (43,8 %) | 13 % (5 à 22 %) p = 0,002 ^{ab} | 81 (38,8 %) | 135 (64,6 %) | 19 % (10 à 28 %) p < 0,001 ^{ab} |
| Réponse de 70 points, semaine 3 ^c | 67 (27,1 %) | 101 (40,6 %) | 13 % (5 à 22 %) p < 0,001 ^{ab} | 66 (31,6 %) | 106 (50,7 %) | 26 % (17 à 35 %) p < 0,001 ^{ab} |

La rémission clinique est définie comme un score CDAI < 150; la réponse clinique est définie comme une baisse d'au moins 100 points du score CDAI ou la rémission clinique (pour les sujets qui avaient un score CDAI initial de ≥ 220 à ≤ 248).

La réponse de 70 points est définie comme la baisse d'au moins 70 points du score CDAI.

* Patients qui ont connu un échec ou étaient intolérants aux agents anti-TNFα

** Patients qui ont connu un échec ou étaient intolérants aux corticostéroïdes ou aux immunomodulateurs. Les patients avaient pu recevoir auparavant un traitement par un anti-TNFα, sans échec de celui-ci, ou n'avaient jamais été traités par un agent anti-TNFα.

^a D'après un test du chi carré de Cochran-Mantel-Haenszel, stratifié par région d'étude (Asie, Europe orientale ou Reste du monde), par score CDAI (≤ 300 ou > 300) et par réponse initiale au traitement par un antagoniste du TNF (oui ou non; CRD3001 seulement).

^b Pour que le taux global d'erreur de type I au seuil de signification de 0,05 soit contrôlé, les paramètres d'évaluation ont été analysés dans l'ordre hiérarchique présenté dans ce tableau.

^c Les sujets qui avaient subi une intervention chirurgicale non permise liée à la maladie de Crohn, qui avaient eu des changements non permis de médicament concomitants ou pour qui le statut de réponse ou de rémission ne pouvait être déterminé en raison de l'insuffisance de données ont été considérés comme n'obtenant pas de réponse ou n'étant pas en rémission.

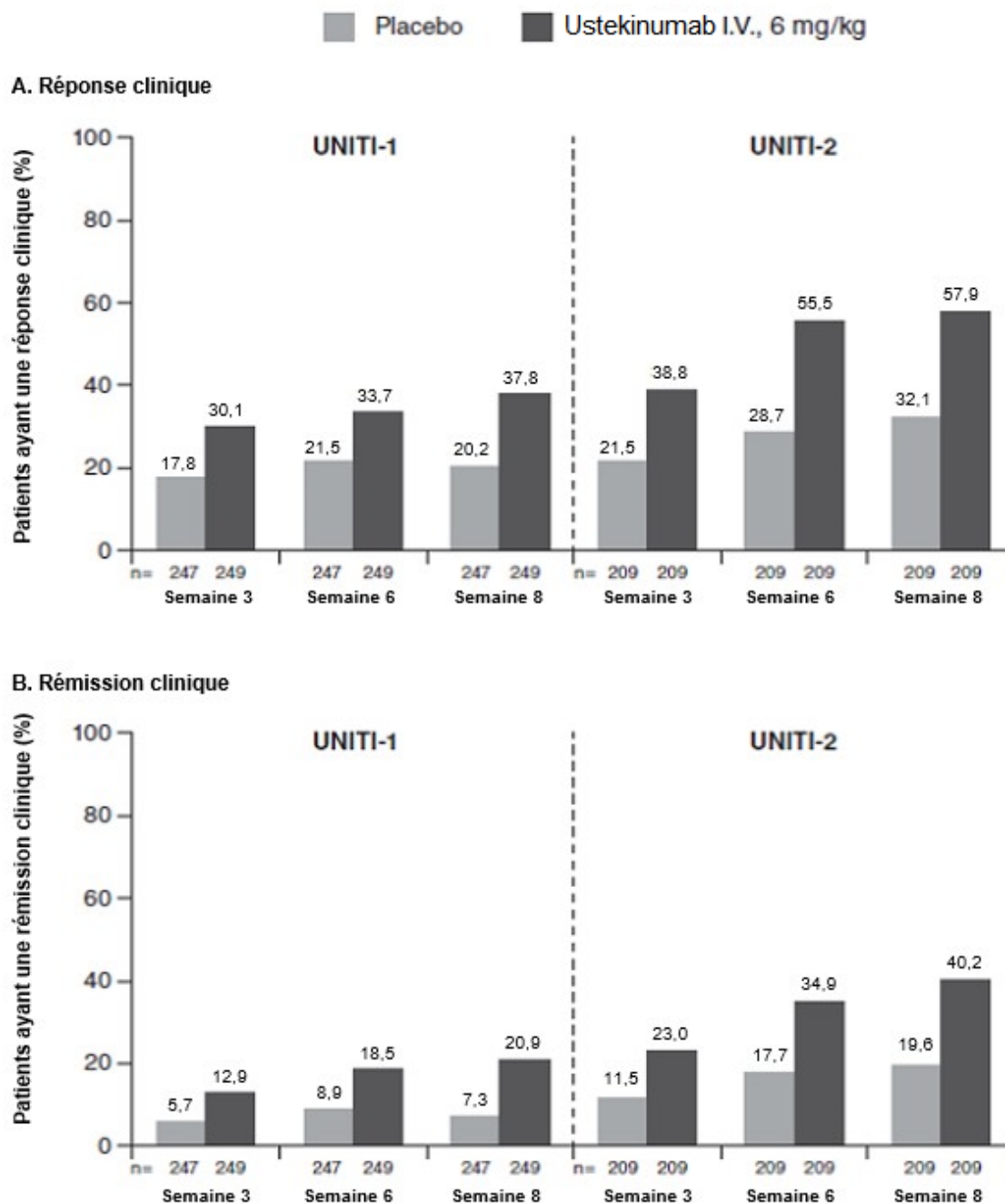


Figure 3 : Proportion de patients sous ustekinumab I.V. ayant atteint la réponse (A) et la rémission (B) cliniques jusqu'à la semaine 8 dans les études UNITI-1 et UNITI-2

Groupe n'ayant jamais reçu d'anti-TNF α

L'étude UNITI-2 a évalué 246 patients (69 % de la population d'UNITI-2) qui avaient eu une réponse insatisfaisante, une perte de réponse ou une intolérance au traitement classique, mais qui n'avaient jamais été exposés à des agents anti-TNF α . Dans ce sous-groupe de patients,

56,3 % des patients traités par l'ustekinumab I.V. et 32,6 % des patients sous placebo ont présenté une réponse clinique à la semaine 6.

Maintien de la réponse et de la rémission

Dans l'étude IM-UNITI, une proportion significativement supérieure de patients des groupes traités par l'ustekinumab avait maintenu la rémission et la réponse cliniques, comparativement aux patients du groupe placebo à la semaine 44 de l'étude sur le traitement d'entretien (Tableau 35).

Tableau 35 : Maintien de la réponse et de la rémission cliniques dans l'étude IM-UNITI (semaine 44; 52 semaines après l'instauration de la dose d'induction)

| | Placebo* n = 131† | Ustekinumab à 90 mg toutes les 12 semaines n = 129† | Différence entre les traitements, IC à 95 % et valeur p | Ustekinumab à 90 mg toutes les 8 semaines n = 128† | Différence entre les traitements, IC à 95 % et valeur p |
|--|--------------------------|--|---|---|---|
| Rémission clinique ^c n (%) | 47 (35,9 %) | 63 (48,8 %) | 13 % (1 % à 25 %) p = 0,040 ^{ab} | 68 (53,1 %) | 17 % (5 % à 29 %) p = 0,005 ^{ab} |
| Réponse clinique ^c n (%) | 58 (44,4 %) | 75 (58,1 %) | 14 % (2 % à 26 %) p = 0,033 ^{ab} | 76 (59,4 %) | 15 % (3 % à 27 %) p = 0,018 ^{ab} |
| Rémission clinique chez les patients en rémission au début du traitement d'entretien ^c n/N (%) | 36/79 (45,6 %) | 44/78 (56,4 %) | 10,8 % (-5 % à 26 %) p = 0,189 ^{abd} | 52/78 (66,7 %) | 21 % (6 % à 36 %) p = 0,007 ^{ab} |

La rémission clinique est définie comme un score CDAI < 150; la réponse clinique est définie comme une baisse d'au moins 100 points du score CDAI, ou la rémission clinique (pour les sujets qui avaient un score CDAI initial de ≥ 220 à ≤ 248).

* Le groupe sous placebo comptait des patients qui avaient répondu à l'ustekinumab et avaient été randomisés pour recevoir un placebo au début du traitement d'entretien.

† Patients qui avaient obtenu une réponse clinique à l'ustekinumab I.V. au début du traitement d'entretien.

a D'après un test du chi carré de Cochran-Mantel-Haenszel, stratifié par statut de rémission clinique à la semaine 0 (oui ou non), la dose d'induction d'ustekinumab I.V. (130 mg ou dose ajustée par paliers d'environ 6 mg/kg d'ustekinumab) et l'étude d'induction (UNITI-1 ou UNITI-2).

b Pour que le taux global d'erreur de type I au seuil de signification de 0,05 soit contrôlé, les paramètres d'évaluation ont été analysés dans l'ordre hiérarchique présenté dans ce tableau pour l'administration toutes les 8 semaines, puis dans le même ordre hiérarchique pour l'administration toutes les 12 semaines.

c Les sujets qui avaient subi une intervention chirurgicale non permise liée à la maladie de Crohn, qui avaient eu une perte de réponse, qui avaient eu des changements non permis de médicaments concomitants, qui avaient arrêté l'agent à l'étude en raison d'un manque d'efficacité ou d'un événement indésirable attribué à une aggravation de la maladie de Crohn ou pour qui le statut de réponse ou de rémission ne pouvait être déterminé en raison de l'insuffisance de données ont été considérés comme n'obtenant pas de réponse ou n'étant pas en rémission.

d La valeur p n'est pas significative au niveau de signification de 0,05.

Les patients qui n'avaient pas obtenu une réponse clinique 8 semaines après le traitement

d'induction par l'ustekinumab I.V. n'ont pas été inclus dans l'analyse principale de l'efficacité pour IM- UNITI; toutefois, ces patients étaient admissibles pour recevoir une injection sous-cutanée d'ustekinumab à 90 mg lors de leur admission à l'étude IM-UNITI. Parmi ces patients, 236/467 (50,5 %) ont obtenu une réponse clinique 8 semaines plus tard et ont été suivis pendant la durée de l'étude.

Dans l'étude IM-UNITI, les patients qui n'ont pas maintenu la réponse à l'ustekinumab lors du traitement administré toutes les 12 semaines ont pu accroître la fréquence posologique et recevoir l'ustekinumab toutes les 8 semaines. Chez ces patients (n = 29), 55 % et 41 % ont respectivement obtenu une réponse clinique et une rémission clinique 16 semaines après l'ajustement de la fréquence posologique.

Parmi les patients randomisés présentant une rémission clinique à la semaine 44 et qui sont entrés dans la phase de prolongation à long terme, 57 patients sur 69 (83 %) et 52 patients sur 65 (80 %) ayant reçu l'ustekinumab toutes les 8 et 12 semaines respectivement étaient en rémission clinique à la semaine 92. Parmi les patients randomisés qui présentaient une réponse clinique à la semaine 44 et qui sont entrés dans la phase de prolongation à long terme, 64 patients sur 78 (82 %) et 69 patients sur 82 (84 %) ayant reçu l'ustekinumab toutes les 8 et 12 semaines respectivement présentaient une réponse clinique à la semaine 92.

Emploi de corticostéroïdes durant le traitement d'entretien

À la semaine 44, 47 % et 43 % des patients ayant reçu l'ustekinumab toutes les 8 semaines et toutes les 12 semaines, respectivement, ne prenaient pas de corticostéroïdes et présentaient une rémission clinique comparativement à 30 % des patients du groupe placebo. Dans le sous-groupe de patients qui recevaient des corticostéroïdes au départ, 30 % des sujets traités par l'ustekinumab ne prenaient plus de corticostéroïdes et présentaient une rémission clinique à la semaine 44, comparativement à 15 % dans le groupe placebo.

Évaluation endoscopique de la muqueuse intestinale

La maladie de la muqueuse intestinale (iléon et côlon) a été évaluée dans une sous-étude chez 252 patients dont la maladie présentait une activité endoscopique au départ. À la semaine 8, après une seule dose d'induction i.v., la réduction du score à l'échelle SES-CD (*Simplified Endoscopic Activity Score for Crohn's Disease* [échelle simplifiée de l'activité endoscopique de la maladie de Crohn]) était de -3,0 chez les patients traités par l'ustekinumab I.V. (n = 83) et de -0,7 chez les patients sous placebo (n = 97).

Autres paramètres liés à la santé

La qualité de vie liée à la santé a été évaluée à l'aide de l'outil spécifique de la maladie, le Questionnaire sur la maladie intestinale inflammatoire (IBDQ). Au cours de UNITI-1, la variation médiane du score IBDQ à la semaine 8 par rapport à la valeur initiale était de 20 dans le groupe traité par l'ustekinumab I.V. comparée à 7 dans le groupe placebo. Les variations correspondantes au cours de UNITI-2 étaient de 29 dans le groupe traité par l'ustekinumab I.V. comparativement à 9 dans le groupe placebo. À la semaine 44, la variation médiane du score IBDQ par rapport à la semaine 0 de cette étude d'entretien était de -2,5 dans le groupe ustekinumab toutes les 12 semaines et de -2,0 dans le groupe ustekinumab toutes les 8 semaines, comparativement à -14,5 dans le groupe placebo.

Colite ulcéreuse

L'innocuité et l'efficacité de l'ustekinumab ont été évaluées dans le cadre de deux essais cliniques randomisés, à double insu et contrôlés par placebo menés auprès de patients adultes atteints de colite ulcéreuse modérément à sévèrement active qui avaient présenté une réponse insatisfaisante ou une intolérance à un médicament biologique (p. ex. inhibiteurs du TNF α et/ou

védolizumab) ou à un traitement classique. Une étude sur le traitement d'induction par voie i.v. de 8 semaines (UNIFI-I) a été suivie d'une étude sur le traitement d'entretien par voie sous-cutanée avec plan de retrait à répartition aléatoire administré pendant 44 semaines (UNIFI-M), représentant 52 semaines de traitement ([Tableau 36](#)).

L'évaluation de la maladie était basée sur le score Mayo; ce score va de 0 à 12 et comporte quatre sous-scores qui ont chacun été notés de 0 (normal) à 3 (le plus sévère) : fréquence des selles, rectorragie, résultats de l'endoscopie et évaluation globale du médecin. La colite ulcéreuse modérément à sévèrement active était définie au départ (semaine 0) selon un score Mayo de 6 à 12, incluant un sous-score endoscopique Mayo ≥ 2 . Le sous-score endoscopique était évalué par l'investigateur (c'est-à-dire un endoscopiste local) pendant la procédure d'endoscopie et par une relecture centralisée d'une vidéo de l'endoscopie. Les patients ont été autorisés à recevoir en concomitance des aminosalicyles, des immunomodulateurs et/ou des corticostéroïdes et 90 % des patients ont continué à recevoir au moins un de ces médicaments.

Tableau 36 : Résumé des essais cliniques contrôlés étayant l'innocuité et l'efficacité chez les patients atteints de colite ulcéreuse

| N° d'étude | Méthodologie de l'étude | Posologie, voie d'administration et durée | Nombre de sujets (n) | Âge moyen (Tranche) | Sexe |
|---|--|---|----------------------|---------------------|----------------------------|
| UNIFI-I (Induction) | Multicentrique, à double insu, randomisée, contrôlée par placebo | Administration i.v. à la semaine 0 | 961 | 41 (de 18 à 84) | H : 582, 61 F : 379, 39 |
| | | Placebo | 319 | | |
| | | Ustekinumab I.V. à 130 mg | 320 | | |
| | | Ustekinumab I.V. à ~ 6 | 322 | | |
| UNIFI-M (Entretien) | Multicentrique, à double insu, contrôlée par placebo, avec plan de retrait à répartition aléatoire | Administration SC à la sem. 0 ^b , puis toutes les 8 ou 12 sem. pendant 44 semaines | 523 | 40 (de 18 à 84) | H : 297, 57 F : 226, 43 |
| | | Placebo | 175 | | |
| | | Ustekinumab à 90 mg toutes les 8 sem. | 176 | | |
| | | Ustekinumab à 90 mg toutes les 12 sem. | 172 | | |
| ^a Dose établie selon les catégories de poids équivalant à environ 6 mg/kg (voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). ^b 8 semaines après l'administration intraveineuse de la dose d'ustekinumab I.V. | | | | | |

Étude sur le traitement d'induction : UNIFI-I

Dans le cadre de l'étude sur le traitement d'induction (UNIFI-I), 961 patients ont été randomisés pour recevoir une seule dose intraveineuse de 130 mg d'ustekinumab I.V., ou une dose établie par catégories de poids d'environ 6 mg/kg d'ustekinumab I.V. ([Tableau 1](#)) ou un placebo à la semaine 0. La randomisation a été stratifiée selon la présence ou non d'un échec biologique (oui/non) et la région (Europe de l'Est, Asie ou reste du monde).

Le principal critère d'évaluation était la rémission clinique (définie comme un score Mayo ≤ 2 points et aucun des sous-scores individuels > 1) à la semaine 8. Les critères d'évaluation secondaires étaient les suivants : réponse clinique (diminution ≥ 3 points et diminution de 30 % du score Mayo, accompagnées d'une diminution ≥ 1 point du sous-score de rectorragie par rapport aux valeurs initiales ou d'un sous-score de rectorragie de 0 ou 1); amélioration de l'apparence de la muqueuse à l'examen endoscopique (sous-score endoscopique Mayo de 0 ou et guérison histo-endoscopique de

la muqueuse (définie comme une amélioration de l'apparence de la muqueuse à l'examen endoscopique s'accompagnant d'une guérison des tissus du côlon à l'examen histologique [infiltration des neutrophiles dans < 5 % des cryptes, sans destruction des cryptes et sans érosion, ulcération, ni tissu de granulation]).

Les patients admis à l'étude UNIFI-I devaient avoir connu un échec à un traitement classique (corticostéroïdes ou immunomodulateurs) ou à au moins 1 médicament biologique (un inhibiteur du TNF α et/ou un antagoniste de l'intégrine). Dans l'ensemble de la population de l'étude, 49 % des patients avaient connu l'échec à un traitement classique, mais pas à un traitement biologique (parmi eux, 94 % n'avaient jamais reçu de médicament biologique) et 51 % des patients avaient connu un échec ou étaient intolérants à un médicament biologique. Environ 50 % des patients n'avaient pas répondu à au moins 1 traitement antérieur par un inhibiteur du TNF α (parmi lesquels 48 % étaient des non-répondeurs primaires) et 17 % avaient connu un échec aux traitements par un inhibiteur du TNF α et par un antagoniste de l'intégrine. Au début du traitement d'induction et pendant toute l'étude, environ 52 % des patients recevaient un corticostéroïde par voie orale, 28 %, des immunomodulateurs (AZA, 6-MP ou MTX) et 69 %, des aminosalicyles.

Dans l'étude UNIFI-I, une proportion significativement plus élevée de patients ont obtenu une rémission clinique et une réponse clinique au traitement et ont présenté une amélioration de l'apparence de la muqueuse à l'examen endoscopique et une guérison histo-endoscopique de la muqueuse dans le groupe traité par l'ustekinumab I.V. (à la dose recommandée d'environ 6 mg/kg) comparativement au placebo à la semaine 8 (Tableau 37).

Tableau 37 : Résultats des critères d'efficacité de l'étude UNIFI I à la semaine 8*

| | Placebo n = 319 | Ustekinumab I.V. ~ 6 mg/kg n = 322 | Différence entre les traitements (IC à 97,5 %) |
|---|--------------------|---|--|
| Rémission clinique** | 17 (5,3 %) | 50 (15,5 %) | 10,2 (5,0 à 15,5) ^a |
| Patients n'ayant jamais reçu de médicament biologique [†] | 15/151 (9,9 %) | 27/147 (18,4 %) | |
| Patients ayant connu un échec à un médicament biologique | 2/161 (1,2 %) | 21/166 (12,7 %) | |
| Amélioration de l'apparence de la muqueuse à l'examen endoscopique [‡] | 44 (13,8 %) | 87 (27,0 %) | 13,3 (6,4 à 20,1) ^a |
| Patients n'ayant jamais reçu de médicament biologique [†] | 32/151 (21,2 %) | 49/147 (33,3 %) | |
| Patients ayant connu un échec à un médicament biologique | 11/161 (6,8 %) | 35/166 (21,1 %) | |
| Réponse clinique [§] | 100 (31,3 %) | 199 (61,8 %) | 30,5 (22,2 à 38,8) ^a |
| Patients n'ayant jamais reçu de médicament biologique [†] | 54/151 (35,8 %) | 98/147 (66,7 %) | |
| Patients ayant connu un échec à un médicament biologique | 44/161 (27,3 %) | 95/166 (57,2 %) | |
| Guérison histo-endoscopique de la muqueuse [†] | 28 (8,8 %) | 58 (18,0 %) | 9,3 (3,4 à 15,2) ^a |
| Patients n'ayant jamais reçu de médicament biologique [†] | 21/151 (13,9 %) | 33/147 (22,4 %) | |
| Patients ayant connu un échec à un médicament biologique | 6/161 (3,7 %) | 22/166 (13,3 %) | |

* Les sujets qui avaient des données insuffisantes ou un changement non autorisé dans leur traitement médicamenteux concomitant contre la CU ou qui étaient porteurs d'une stomie ou avaient fait l'objet d'une colectomie avant la visite de la semaine 8 ont été considérés comme n'ayant pas atteint les critères d'évaluation respectifs.

‡ Sept autres patients sous placebo et 9 autres patients sous ustekinumab (~ 6 mg/kg) avaient été exposés à des médicaments biologiques, sans toutefois avoir connu d'échec à ces traitements.

**Une rémission clinique était définie comme un score Mayo ≤ 2 points et aucun des sous-scores individuels > 1 .

‡ Une amélioration de l'apparence de la muqueuse à l'examen endoscopique était définie comme un sous-score endoscopique Mayo de 0 ou de 1 déterminé lors de l'examen centralisé des endoscopies.

§ Une réponse clinique était définie comme une diminution du score Mayo ≥ 30 % et une diminution ≥ 3 points par rapport aux valeurs de départ, accompagnée soit d'une diminution du sous-score de rectorragie ≥ 1 point par rapport aux valeurs initiales ou d'un sous-score de rectorragie de 0 ou 1.

† La guérison histo-endoscopique de la muqueuse était définie comme une amélioration de l'apparence de la muqueuse à l'examen endoscopique (sous-score endoscopique Mayo de 0 ou 1) s'accompagnant d'une guérison des tissus du côlon à l'examen histologique (infiltration des neutrophiles dans < 5 % des cryptes, sans destruction des cryptes et sans érosion, ulcération, ni tissu de granulation).

^a $p < 0,001$; la valeur p est basée sur un test du chi carré de Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) stratifié selon la présence ou non d'un échec biologique et de la région. Le taux d'erreur de type I est contrôlé au seuil de signification de 0,025 sur la base d'une procédure de test hiérarchique prédéfinie.

Étude sur le traitement d'entretien : UNIFI-M

L'étude sur le traitement d'entretien (UNIFI-M) a évalué 523 patients qui avaient obtenu une réponse clinique à la semaine 8 après l'administration d'ustekinumab I.V. dans le cadre de l'étude UNIFI-I. Ces patients ont été randomisés pour recevoir pendant 44 semaines un schéma d'entretien par voie sous-cutanée comportant l'ustekinumab à 90 mg toutes les 8 semaines ou l'ustekinumab à 90 mg toutes les 12 semaines, ou un placebo. La randomisation a été stratifiée en fonction de la présence ou non d'une rémission clinique au moment de l'instauration du traitement d'entretien (oui/non), de l'utilisation de corticostéroïdes par voie orale au moment de l'instauration du traitement d'entretien (oui/non) et du traitement d'induction.

Le critère d'évaluation principal de l'étude était la proportion de patients ayant présenté une rémission clinique à la semaine 44. Les critères d'évaluation secondaires comprenaient la proportion de patients ayant maintenu une réponse clinique jusqu'à la semaine 44, la proportion de patients ayant présenté une amélioration de l'apparence de la muqueuse à l'examen endoscopique à la semaine 44, la proportion de patients ayant présenté une rémission clinique sans corticostéroïdes à la semaine 44 et la proportion de patients ayant maintenu une rémission clinique jusqu'à la semaine 44 chez les patients qui avaient obtenu une rémission clinique 8 semaines après l'induction. Les patients qui avaient complété l'étude sur le traitement d'entretien jusqu'à la semaine 44 pouvaient continuer le traitement jusqu'à la semaine 96.

Les résultats des critères d'évaluation principal et secondaires à la semaine 44 chez les patients traités par l'ustekinumab à la posologie recommandée (90 mg toutes les 8 semaines) par rapport au placebo sont présentés dans le [Tableau 38](#).

Tableau 38 : Résultats des critères d'efficacité de l'étude UNIFI M à la semaine 44 (52 semaines après la première dose du traitement d'induction)*

| | Placebo* n = 175 | Ustekinumab à 90 mg toutes les 8 sem. n = 176 | Différence entre les traitements (IC à 95 %) |
|--|---------------------|---|--|
| Rémission clinique** | 42 (24,0 %) | 77 (43,8 %) | 19,7 (10,3 à 29,0) ^{ab} |
| Patients n'ayant jamais reçu de médicament biologique [†] | 27/84 (32,1 %) | 40/79 (50,6 %) | |
| Patients ayant connu un échec à un médicament biologique | 15/88 (17,0 %) | 36/91 (39,6 %) | |
| Maintien de la réponse clinique jusqu'à la semaine 44 [§] | 78 (44,6 %) | 125 (71,0 %) | 26,4 (16,6 à 36,1) ^{ab} |
| Patients n'ayant jamais reçu de médicament biologique [†] | 44/84 (52,4 %) | 61/79 (77,2 %) | |
| Patients ayant connu un échec à un médicament biologique | 34/88 (38,6 %) | 59/91 (64,8 %) | |
| Amélioration de l'apparence de la muqueuse à l'examen endoscopique [†] | 50 (28,6 %) | 90 (51,1 %) | 22,5 (12,8 à 32,2) ^{ab} |
| Patients n'ayant jamais reçu de médicament biologique [†] | 30/84 (35,7 %) | 46/79 (58,2 %) | |
| Patients ayant connu un échec à un médicament biologique | 20/88 (22,7 %) | 41/91 (45,1 %) | |
| Rémission clinique sans corticostéroïdes | 41 (23,4 %) | 74 (42,0 %) | 18,5 (9,3 à 27,8) ^{ab} |
| Patients n'ayant jamais reçu de médicament biologique [†] | 27/84 (32,1 %) | 39/79 (49,4 %) | |
| Patients ayant connu un échec à un médicament biologique | 14/88 (15,9 %) | 34/91 (37,4 %) | |
| Maintien de la rémission clinique jusqu'à la semaine 44 chez les patients qui avaient obtenu une rémission clinique 8 semaines après l'induction | 17/45 (37,8 %) | 22/38 (57,9 %) | |
| Patients n'ayant jamais reçu de médicament biologique [†] | 9/25 (36,0 %) | 12/16 (75,0 %) | |
| Patients ayant connu un échec à un médicament biologique | 8/20 (40,0 %) | 10/20 (50,0 %) | |

* Les sujets qui avaient des données insuffisantes ou un changement non autorisé dans leur traitement médicamenteux concomitant contre la CU ou qui étaient porteurs d'une stomie ou avaient fait l'objet d'une colectomie, ou qui ont utilisé un médicament de secours après une poussée clinique, ou qui ont abandonné l'agent à l'étude en raison d'un manque d'effet thérapeutique ou d'une aggravation de la CU avant la visite de la semaine 44 ont été considérés comme n'ayant pas atteint les critères d'évaluation respectifs.

‡ Le groupe placebo était constitué de patients qui présentaient une réponse à l'ustekinumab I.V. et qui ont été randomisés pour recevoir le placebo au début du traitement d'entretien.

† Trois autres patients sous placebo et 6 autres patients sous ustekinumab toutes les 8 semaines avaient été exposés à des médicaments biologiques, sans toutefois avoir connu d'échec à ces traitements.

** Une rémission clinique était définie comme un score Mayo ≤ 2 points et aucun des sous-scores individuels > 1 .

§ Une réponse clinique était définie comme une diminution du score Mayo ≥ 30 % et une diminution ≥ 3 points par rapport aux valeurs initiales, accompagnée soit d'une diminution du sous-score de rectorragie ≥ 1 par rapport aux valeurs initiales ou d'un sous-score de rectorragie de 0 ou 1.

† Une amélioration de l'apparence de la muqueuse à l'examen endoscopique était définie comme un sous-score endoscopique Mayo de ≤ 1 point.

^a $p < 0,001$

^b La valeur p est basée sur un test du chi carré de Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) stratifié selon la présence ou non d'une rémission clinique au moment de l'instauration du traitement d'entretien (ne s'applique pas au dernier critère d'évaluation) et selon le traitement d'induction. Le taux d'erreur de type I est contrôlé sur la base d'une procédure de test hiérarchique prédéfinie.

Patients obtenant une réponse au traitement d'induction par l'ustekinumab I.V. à la semaine 16

Les patients qui n'avaient pas obtenu de réponse clinique 8 semaines après le traitement d'induction par l'ustekinumab I.V. n'étaient pas inclus dans l'analyse principale de l'efficacité de l'étude UNIFI-M; toutefois, ces patients étaient admissibles à recevoir une injection sous-cutanée d'ustekinumab à 90 mg à la semaine 8. Parmi les 101 patients qui avaient reçu la dose d'induction recommandée de 6 mg/kg et qui n'avaient pas obtenu de réponse clinique à la semaine 8, 59 sur 101 (58,4 %) ont obtenu une réponse clinique à la semaine 16 de l'étude UNIFI-I et ont reçu l'ustekinumab toutes les 8 semaines durant l'étude UNIFI-M. Les patients qui n'avaient pas obtenu de réponse clinique à la semaine 16 ont été exclus de l'étude.

Guérison histo-endoscopique de la muqueuse

La proportion de patients ayant obtenu une guérison histo-endoscopique à la semaine 44 était de 79/176 (44,9 %) chez les patients recevant l'ustekinumab toutes les 8 semaines par comparaison à 41/175 (23,4 %) chez les patients recevant le placebo. La relation entre la guérison histo-endoscopique de la muqueuse à la semaine 44 et l'évolution de la maladie ou les résultats à long terme n'a pas été évaluée.

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

La toxicité de l'ustekinumab a fait l'objet d'un certain nombre d'études non cliniques. Le [Tableau 39](#) donne un aperçu de ces études de toxicité.

Toxicologie générale : Dans les études de toxicité de doses répétées administrées à des macaques de Buffon, l'ustekinumab a été bien toléré après l'administration intraveineuse de doses allant jusqu'à 45 mg/kg/semaine pendant des périodes atteignant un mois et après l'administration sous-cutanée de doses bihebdomadaires allant jusqu'à 45 mg/kg pendant six mois. Aucun résultat associé à l'ustekinumab n'a été mis en évidence par les évaluations pharmacologiques d'innocuité cardiovasculaire et d'immunotoxicité. Aucune altération préneoplasique n'a été relevée lors des évaluations histopathologiques. Aucun signe d'intolérance locale liée à l'ustekinumab n'a été observé lors de l'examen des sites d'injection sous-cutanée dans le cadre d'une étude sur la tolérance locale et de l'étude sur la toxicité chronique sous-cutanée.

La dose de 45 mg/kg est d'environ 45 fois la dose équivalente la plus élevée qui soit prévue pour les patients atteints de psoriasis (administration SC d'une dose de 90 mg à un patient pesant 90 kg). De même, la C_{max} moyenne observée après l'administration SC de la dernière dose de 45 mg/kg à des macaques de Buffon lors de l'étude sur la toxicité chronique de six mois était d'environ 118 fois la valeur médiane de la C_{max} de l'ustekinumab observée après l'administration SC de quatre doses hebdomadaires de 90 mg à des patients atteints de psoriasis.

Cancérogénicité

Le potentiel cancérogène n'a pas été évalué.

Génotoxicité

Le potentiel génotoxique n'a pas été évalué.

Toxicologie pour la reproduction et le développement : Trois études de toxicité développementale ont été menées sur des macaques de Buffon. Aucun cas de toxicité maternelle, d'avortement, de mortinaissance, d'embryotoxicité, de retard de développement ni d'anomalie congénitale n'a été observé après l'administration hebdomadaire ou bihebdomadaire d'ustekinumab, respectivement par voie IV ou SC, à des doses allant jusqu'à 45 mg/kg. Aucun effet indésirable sur la croissance ou le développement fonctionnel n'a été observé chez les nouveau-nés de guenons gravides traitées par l'ustekinumab, ni aucun déficit observé aux évaluations d'immunotoxicité. Une étude évaluant la fertilité chez des macaques de Buffon mâles n'a mis en évidence aucun effet lié à l'ustekinumab sur le comportement d'accouplement, les paramètres spermatiques ou les concentrations sériques d'hormones mâles après l'administration SC bihebdomadaire d'une dose d'ustekinumab allant jusqu'à 45 mg/kg.

Une étude de toxicité sur la fertilité chez les femelles a été menée sur des souris à l'aide d'un anticorps analogue qui se fixe à l'IL-12 et à l'IL-23 et qui inhibe leur activité chez la souris. L'administration bihebdomadaire par voie sous-cutanée de l'anticorps dirigé contre l'IL-12/23 murine a été bien tolérée à des doses allant jusqu'à 50 mg/kg. Aucun effet indésirable sur les paramètres de fertilité des femelles n'a été observé.

Tableau 39 : Études de toxicologie non clinique de l'ustekinumab

| Étude | Espèce/ souche | Voie d'adminis- tration | Durée de l'administration | Doses (mg/kg) | Résultats |
|--------------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|--|-------------------------------|--|
| Toxicité à doses répétées | | | | | |
| Toxicité subchronique | Singe/ macaque de Buffon | IV | 1 mois | 9 et 45, hebdomadaire | Aucun signe de toxicité liée au traitement |
| Toxicité subchronique | Singe/ macaque de Buffon | IV | 1 mois | 9 et 45, hebdomadaire | Aucun signe de toxicité liée au traitement |
| Toxicité chronique | Singe/ macaque de Buffon | SC | 6 mois | 22,5 et 45, bihebdomadaire | Aucun signe de toxicité liée au traitement. Aucune altération préneoplasique à l'histopathologie |
| Reproduction et développement | | | | | |
| Développement embryofœtal | Singe/ macaque de Buffon | IV | Femelles gravides : du jour 20 au jour 50 de gestation | 9 et 45, hebdomadaire | Aucune anomalie maternelle ou fœtale observée |

| | | | | | |
|---|--------------------------------|----|--|-------------------------------|--|
| Développement embryofœtal | Singe/ macaque de Buffon | SC | Femelles gravides : du jour 20 au jour 51 de gestation | 22,5 et 45, bihebdomadaire | Une augmentation statistiquement significative des taux maternels de 17β-estradiol a été observée aux jours 80 et 100 de la gestation dans les groupes recevant 22,5 et 45 mg/kg, comparativement au groupe témoin. Cependant, les taux fœtaux de 17β-estradiol n'ont pas été modifiés et il n'a pas été observé d'autre anomalie maternelle ou fœtale liée au traitement, quelle que soit la posologie. |
| Fertilité mâle | Singe/ macaque de Buffon | SC | Mâles : 13 semaines | 22,5 et 45, bihebdomadaire | Aucun changement observé des paramètres de fertilité |
| Fertilité femelle | Souris/Crl CD-1 | SC | À compter de 15 jours avant la cohabitation jusqu'à 7 jours de gestation présumée | 25 et 50, bihebdomadaire | Aucune anomalie maternelle ou fœtale observée |
| Développement embryofœtal et développements prénatal et postnatal | Singe/ macaque de Buffon | SC | Femelles gravides : du jour 20 de gestation au jour 30 postpartum | 22,5 et 45, bihebdomadaire | Aucun effet sur la gravidité ou la mise bas; aucun effet sur le développement morphologique, fonctionnel ou immunologique de la progéniture. L'ustekinumab a été décelé dans le lait des guenons. |
| Tolérance locale | | | | | |
| Pharmacocinétique et irritation au site d'injection | Singe/ macaque de Buffon | SC | 18 jours | 45, bihebdomadaire | Signes minimes d'irritation locale aux sites d'injection; aucun effet histopathologique associé |
| Autres études de toxicité | | | | | |

| | | | | | |
|-------------------------------|--------------------------|-----------------|-------------|----------------------------|---|
| Réactivité croisée tissulaire | Tissus humains | <i>In vitro</i> | | 1,13, 11,3, 113, 225 mg/mL | Aucune liaison aux tissus humains normaux non ciblés |
| Réactivité croisée tissulaire | Tissus humains | <i>In vitro</i> | | 1,13, 11,3, 113, 225 mg/mL | Aucune liaison aux tissus humains normaux non ciblés |
| Modèle d'asthme | Singe/ macaque de Buffon | IV | Dose unique | 9 et 45 | Aucune exacerbation de la fonction pulmonaire ou des réponses cellulaires |
| Modèle d'asthme | Singe/ macaque de Buffon | IV | 1 semaine | 45 | Aucune exacerbation de la fonction pulmonaire ou des réponses cellulaires |

17 MONOGRAPHIE DE PRODUIT DE RÉFÉRENCE

1. [Stelara] [seringue préremplie 45 mg/0,5 mL, 90 mg/1,0 mL SC; fiole 45 mg/0,5 mL i.v.; fiole 130 mg/26 mL i.v.], n° de contrôle [278990], Monographie de produit, [Janssen Inc.].
[14 août 2024]

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

LISEZ CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

PrPYZCHIVA^{MC}

Piz-chi-va
injection d'ustekinumab
Solution pour injection sous-cutanée

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à utiliser **PYZCHIVA** et chaque fois que votre ordonnance est renouvelée. Ce feuillet est un résumé et il ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce produit. Discutez avec votre professionnel de la santé de votre maladie et de votre traitement, et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur **PYZCHIVA** sont disponibles.

PYZCHIVA est un médicament biologique biosimilaire (biosimilaire) du médicament biologique de référence STELARA®. Un biosimilaire est autorisé en fonction de sa similarité à un médicament biologique de référence dont la vente est déjà autorisée.

Pourquoi utilise-t-on PYZCHIVA?

- **Adultes atteints de psoriasis en plaques**

PYZCHIVA est un médicament délivré sur ordonnance approuvé pour le traitement des adultes atteints de psoriasis en plaques modéré à grave à l'état chronique (qui ne disparaît pas).

- **Enfants âgés de 6 à 17 ans atteints de psoriasis en plaques**

PYZCHIVA est un médicament délivré sur ordonnance approuvé pour le traitement des enfants et des adolescents âgés de 6 à 17 ans atteints de psoriasis en plaques modéré à grave à l'état chronique (qui ne disparaît pas) et qui n'ont pas obtenu de réponse appropriée avec d'autres traitements.

- **Adultes atteints de rhumatisme psoriasique**

PYZCHIVA est un médicament délivré sur ordonnance approuvé pour le traitement des adultes atteints de rhumatisme psoriasique actif.

Le rhumatisme psoriasique est une maladie inflammatoire des articulations, s'accompagnant généralement de psoriasis. Si vous êtes atteint de rhumatisme psoriasique actif, vous recevrez PYZCHIVA par injection sous la peau, seul ou en association avec du méthotrexate, pour réduire les signes et les symptômes de votre rhumatisme, améliorer votre capacité à effectuer des tâches quotidiennes (comme s'habiller, marcher et monter les escaliers) et atténuer le psoriasis.

- **Adultes atteints de maladie de Crohn ou de colite ulcéreuse**

PYZCHIVA/PYZCHIVA I.V. est un médicament délivré sur ordonnance approuvé pour le traitement des adultes atteints de maladie de Crohn modérément à sévèrement active ou atteints de colite ulcéreuse modérément à sévèrement active. Chez les patients atteints de maladie de Crohn ou de colite ulcéreuse, la première dose, c'est-à-dire celle de PYZCHIVA I.V., est administrée par perfusion intraveineuse, au moyen d'une aiguille insérée dans une veine. Les doses suivantes de PYZCHIVA seront administrées par injection sous la peau.

La maladie de Crohn (MC) est une maladie inflammatoire chronique de l'intestin. La colite

ulcéreuse est une maladie inflammatoire du côlon. Si vous souffrez d'une maladie de Crohn ou d'une colite ulcéreuse modérément à sévèrement active qui n'a pas répondu à d'autres médicaments et que vous êtes un adulte, vous pourriez recevoir un traitement par PYZCHIVA/PYZCHIVA I.V. pour aider à réduire vos symptômes et à maîtriser la maladie. PYZCHIVA/PYZCHIVA I.V. pourrait permettre de réduire ou de cesser l'emploi de corticostéroïdes.

Comment PYZCHIVA agit-il?

PYZCHIVA bloque l'action de deux protéines dans votre corps qui s'appellent interleukine 12 (IL-12) et interleukine 23 (IL-23). Chez les personnes atteintes de psoriasis, de rhumatisme psoriasique, de maladie de Crohn ou de colite ulcéreuse, le système immunitaire peut attaquer des parties du corps et une telle attaque fait appel à l'IL-12 et l'IL-23. L'ustekinumab peut empêcher l'IL-12 et l'IL-23 d'inciter le système immunitaire à attaquer la peau, les ongles, les articulations ou le tube digestif.

Quels sont les ingrédients de PYZCHIVA?

Ingrédient médicamenteux : ustekinumab

Ingrédients non médicamenteux : histidine, chlorhydrate monohydraté d'histidine, polysorbate 80, saccharose, et eau pour préparations injectables. Ne contient aucun agent de conservation.

PYZCHIVA se présente sous les formes pharmaceutiques suivantes :

Seringue pré-remplie :

- 45 mg / 0,5 mL
- 90 mg / 1,0 mL

Stylo pré-rempli :

- 45 mg / 0,5 mL
- 90 mg / 1,0 mL

Fiole pré-remplie :

- 45 mg / 0,5 mL

N'utilisez pas PYZCHIVA dans les cas suivants :

- si vous avez une infection grave telle que la tuberculose, des infections dues à des bactéries ou à des champignons ou des infections bactériennes qui se sont répandues dans tout le corps (sepsis);
- si vous avez déjà eu une réaction allergique à PYZCHIVA, PYZCHIVA I.V., ou à l'un des ingrédients de PYZCHIVA. Voir ci-dessous la liste complète des ingrédients de PYZCHIVA;
- si la date de péremption figurant sur l'étiquette est dépassée;
- si le sceau est brisé;
- si le liquide a une couleur anormale, une apparence trouble ou des particules en suspension;
- si vous savez ou pensez qu'il peut avoir été exposé à des températures extrêmes (p. ex. s'il a été congelé ou chauffé par accident).

Vous ne devez pas recevoir de vaccin vivant pendant que vous prenez PYZCHIVA.

En cas d'utilisation de PYZCHIVA pendant la grossesse, le professionnel de la santé de l'enfant doit être averti avant que le bébé ne reçoive un vaccin, y compris un vaccin vivant, comme le vaccin BCG (utilisé pour prévenir la tuberculose), le vaccin contre le rotavirus ou tout autre vaccin vivant.

Gardez toujours les médicaments hors de la portée des enfants.

Consultez votre professionnel de la santé avant d'utiliser PYZCHIVA, afin d'assurer le bon usage du médicament et de réduire la possibilité d'effets indésirables. Informez votre professionnel de la santé de votre état actuel ainsi que de vos problèmes de santé, notamment :

- si vous avez déjà eu une réaction allergique à PYZCHIVA ou PYZCHIVA I.V. Parlez-en à votre professionnel de la santé si vous n'êtes pas certain;
- si vous avez une infection quelconque, même très mineure;
- si vous avez une infection qui ne disparaît pas ou des antécédents d'infection qui ne cesse de réapparaître;
- si vous ressentez une brûlure lorsque vous urinez;
- si vous avez la diarrhée ou des douleurs abdominales;
- si vous avez eu la tuberculose, observez du sang dans vos expectorations ou vous avez été récemment en contact avec quelqu'un qui pourrait avoir la tuberculose;
- si vous avez ou avez eu un cancer, quel qu'en soit le type;
- si vous présentez des lésions nouvelles ou changeantes de la peau;
- si vous avez récemment reçu ou prévoyez de recevoir un vaccin. Informez votre professionnel de la santé si quelqu'un dans votre foyer a besoin d'une vaccination. Les virus contenus dans certains vaccins peuvent être transmis aux personnes dont le système immunitaire est affaibli, ce qui pourrait avoir des conséquences graves;
- si vous recevez actuellement ou avez reçu des injections contre des allergies, surtout pour des réactions allergiques graves;
- si vous êtes enceinte, pensez l'être ou avez l'intention de devenir enceinte, ou si vous allaitez. De petites quantités de PYZCHIVA peuvent passer dans le lait maternel.

Contactez immédiatement votre professionnel de la santé :

- si vous présentez les signes d'une réaction allergique grave, tels qu'une éruption cutanée, une enflure du visage, des lèvres, de la bouche ou de la gorge, une respiration sifflante, des étourdissements, une difficulté à avaler ou à respirer;
- si vous présentez des maux de tête, des troubles de la vue, des crises convulsives ou vous remarquez un changement de votre état mental (p. ex. de la confusion).

Nous disposons d'une expérience limitée sur l'utilisation de l'ustekinumab chez les femmes enceintes et les femmes qui allaitent. Si vous êtes une femme en mesure de procréer, vous devez utiliser une méthode de contraception efficace lorsque vous commencez un traitement par PYZCHIVA et parler à votre professionnel de la santé avant d'envisager une grossesse. Si vous êtes enceinte ou si vous allaitez, votre professionnel de la santé vous aidera à décider si un traitement par PYZCHIVA est approprié dans votre cas.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous les médicaments et produits de santé que vous utilisez, y compris : médicaments d'ordonnance et en vente libre, vitamines, minéraux, suppléments naturels et produits de médecine douce.

Sachez quels médicaments vous prenez. Faites une liste de vos médicaments et montrez-la à vos professionnels de la santé lorsqu'on vous prescrit un nouveau médicament.

Les produits suivants pourraient interagir avec PYZCHIVA :

- PYZCHIVA peut modifier la manière dont votre corps réagit aux vaccins vivants.
- PYZCHIVA peut interagir avec d'autres médicaments qui réduisent l'activité du système immunitaire.

Votre professionnel de la santé évaluera votre état de santé avant chaque traitement.

Si vous avez des questions, posez-les à votre fournisseur de soins de santé.

Comment utiliser PYZCHIVA?

Instructions pour injecter vous-même PYZCHIVA sous la peau :

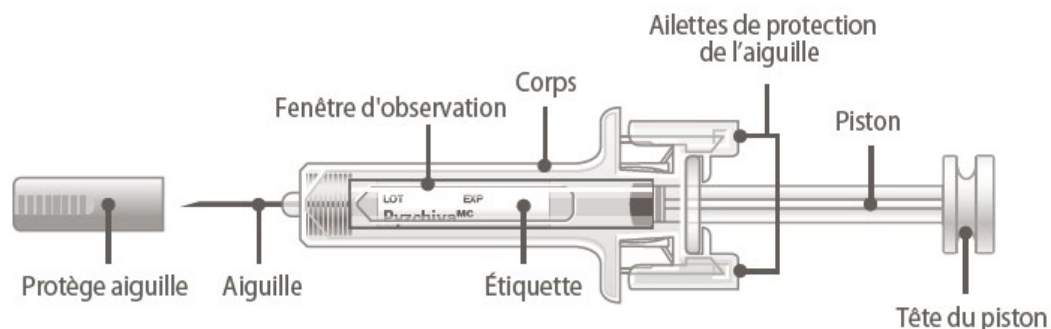
PYZCHIVA peut vous être administré par votre fournisseur de soins de santé. Chez les enfants âgés de 6 à 17 ans, il est recommandé que toutes les doses de PYZCHIVA soient administrées par un professionnel de la santé. Toutefois, il est possible que votre professionnel de la santé juge que vous ou votre aidant pouvez apprendre la technique pour injecter vous-même PYZCHIVA sous la peau (injection sous-cutanée). Avant de vous auto-injecter PYZCHIVA, vous devez recevoir une formation par un professionnel de la santé. Si vous ou votre aidant n'avez pas reçu de formation, veuillez contacter votre fournisseur de soins de santé afin de fixer un rendez-vous pour une séance de formation. Appelez votre fournisseur de soins de santé si vous avez des questions au sujet de l'auto-injection. PYZCHIVA ne doit pas être mélangé à un autre liquide pour injection.

INSTRUCTIONS POUR INJECTER PYZCHIVA À L'AIDE D'UNE SERINGUE PRÉREMPLIE

Pour réduire le risque de piqûre accidentelle chez l'utilisateur, chaque seringue préremplie est munie d'une gaine d'aiguille qui s'actionne automatiquement de façon à recouvrir l'aiguille une fois que le contenu de la seringue a été délivré en entier.

Ne jamais agiter PYZCHIVA. Une agitation vigoureuse et prolongée risque d'endommager le produit. Ne pas utiliser le produit s'il a été agité vigoureusement.

1. PRÉPARATION POUR UTILISER LA SERINGUE PRÉREMPLIE



Sortir la seringue du réfrigérateur

Retirez la ou les seringues préremplies du réfrigérateur. Laissez la seringue préremplie demeurer à l'extérieur de la boîte pendant une demi-heure, ce qui permettra au liquide d'atteindre une température d'injection confortable (température ambiante). Ne réchauffez d'aucune autre façon la seringue préremplie (par exemple, ne pas la réchauffer au four à micro-ondes ou dans l'eau chaude). Ne retirez pas le protecteur-aiguille pendant la période de réchauffement de la seringue à température ambiante.

Si votre dose est de 90 mg et que vous recevez deux seringues de 45 mg dans deux emballages séparés, vous devrez procéder à une deuxième injection immédiatement après la première. Choisissez un autre site pour la deuxième injection.

Vérifier la date de péremption

Ouvrir la boîte et retirer la seringue préremplie. Vérifier la date de péremption sur la seringue préremplie et sur l'étiquette de la boîte. NE PAS utiliser la seringue préremplie si la date de péremption est dépassée, si la seringue préremplie a été conservée à une température ambiante allant jusqu'à 30 °C pendant plus de 35 jours ou si la seringue préremplie a été conservée à des températures supérieures à 30 °C.

Rassembler les autres accessoires

Rassembler les articles nécessaires pour faire l'injection : un tampon antiseptique, un tampon d'ouate ou de gaze, et un contenant imperforable pour y jeter la seringue.

Vérifier la solution dans la seringue

Tenir la seringue préremplie avec l'aiguille protégée dirigée vers le haut. Vérifier que la seringue n'est pas endommagée. Examiner la solution ou le liquide dans la seringue pour s'assurer qu'il est transparent, incolore à jaune pâle. NE PAS l'utiliser s'il est congelé, anormalement coloré ou trouble, ou s'il contient des particules. Contactez votre fournisseur de soins de santé pour obtenir de l'aide.

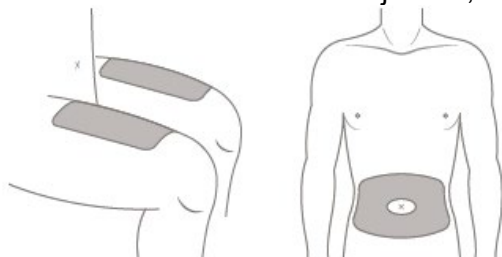
NE PAS retirer le protège-aiguille de la seringue préremplie.

NE JAMAIS tirer sur la tête du piston.

2. CHOIX ET PRÉPARATION DU SITE D'INJECTION

Choisir le site d'injection*

Le haut de la cuisse et le ventre (à au moins 2 pouces du nombril) sont de bons sites d'injection. Éviter, dans la mesure du possible, les zones de peau touchées par le psoriasis. Si votre aidant vous administre l'injection, il peut également choisir le haut du bras ou une fesse.



* Les zones ombrées sont les sites d'injection recommandés.

Préparer le site d'injection

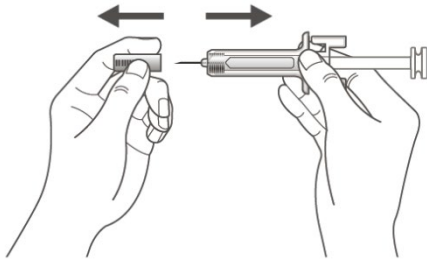
Se laver soigneusement les mains au savon et à l'eau tiède. Nettoyer le site d'injection avec un tampon antiseptique. NE PLUS toucher cette zone avant de faire l'injection.

3. INJECTION DU MÉDICAMENT

Retirer le protège-aiguille

Une fois prêt à injecter, prendre la seringue préremplie, tenir d'une main le corps de la seringue et tirer tout droit le protège-aiguille pour l'enlever. Jeter le protège-aiguille à la poubelle. Il se peut qu'il y ait une petite bulle d'air dans la seringue préremplie. Il n'est pas nécessaire de l'expulser. Il se peut aussi qu'il y ait une goutte de liquide au bout de l'aiguille – c'est normal. Ne pas toucher l'aiguille. Ne pas laisser l'aiguille entrer en contact avec une surface quelconque.

Remarque : Le protège-aiguille ne doit PAS être retiré tant que vous n'êtes pas prêt à injecter la dose. Vous ne devez pas utiliser la seringue si vous l'avez échappée alors que le protège-aiguille n'était pas en place. Dans une telle situation, veuillez contacter votre fournisseur de soins de santé pour obtenir de l'aide.



Injecter le médicament

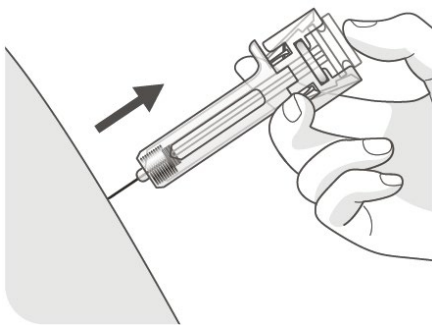
Pincer doucement la peau désinfectée entre le pouce et l'index, sans trop serrer. Piquer l'aiguille de la seringue dans la peau pincée.



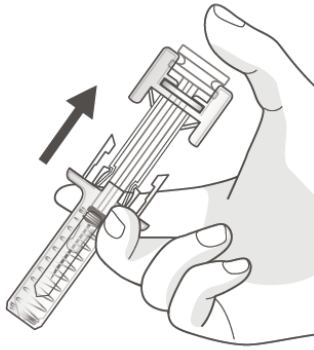
Enfoncer le piston à fond à l'aide du pouce de façon à injecter tout le liquide.

Appuyer lentement et régulièrement, en continuant de pincer le pli de peau.

Lorsque le piston touche le fond du corps de la seringue et que tout le médicament a été injecté, relâcher la peau pincée et retirer doucement l'aiguille.



Après une injection complète, la gaine de l'aiguille recouvrira automatiquement l'aiguille et se bloquera lorsque vous enlèverez la main du piston.



4. APRÈS L'INJECTION

Jeter la seringue vide

Jeter immédiatement la seringue vide dans le contenant imperforable. Pour votre propre sécurité et votre santé, et pour la sécurité des autres, les aiguilles et les seringues **ne doivent JAMAIS** être réutilisées. Jeter le contenant imperforable conformément aux règlements locaux.



Utiliser un tampon d'ouate ou de gaze

Il pourrait y avoir une petite quantité de sang ou de liquide au point d'injection, ce qui est normal. Vous pouvez exercer une pression sur le point d'injection avec un tampon d'ouate ou de gaze pendant 10 secondes. Ne pas frotter le point d'injection. Au besoin, vous pouvez recouvrir le point d'injection avec un petit pansement adhésif.

INSTRUCTIONS POUR INJECTER PYZCHIVA À L'AIDE D'UN STYLO PRÉREMPLI DE 45 mg/0,5 mL

Lisez ces instructions avant de commencer à utiliser PYZCHIVA. Votre professionnel de la santé doit vous montrer comment préparer et administrer votre injection de PYZCHIVA de la bonne façon.

Si vous ne pouvez pas vous administrer l'injection :

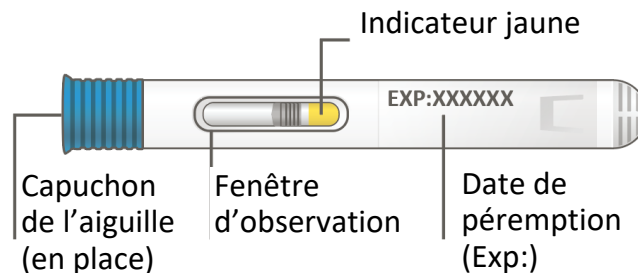
- demandez de l'aide à votre professionnel de la santé; ou
- demandez à quelqu'un qui a été formé par un professionnel de la santé de vous administrer les injections.

N'essayez pas d'injecter PYZCHIVA vous-même avant que votre professionnel de la santé ne vous ait montré comment faire.

Besoin d'aide?

Appelez votre médecin pour lui poser toute question que vous pourriez avoir. Pour obtenir de l'aide supplémentaire ou pour nous faire part de vos commentaires, consultez le feuillet d'information pour obtenir les coordonnées de votre représentant local.

Guide des pièces : Avant l'injection



Après l'injection

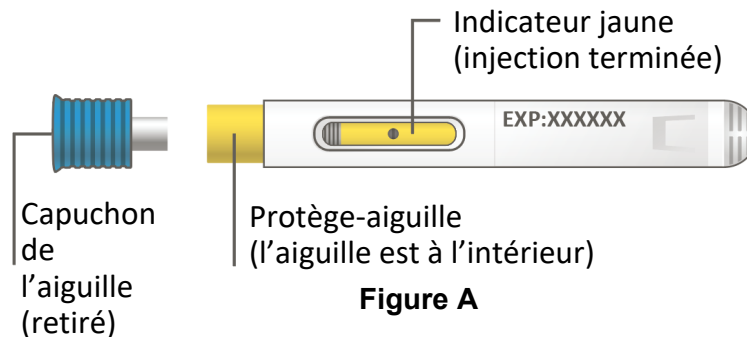


Figure A

Renseignements importants que vous devez connaître avant d'injecter PYZCHIVA

- **Pour injection sous-cutanée seulement** (injecter directement sous la peau).
- **Ne retirez pas** le capuchon de l'aiguille avant d'être prêt à faire l'injection.
- **N'agitez jamais le stylo prérempli.** Le fait d'agiter votre stylo prérempli peut endommager votre médicament PYZCHIVA.

Conservation du stylo prérempli PYZCHIVA :

- Conservez le stylo PYZCHIVA au réfrigérateur entre 2 et 8 °C.
- Conservez le stylo PYZCHIVA dans sa boîte d'origine pour le protéger de la lumière ou des dommages physiques.

- Au besoin, des stylos préremplis individuels PYZCHIVA peuvent également être conservés dans leur boîte d'origine à l'abri de la lumière à température ambiante, jusqu'à 30 °C, pendant une période unique allant jusqu'à 35 jours. Notez la date à laquelle le stylo prérempli est retiré pour la première fois du réfrigérateur et la nouvelle date de péremption sur la boîte dans les espaces prévus à cet effet. Au terme de cette période, le produit peut être remis au réfrigérateur pendant une période maximale de 60 jours à une température variant entre 2 et 8 °C comme condition de conservation secondaire facultative. Jetez le stylo s'il n'est pas utilisé dans les 35 jours suivant le début de la conservation à température ambiante et dans les 60 jours suivant la conservation secondaire facultative au réfrigérateur ou avant la date de péremption initiale, selon la première éventualité. PYZCHIVA **ne doit pas** être conservé dans des conditions de chaleur ou de froid extrêmes.
- **Ne pas** congeler.

Préparation de l'injection avec le stylo prérempli PYZCHIVA

Étape 1 Avant de commencer, vérifiez la boîte pour vous assurer qu'il s'agit de la bonne dose. Vous recevrez 45 mg ou 90 mg, comme prescrit par votre médecin.

- Si votre dose est de 45 mg, vous recevrez un stylo prérempli de 45 mg.
- Si votre dose est de 90 mg, vous recevrez un stylo prérempli de 90 mg ou deux stylos préremplis de 45 mg. Si vous recevez deux stylos préremplis de 45 mg pour une dose de 90 mg, vous devrez vous administrer deux injections, la deuxième immédiatement après la première.

Étape 2 Rassemblez les fournitures

- **Étape 2.1 :** Choisissez une surface de travail plane, propre et bien éclairée.
- **Étape 2.2 :** Rassemblez les fournitures dont vous aurez besoin pour préparer et administrer votre injection (**Figure B**).
- Vous aurez besoin des articles suivants.
 - Inclus dans l'emballage :
 - Stylo prérempli PYZCHIVA
 - Non inclus dans l'emballage :
 - Tampon d'alcool
 - Tampons d'ouate ou de gaze
 - Pansement adhésif
 - Contenant imperforable (**voir Mise au rebut du stylo prérempli PYZCHIVA**).

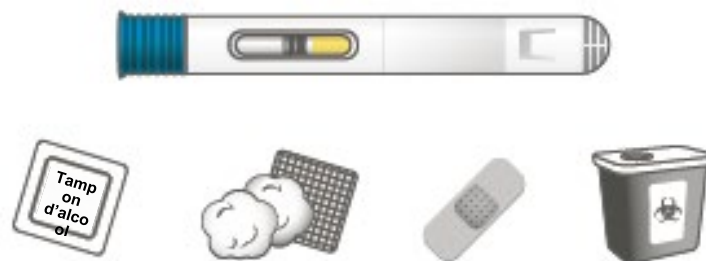


Figure B

Étape 3 Inspectez le stylo prérempli (figure C)

- **Étape 3.1 :** Vérifiez la date de péremption sur le stylo prérempli ou la boîte.
- **Étape 3.2 :** Vérifiez la présence de particules ou de décoloration dans la fenêtre d'observation du médicament. Le médicament doit être transparent, incolore à jaune pâle.
- **Étape 3.3 :** Assurez-vous que le stylo n'est pas endommagé.

- **N'utilisez pas** PYZCHIVA si :
 - la date de péremption est dépassée ou si le stylo prérempli a été conservé à une température ambiante allant jusqu'à 30 °C pendant plus d'une période unique allant jusqu'à 35 jours ou si le stylo prérempli a été conservé à des températures supérieures à 30 °C.
 - le médicament est congelé, anormalement coloré ou trouble ou s'il contient de grosses particules.
 - le stylo est endommagé.
 - le stylet est tombé et semble fissuré ou brisé.
- Il est normal de voir une ou plusieurs bulles dans la fenêtre.

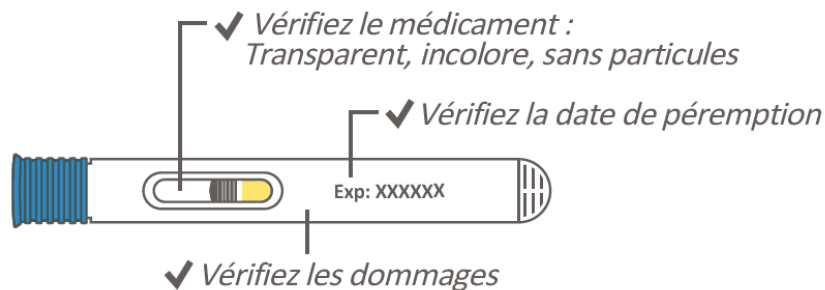


Figure C

Étape 4 Laissez le médicament atteindre la température ambiante

- Pour permettre au liquide d'atteindre une température d'injection plus confortable, laissez le stylo prérempli PYZCHIVA à la température ambiante pendant environ 30 minutes avant l'injection, après l'avoir sorti du réfrigérateur.
- **Ne réchauffez** d'aucune autre façon le stylo prérempli (par exemple, ne pas le réchauffer au four à micro-ondes ou dans l'eau chaude).



Étape 5 Lavez-vous les mains

- Lavez-vous bien les mains avec du savon et de l'eau tiède (**Figure D**).

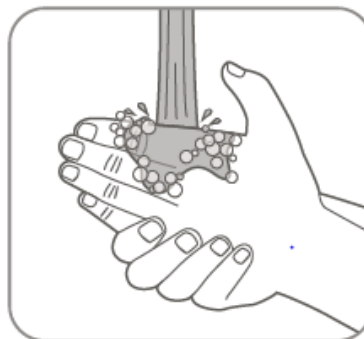


Figure D

Étape 6 Choisissez le site d'injection

- Choisissez un site d'injection dans la région de l'estomac (abdomen), des fesses et du haut des jambes (cuisses). Si un aidant vous administre l'injection, la partie externe du haut du bras peut également être utilisée. (**Figure E**)
- **Utilisez un site d'injection différent pour chaque injection.**
- **N'injectez pas** le médicament dans une région de la peau sensible, contusionnée, rouge

ou dure ou qui présente des signes de psoriasis.

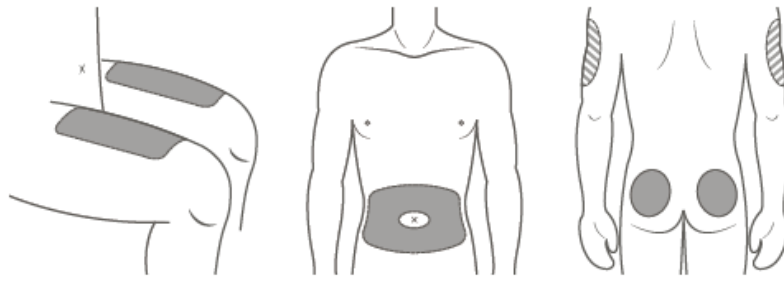


Figure E

*Les zones ombrées sont les sites d'injection recommandés.

Étape 7 Nettoyez la peau au site d'injection

- Nettoyez la peau avec un tampon d'alcool neuf à l'endroit où vous prévoyez administrer votre injection. **(Figure F)**
- **Ne touchez plus** cette zone avant d'administrer l'injection. Laissez sécher votre peau avant de procéder à l'injection.
- **Ne ventilez pas** la zone propre et **ne soufflez pas** dessus.

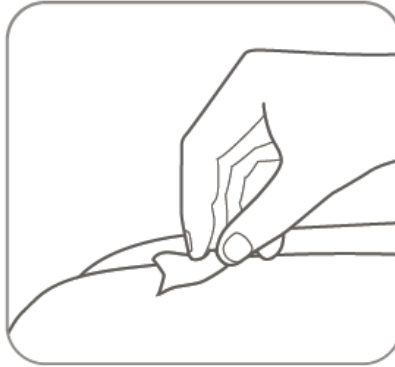


Figure F

Effectuer l'injection avec le stylo prérempli PYZCHIVA

Étape 8 Tirez le capuchon de l'aiguille tout droit pour l'enlever lorsque vous êtes prêt à injecter votre PYZCHIVA (figure G).

- Jetez le capuchon de l'aiguille.
- Il est normal de voir quelques gouttes de liquide sortir de l'aiguille.
- **Ne tordez pas** et **ne pliez pas** le capuchon de l'aiguille pendant son retrait, car cela pourrait endommager l'aiguille.
- **N'utilisez pas** le stylo prérempli s'il est tombé après que le capuchon de l'aiguille a été retiré. Communiquez avec votre professionnel de la santé pour obtenir des instructions.

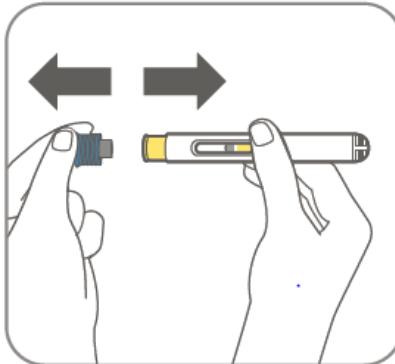


Figure G

Étape 9 Positionnez le stylo prérempli bien droit sur votre peau à un angle de 90 degrés (figure H).

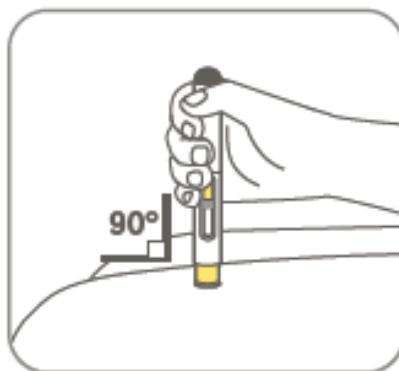


Figure H

Étape 10 Poussez fermement le stylo prérempli sur la peau pour commencer l'injection (Figure I).

- Vous pourriez entendre un premier clic lorsque l'injection commence.

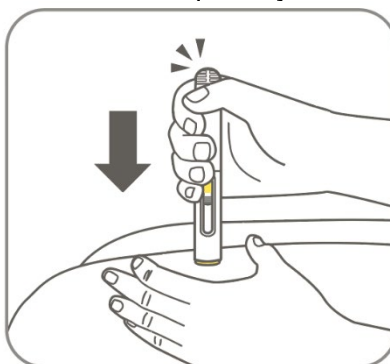


Figure I

Étape 11 Continuez à appuyer sur la peau jusqu'à ce que l'indicateur jaune cesse de bouger (Figure J).

Votre injection pourrait prendre jusqu'à **10 secondes**.

- Vous pourriez entendre un deuxième clic. Cela signifie que l'injection est terminée.
- **Ne relâchez pas** la pression contre le site d'injection avant la fin de l'injection.
- **Ne bougez pas** le stylo prérempli pendant l'injection.

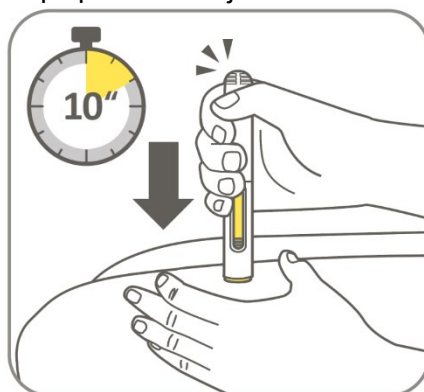


Figure J

Étape 12 Vérifiez que la fenêtre d'observation est devenue jaune pour vous assurer que la dose complète a été administrée et retirez le stylo vide de votre peau (Figure K).

- La gaine de l'aiguille recouvrira complètement l'aiguille.

- Comme dans la **Figure K**, une petite bande grise peut encore être visible dans la fenêtre d'observation.
- Lorsque l'aiguille est retirée de votre peau, un léger saignement ou quelques gouttes de sang peuvent apparaître au site d'injection. C'est normal. Vous pouvez appliquer un tampon d'ouate ou de gaze en exerçant une pression sur le site d'injection, au besoin. Ne frottez pas le site d'injection. Vous pouvez recouvrir le site d'injection avec un petit pansement adhésif, au besoin.

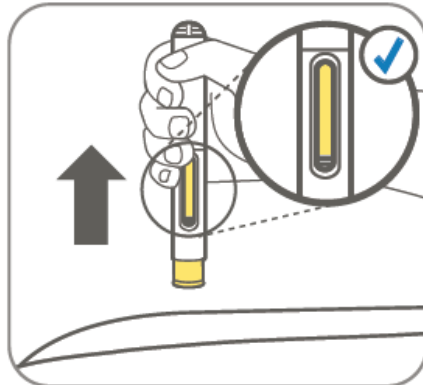


Figure K

Si votre dose est de 90 mg, vous recevrez un stylo prérempli de 90 mg ou deux stylos préremplis de 45 mg. Si vous recevez deux stylos préremplis de 45 mg pour une dose de 90 mg, vous devez vous administrer une deuxième injection, immédiatement après la première. Répétez les étapes 1 à 12 pour la deuxième injection à l'aide d'un stylo neuf. Choisissez un site différent pour la deuxième injection.

Mise au rebut du stylo prérempli PYZCHIVA

Étape 13 Mettez le stylo utilisé dans un contenant imperforable immédiatement après l'utilisation (figure L).

- **Ne jetez pas** (ne mettez pas au rebut) des stylos individuels dans vos ordures ménagères.
- **Ne recyclez pas** votre contenant imperforable usagé.



Figure L

Gardez PYZCHIVA et tous les médicaments hors de la portée des enfants.

INSTRUCTIONS POUR INJECTER PYZCHIVA À L'AIDE D'UN STYLO PRÉREMPLI DE 90 mg/1,0 mL

Lisez ces instructions avant de commencer à utiliser PYZCHIVA. Votre professionnel de la santé doit vous montrer comment préparer et administrer votre injection de PYZCHIVA de la bonne façon.

Si vous ne pouvez pas vous administrer l'injection :

- demandez de l'aide à votre professionnel de la santé; ou
- demandez à quelqu'un qui a été formé par un professionnel de la santé de vous administrer les injections.

N'essayez pas d'injecter PYZCHIVA vous-même avant que votre professionnel de la santé ne vous ait montré comment faire.

Besoin d'aide?

Appelez votre médecin pour lui poser toute question que vous pourriez avoir. Pour obtenir de l'aide supplémentaire ou pour nous faire part de vos commentaires, consultez le feuillet d'information pour obtenir les coordonnées de votre représentant local.

Guide des pièces :

Avant l'injection



Après l'injection

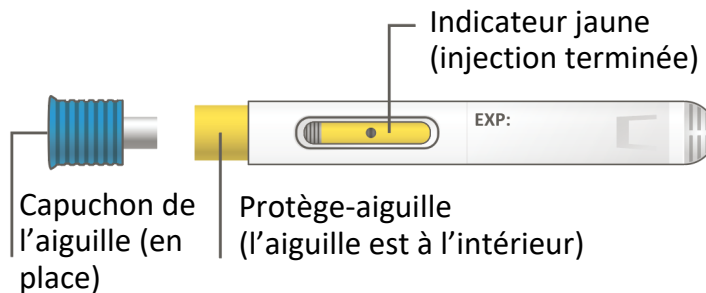


Figure A

Renseignements importants que vous devez connaître avant d'injecter PYZCHIVA

- **Pour injection sous-cutanée seulement** (injecter directement sous la peau).
- **Ne retirez pas** le capuchon de l'aiguille avant d'être prêt à faire l'injection.
- **N'agitez jamais le stylo prérempli.** Le fait d'agiter votre stylo prérempli peut endommager votre médicament PYZCHIVA.

Conservation du stylo prérempli PYZCHIVA :

- Conservez le stylo PYZCHIVA au réfrigérateur entre 2 et 8 °C.
- Conservez le stylo PYZCHIVA dans sa boîte d'origine pour le protéger de la lumière ou des dommages physiques.

- Au besoin, des stylos préremplis individuels PYZCHIVA peuvent également être conservés dans leur boîte d'origine à l'abri de la lumière à température ambiante, jusqu'à 30 °C, pendant une période unique allant jusqu'à 35 jours. Notez la date à laquelle le stylo prérempli est retiré pour la première fois du réfrigérateur et la nouvelle date de péremption sur la boîte dans les espaces prévus à cet effet. Au terme de cette période, le produit peut être remis au réfrigérateur pendant une période maximale de 60 jours à une température variant entre 2 et 8 °C comme condition de conservation secondaire facultative. Jetez le stylo s'il n'est pas utilisé dans les 35 jours suivant le début de la conservation à température ambiante et dans les 60 jours suivant la conservation secondaire facultative au réfrigérateur ou avant la date de péremption initiale, selon la première éventualité. PYZCHIVA **ne doit pas** être conservé dans des conditions de chaleur ou de froid extrêmes.
- **Ne pas** congeler.

Préparation de l'injection avec le stylo prérempli PYZCHIVA

Étape 1 Avant de commencer, vérifiez la boîte pour vous assurer qu'il s'agit de la bonne dose. Vous recevrez 45 mg ou 90 mg, comme prescrit par votre médecin.

- Si votre dose est de 45 mg, vous recevrez un stylo prérempli de 45 mg.
- Si votre dose est de 90 mg, vous recevrez un stylo prérempli de 90 mg ou deux stylos préremplis de 45 mg. Si vous recevez deux stylos préremplis de 45 mg pour une dose de 90 mg, vous devrez vous administrer deux injections, la deuxième immédiatement après la première.

Étape 2 Rassemblez les fournitures

- **Étape 2.1 :** Choisissez une surface de travail plane, propre et bien éclairée.
- **Étape 2.2 :** Rassemblez les fournitures dont vous aurez besoin pour préparer et administrer votre injection (**Figure B**).
- Vous aurez besoin des articles suivants.
 - Inclus dans l'emballage :
 - Stylo prérempli PYZCHIVA
 - Non inclus dans l'emballage :
 - Tampon d'alcool
 - Tampons d'ouate ou de gaze
 - Pansement adhésif
 - Contenant imperforable (**voir Mise au rebut du stylo prérempli PYZCHIVA**).

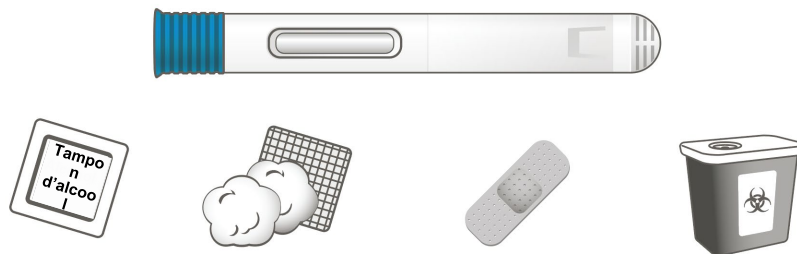


Figure B

Étape 3 Inspectez le stylo prérempli (figure C)

- **Étape 3.1 :** Vérifiez la date de péremption sur le stylo prérempli ou la boîte.
- **Étape 3.2 :** Vérifiez la présence de particules ou de décoloration dans la fenêtre d'observation du médicament. Le médicament doit être transparent, incolore à jaune pâle.
- **Étape 3.3 :** Assurez-vous que le stylo n'est pas endommagé.

- **N'utilisez pas** PYZCHIVA si :
 - la date de péremption est dépassée ou si le stylo prérempli a été conservé à une température ambiante allant jusqu'à 30 °C pendant plus d'une période unique allant jusqu'à 35 jours ou si le stylo prérempli a été conservé à des températures supérieures à 30 °C.
 - le médicament est congelé, anormalement coloré ou trouble ou s'il contient de grosses particules.
 - le stylo est endommagé.
 - le style est tombé et semble fissuré ou brisé.
- Il est normal de voir une ou plusieurs bulles dans la fenêtre.

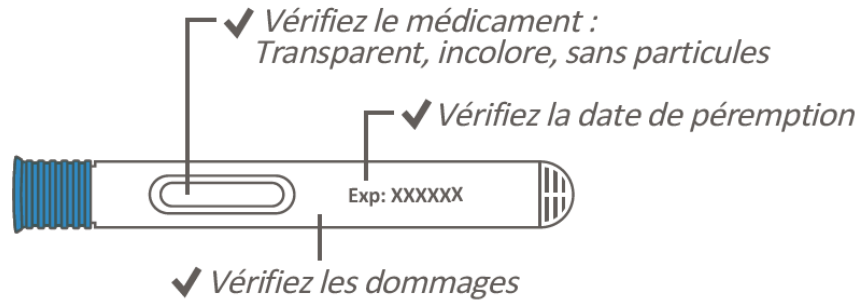


Figure C

Étape 4 Laissez le médicament atteindre la température ambiante

- Pour permettre au liquide d'atteindre une température d'injection plus confortable, laissez le stylo prérempli PYZCHIVA à la température ambiante pendant environ 30 minutes avant l'injection, après l'avoir sorti du réfrigérateur.
- **Ne réchauffez** d'aucune autre façon le stylo prérempli (par exemple, ne pas le réchauffer au four à micro-ondes ou dans l'eau chaude).



Étape 5 Lavez-vous les mains

- Lavez-vous bien les mains avec du savon et de l'eau tiède (**Figure D**).

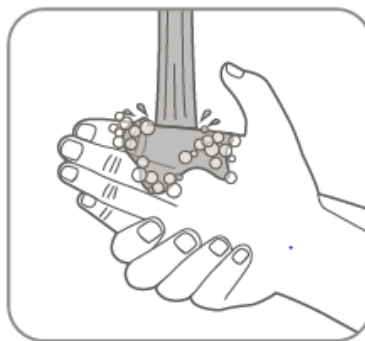


Figure D

Étape 6 Choisissez le site d'injection

- Choisissez un site d'injection dans la région de l'estomac (abdomen), des fesses et du haut des jambes (cuisses). Si un aidant vous administre l'injection, la partie externe du haut du bras peut également être utilisée. (**Figure E**)
- **Utilisez un site d'injection différent pour chaque injection.**
- **N'injectez pas** le médicament dans une région de la peau sensible, contusionnée, rouge ou dure ou qui présente des signes de psoriasis.

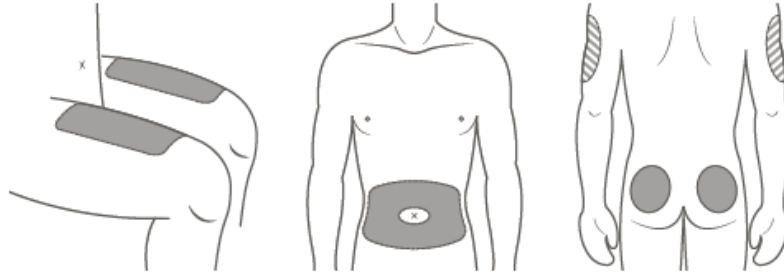


Figure E

*Les zones ombrées sont les sites d'injection recommandés.

Étape 7 Nettoyez la peau au site d'injection

- Nettoyez la peau avec un tampon d'alcool neuf à l'endroit où vous prévoyez administrer votre injection. **(Figure F)**
- **Ne touchez plus** cette zone avant d'administrer l'injection. Laissez sécher votre peau avant de procéder à l'injection.
- **Ne ventilez pas** la zone propre et **ne soufflez pas** dessus.

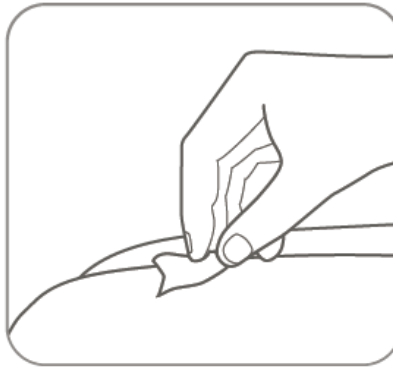


Figure F

Effectuer l'injection avec le stylo prérempli PYZCHIVA

Étape 8 Tirez le capuchon de l'aiguille tout droit pour l'enlever lorsque vous êtes prêt à injecter votre PYZCHIVA (figure G).

- Jetez le capuchon de l'aiguille.
- Il est normal de voir quelques gouttes de liquide sortir de l'aiguille.
- **Ne tordez pas** et **ne pliez pas** le capuchon de l'aiguille pendant son retrait, car cela pourrait endommager l'aiguille.
- **N'utilisez pas** le stylo prérempli s'il est tombé après que le capuchon de l'aiguille a été retiré. Communiquez avec votre professionnel de la santé pour obtenir des instructions.

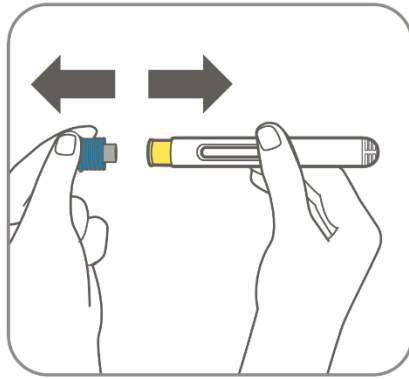


Figure G

Étape 9 Positionnez le stylo prérempli bien droit sur votre peau à un angle de 90 degrés (figure H).

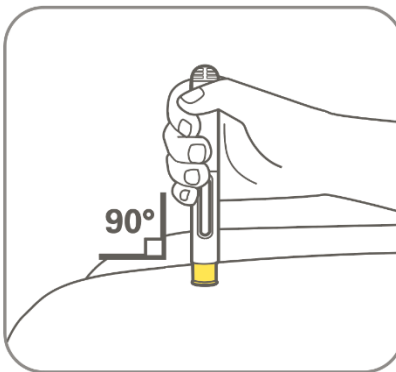


Figure H

Étape 10 Poussez fermement le stylo prérempli sur la peau pour commencer l'injection (Figure I).

- Vous pourriez entendre un premier clic lorsque l'injection commence.

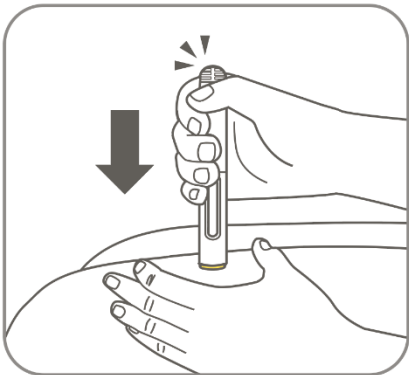


Figure I

Étape 11 Continuez à appuyer sur la peau jusqu'à ce que l'indicateur jaune cesse de bouger (Figure J).

Votre injection pourrait prendre jusqu'à **10 secondes**.

- Vous pourriez entendre un deuxième clic. Cela signifie que l'injection est terminée.
- **Ne relâchez pas** la pression contre le site d'injection avant la fin de l'injection.
- **Ne bougez pas** le stylo prérempli pendant l'injection.

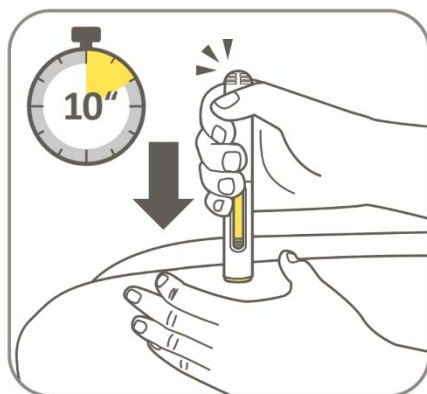


Figure J

Étape 12 Vérifiez que la fenêtre d'observation est devenue jaune pour vous assurer que la dose complète a été administrée et retirez le stylo vide de votre peau (Figure K).

- La gaine de l'aiguille recouvrira complètement l'aiguille.
- Comme dans la **Figure K**, une petite bande grise peut encore être visible dans la fenêtre d'observation.
- Lorsque l'aiguille est retirée de votre peau, un léger saignement ou quelques gouttes de sang peuvent apparaître au site d'injection. C'est normal. Vous pouvez appliquer un tampon d'ouate ou de gaze en exerçant une pression sur le site d'injection, au besoin. Ne frottez pas le site d'injection. Vous pouvez recouvrir le site d'injection avec un petit pansement adhésif, au besoin.

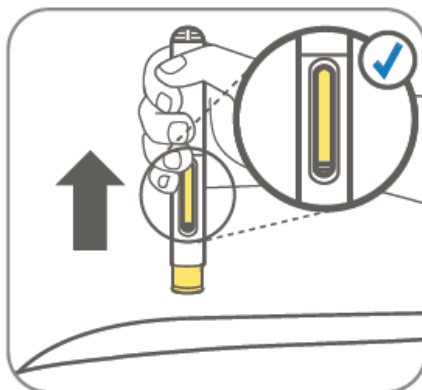


Figure K

Si votre dose est de 90 mg, vous recevrez un stylo prérempli de 90 mg ou deux stylos préremplis de 45 mg. Si vous recevez deux stylos préremplis de 45 mg pour une dose de 90 mg, vous devez vous administrer une deuxième injection, immédiatement après la première. Répétez les étapes 1 à 12 pour la deuxième injection à l'aide d'un stylo neuf. Choisissez un site différent pour la deuxième injection.

Mise au rebut du stylo prérempli PYZCHIVA

Étape 13 Mettez le stylo utilisé dans un contenant imperforable immédiatement après l'utilisation (figure L).

- **Ne jetez pas** (ne mettez pas au rebut) des stylos individuels dans vos ordures ménagères.
- **Ne recyclez pas** votre contenant imperforable usagé.



Figure L

Gardez PYZCHIVA et tous les médicaments hors de la portée des enfants.

INSTRUCTIONS POUR INJECTER PYZCHIVA À PARTIR D'UNE FIOLE DE 45 mg/0,5 mL

N'agitez jamais la solution PYZCHIVA pour injection sous-cutanée. Une agitation vigoureuse et prolongée risque d'endommager le produit. N'utilisez pas le produit s'il a été agité vigoureusement.

PYZCHIVA ne doit pas être mélangé avec d'autres liquides pour injection.

1 : VÉRIFICATION DE LA FIOLE OU DES FIOLES ET RASSEMBLEMENT DU MATÉRIEL

Sortez la ou les fioles du réfrigérateur

Si votre dose est de 45 mg, vous recevrez une fiole de 45 mg. Si votre dose est de 90 mg, vous recevrez deux fioles de 45 mg. Si vous recevez deux fioles de 45 mg pour une dose de 90 mg, vous devrez vous administrer deux injections, l'une immédiatement après l'autre. Utilisez une aiguille et une seringue neuves. Choisissez un site différent pour la deuxième injection.

Les enfants pesant moins de 60 kg ont besoin d'une dose inférieure à 45 mg. Assurez-vous de connaître la quantité (volume) et le type de seringue appropriés à la posologie. Si vous ne connaissez pas la quantité ou le type de seringue requis, communiquez avec votre professionnel de la santé pour obtenir des instructions supplémentaires.

Vérifiez la date de péremption

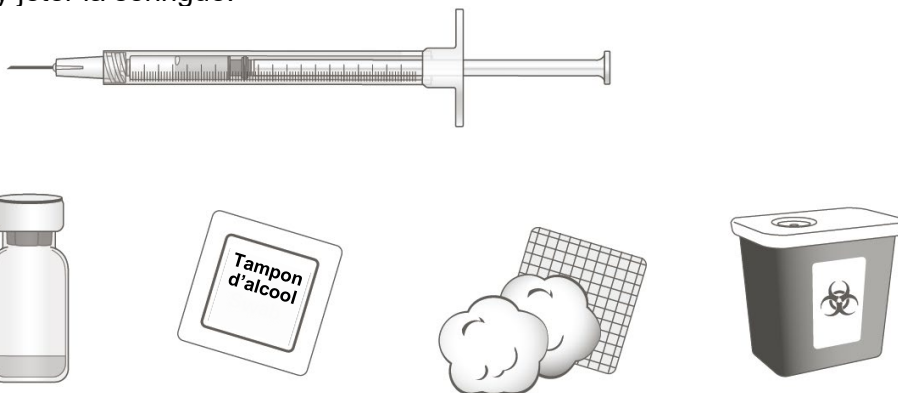
Ouvrez la boîte et retirez la fiole. Vérifiez la date de péremption sur la fiole et sur l'étiquette de la boîte. N'utilisez pas la fiole si la date de péremption est dépassée.

Vérifiez la solution dans la fiole

Vérifiez que la fiole n'est pas endommagée. Examinez la solution ou le liquide dans la fiole pour vous assurer qu'il est transparent, incolore à jaune pâle. **N'utilisez PAS** le produit s'il est congelé, anormalement coloré ou trouble, ou s'il contient des particules. Communiquez avec votre professionnel de la santé pour obtenir de l'aide.

Rassemblez les autres fournitures

Rassemblez les autres articles dont vous aurez besoin pour votre injection : une seringue, une aiguille, des lingettes antiseptiques, un tampon d'ouate ou de gaze et un contenant imperforable pour y jeter la seringue.

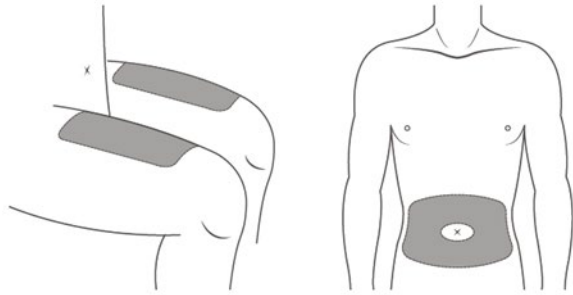


2 : CHOIX ET PRÉPARATION DU SITE D'INJECTION

Choisissez le site d'injection*

Le haut de la cuisse et le ventre (abdomen), à au moins 2 pouces du nombril, sont de bons sites d'injection. Évitez, dans la mesure du possible, les zones de peau touchées par le psoriasis. Si

vosre aidant vous administre l'injection, il peut également choisir le haut du bras ou une fesse.



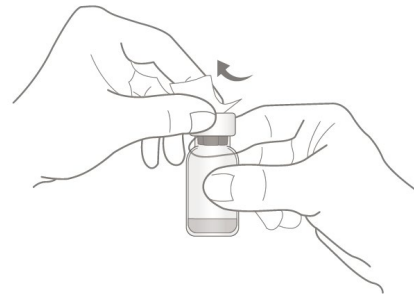
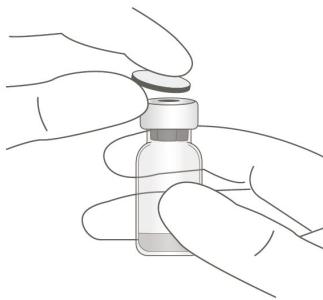
* Les zones ombrées sont les sites d'injection recommandés.

Préparez le site d'injection

Lavez-vous soigneusement les mains avec du savon et de l'eau tiède. Nettoyez le site d'injection avec une lingette antiseptique. **NE TOUCHEZ PLUS** cette zone avant de faire l'injection.

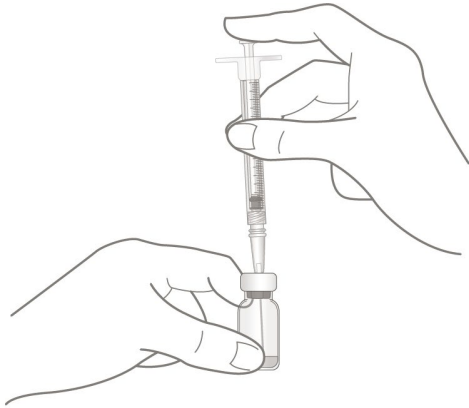
3 : PRÉPARATION DE LA DOSE

Retirez le capuchon supérieur de la fiole sans enlever le bouchon. Nettoyez le bouchon avec une lingette antiseptique.



Retirez le protège-aiguille de la seringue. Ne touchez pas l'aiguille et ne laissez pas l'aiguille entrer en contact avec quoi que ce soit.

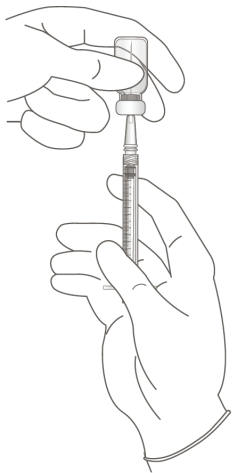
Placez la fiole sur une surface plane et enfoncez l'aiguille de la seringue à travers le bouchon en caoutchouc.



Renversez la fiole et la seringue.

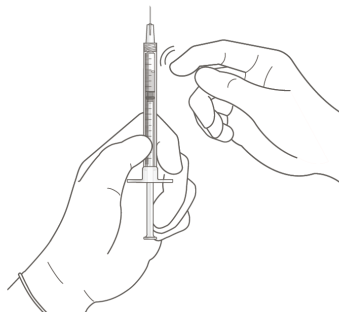
Chez les adultes et les enfants âgés de 6 à 17 ans qui pèsent 60 kg ou plus, tirez sur le piston de la seringue pour remplir la seringue avec toute la quantité (volume) de liquide prescrite par votre professionnel de la santé. Il est important que l'aiguille reste toujours baignée dans le liquide pour éviter la formation de bulles d'air dans la seringue.

Chez les enfants âgés de 6 ans ou plus qui pèsent moins de 60 kg, la quantité de liquide prescrite par votre professionnel de la santé peut être inférieure à 0,5 mL. Votre professionnel de la santé recommandera la quantité de liquide nécessaire.



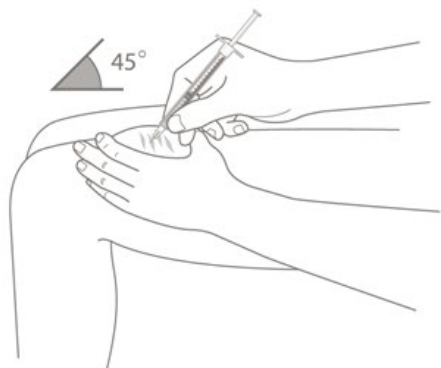
Retirez l'aiguille de la fiole

Tenez la seringue avec l'aiguille pointée vers le haut pour vérifier s'il y a des bulles d'air à l'intérieur. Si des bulles sont présentes, tapotez doucement le côté de la seringue pour les faire remonter à la surface, puis appuyez sur le piston jusqu'à ce que tout l'air (mais aucun liquide) soit expulsé. Ne posez pas la seringue et ne laissez pas l'aiguille entrer en contact avec quoi que ce soit.



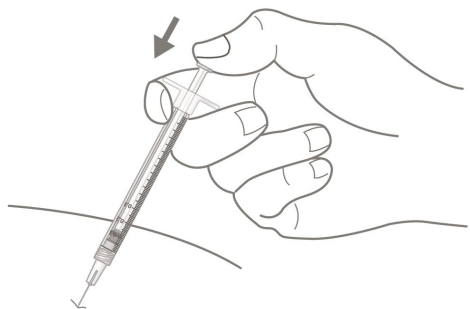
4 : INJECTION DU MÉDICAMENT

Pincez doucement la peau nettoyée entre le pouce et l'index, sans trop serrer.



Poussez l'aiguille de la seringue dans la peau pincée.

Enfoncez le piston à l'aide du pouce aussi loin que possible, de façon à injecter tout le liquide. Appuyez lentement et régulièrement, en continuant de pincer doucement le pli de peau.



Après avoir poussé le piston aussi loin que possible, retirez l'aiguille et relâchez la peau.

Appliquez une lingette antiseptique sur le site d'injection en exerçant une pression pendant quelques secondes après l'injection.

Mettez au rebut la seringue vide et la ou les fioles

Jetez toute portion inutilisée de PYZCHIVA conformément aux exigences locales. Jetez immédiatement la seringue vide dans le contenant imperforable. Pour votre propre sécurité et votre santé, et pour la sécurité des autres, les fioles, les aiguilles et les seringues ne doivent JAMAIS être réutilisées. Jetez le contenant imperforable conformément aux règlements locaux. Les fioles vides, les lingettes antiseptiques et les autres fournitures peuvent être jetées avec vos

ordures ménagères ordinaires.

Utilisez un tampon d'ouate ou de gaze

Il pourrait y avoir une petite quantité de sang ou de liquide au site d'injection, ce qui est normal. Vous pouvez exercer une pression sur le site d'injection avec un tampon d'ouate ou de gaze pendant 10 secondes. Ne frottez pas le site d'injection. Vous pouvez recouvrir le site d'injection avec un petit pansement adhésif, au besoin.

Dose habituelle

Psoriasis

Pour le traitement du psoriasis, PYZCHIVA est administré par injection sous la peau.

Adultes

La dose recommandée de PYZCHIVA est de 45 mg aux semaines 0 et 4 puis toutes les 12 semaines par la suite. Votre professionnel de la santé pourrait envisager de vous traiter toutes les 8 semaines.

Une dose de 90 mg peut être utilisée chez les patients pesant plus de 100 kg.

Psoriasis chez les enfants (âgés de 6 ans ou plus) :

La dose recommandée de PYZCHIVA en fonction du poids corporel (comme indiqué ci-dessous) est administrée aux semaines 0 et 4 et toutes les 12 semaines par la suite.

| Poids | Dose recommandée de PYZCHIVA | Forme posologique |
|-----------------|------------------------------|---|
| < 60 kg | 0,75 mg/kg* | Fiole |
| ≥ 60 à ≤ 100 kg | 45 mg | Seringue préremplie, stylo prérempli, fiole |
| > 100 kg | 90 mg | Seringue préremplie, stylo prérempli |

* Pour les patients dont le poids corporel est < 60 kg, utiliser uniquement la présentation en fiole. Pour calculer le volume d'injection (mL) chez les patients ayant un poids inférieur à 60 kg, utiliser la formule suivante : poids corporel (kg) x 0,0083 (mL/kg). Le volume calculé doit être arrondi au centième de mL près (0,01 mL) et administré à l'aide d'une seringue graduée de 1 mL. Le volume d'injection calculé par kg de poids corporel mesuré au moment de l'administration de la dose est également indiqué dans le tableau ci-dessous. Une fiole de 45 mg est disponible pour les patients pédiatriques qui ont besoin de recevoir une dose inférieure à la dose complète de 45 mg.

| Poids corporel au moment de l'administration (kg) | Dose (mg) | Volume d'injection (mL) |
|---|-----------|-------------------------|
| 15 | 11,3 | 0,12 |
| 16 | 12,0 | 0,13 |
| 17 | 12,8 | 0,14 |
| 18 | 13,5 | 0,15 |
| 19 | 14,3 | 0,16 |
| 20 | 15,0 | 0,17 |
| 21 | 15,8 | 0,17 |
| 22 | 16,5 | 0,18 |
| 23 | 17,3 | 0,19 |
| 24 | 18,0 | 0,20 |
| 25 | 18,8 | 0,21 |
| 26 | 19,5 | 0,22 |

| | | |
|----|------|------|
| 27 | 20,3 | 0,22 |
| 28 | 21,0 | 0,23 |
| 29 | 21,8 | 0,24 |
| 30 | 22,5 | 0,25 |
| 31 | 23,3 | 0,26 |
| 32 | 24,0 | 0,27 |
| 33 | 24,8 | 0,27 |
| 34 | 25,5 | 0,28 |
| 35 | 26,3 | 0,29 |
| 36 | 27,0 | 0,30 |
| 37 | 27,8 | 0,31 |
| 38 | 28,5 | 0,32 |
| 39 | 29,3 | 0,32 |
| 40 | 30,0 | 0,33 |
| 41 | 30,8 | 0,34 |
| 42 | 31,5 | 0,35 |
| 43 | 32,3 | 0,36 |
| 44 | 33,0 | 0,37 |
| 45 | 33,8 | 0,37 |
| 46 | 34,5 | 0,38 |
| 47 | 35,3 | 0,39 |
| 48 | 36,0 | 0,40 |
| 49 | 36,8 | 0,41 |
| 50 | 37,5 | 0,42 |
| 51 | 38,3 | 0,42 |
| 52 | 39,0 | 0,43 |
| 53 | 39,8 | 0,44 |
| 54 | 40,5 | 0,45 |
| 55 | 41,3 | 0,46 |
| 56 | 42,0 | 0,46 |
| 57 | 42,8 | 0,47 |
| 58 | 43,5 | 0,48 |
| 59 | 44,3 | 0,49 |

Chez les enfants âgés de 6 à 17 ans atteints de psoriasis, il est recommandé que PYZCHIVA soit administré par un professionnel de la santé. Si votre professionnel de la santé le juge approprié, vous ou votre aidant pourrez administrer PYZCHIVA, après avoir reçu une formation sur la technique d'injection en utilisant le type de seringue approprié et la quantité (volume) exacte qui doit être injectée (voir les **Instructions pour injecter vous-même PYZCHIVA sous la peau**). Rhumatisme psoriasique

Pour le traitement du rhumatisme psoriasique, PYZCHIVA est administré par injection sous la peau. La dose recommandée de PYZCHIVA est de 45 mg aux semaines 0 et 4 puis toutes les semaines par la suite. Une dose de 90 mg peut également être utilisée chez les patients pesant plus de 100 kg.

Maladie de Crohn et colite ulcéreuse

Pour le traitement de la maladie de Crohn ou de la colite ulcéreuse, la dose recommandée est une injection intraveineuse unique de PYZCHIVA I.V. basée sur le poids corporel (comme indiqué ci-dessous) suivie de 90 mg de PYZCHIVA administré par injection sous la peau (sous-cutanée).

| Poids | Dose recommandée de PYZCHIVA I.V. |
|-------------------|-----------------------------------|
| ≤ 55 kg | 260 mg |
| > 55 kg à ≤ 85 kg | 390 mg |
| > 85 kg | 520 mg |

Le schéma posologique recommandé pour la maladie de Crohn et pour la colite ulcéreuse est le suivant :

| Numéro de traitement | Moment du traitement Voie d'administration |
|----------------------|--|
| Traitement 1 | Semaine 0 Perfusion intraveineuse (PYZCHIVA I.V.) |
| Traitement 2 | 8 semaines après le traitement 1 Injection sous-cutanée (PYZCHIVA) |
| Traitements suivants | Toutes les 8 semaines* Injection sous-cutanée (PYZCHIVA) |

* Votre professionnel de la santé décidera si l'intervalle thérapeutique entre les injections doit rester à 8 semaines ou s'il peut passer à 12 semaines.

Surdose

Si, par inadvertance, vous vous injectez PYZCHIVA plus souvent que prévu, contactez votre professionnel de la santé.

Si vous pensez qu'une personne dont vous vous occupez ou que vous-même avez reçu une trop grande quantité de PYZCHIVA, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée

Si vous oubliez une dose, contactez votre professionnel de la santé pour obtenir des directives.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à PYZCHIVA?

Lorsque vous recevez PYZCHIVA, vous pourriez présenter des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous. Si c'est le cas, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires les plus fréquents associés à l'utilisation de PYZCHIVA sont les suivants :

- infections des voies respiratoires supérieures, comme un rhume
- infection du nez et de la gorge
- étourdissements
- maux de tête
- maux de gorge
- diarrhée
- nausées
- vomissements
- démangeaisons
- maux de dos
- courbatures
- douleurs articulaires

- grande fatigue
- rougeur de la peau autour du point d'injection
- douleur autour du point d'injection
- infection des sinus

PYZCHIVA est un médicament qui affecte votre système immunitaire, ce qui peut augmenter votre risque de présenter des effets secondaires graves, notamment :

Infections graves

- PYZCHIVA pourrait diminuer votre capacité à combattre les infections. Certaines infections pourraient s'aggraver au point de nécessiter une hospitalisation. Si vous avez une infection ou toute plaie ouverte, veuillez en aviser votre fournisseur de soins de santé avant de commencer à utiliser PYZCHIVA. Si vous contractez une infection, si vous présentez des signes d'infection comme de la fièvre, une grande fatigue, de la toux ou des symptômes ressemblant à ceux de la grippe, ou si vous avez la peau chaude, rouge ou douloureuse ou des plaies sur le corps, veuillez en aviser immédiatement votre fournisseur de soins de santé. Il peut s'agir de signes d'infection, comme une infection thoracique ou cutanée, ou un zona, pouvant entraîner de graves complications.
- Votre professionnel de la santé vous examinera pour déterminer si vous avez la tuberculose et vous fera passer un test de dépistage de la tuberculose. Si votre professionnel de la santé pense que vous risquez de présenter une tuberculose, il se peut que vous ayez à suivre un traitement antituberculeux avant de commencer le traitement par PYZCHIVA et au cours du traitement par PYZCHIVA.

Cancers

- PYZCHIVA pourrait réduire l'activité de votre système immunitaire et augmenter le risque de certains types de cancer. Informez votre professionnel de la santé si vous remarquez des changements inhabituels de votre peau ou toute modification de votre état de santé au cours de votre traitement par PYZCHIVA.

Affections graves de la peau

Desquamation de la peau (peau qui pèle) – une augmentation de la rougeur et de la desquamation de la peau sur une surface plus étendue du corps peuvent être les symptômes d'un psoriasis érythrodermique ou d'une dermatite exfoliative, qui sont des affections graves de la peau. Contactez votre professionnel de la santé immédiatement si vous remarquez l'un de ces signes.

| Effets secondaires graves et mesures à prendre | | | |
|--|---|-------------------|--|
| Symptôme ou effet | Consultez un professionnel de la santé. | | Cessez d'utiliser le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux. |
| | Dans les cas sévères seulement | Dans tous les cas | |
| TRÈS FRÉQUENT (> 10%) | | | |
| Infection du nez, des sinus ou de la gorge (rhume) | ✓ | | |
| FRÉQUENT (≥ 1 % et < 10 %) | | | |
| Mal de gorge, congestion nasale | ✓ | | |
| Réaction allergique (éruption cutanée) | | ✓ | |
| PEU FRÉQUENT (≥ 0,1 % et < 1 %) | | | |
| Cellulite (infection cutanée) | | ✓ | |
| Infections vaginales aux levures | ✓ | | |
| Abcès dentaire/infection dentaire | | ✓ | |
| RARE (≥ 0,01 % et < 0,1 %) | | | |
| Réactions allergiques graves (p. ex. : enflure au visage ou difficulté à respirer; les symptômes tels que la toux, l'essoufflement ou la fièvre peuvent indiquer une réaction allergique pulmonaire) | | | ✓ |
| Augmentation de la rougeur et de la desquamation de la peau (peau qui pèle) | | ✓ | |

En général, les effets secondaires de PYZCHIVA observés chez les enfants de 6 à 17 ans sont semblables à ceux observés chez les adultes.

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommode qui n'est pas mentionné ici ou qui s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit de santé à Santé Canada :

- en visitant le site Web de déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur;

ou

- en téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation

Si vous utilisez PYZCHIVA à la maison, il est important de garder le produit au réfrigérateur entre 2 et 8 °C, mais pas dans le congélateur. PYZCHIVA ne doit pas être congelé. Conserver le produit dans sa boîte d'origine à l'abri de la lumière jusqu'au moment de l'utiliser. Ne pas agiter.

Au besoin, des seringues préremplies et des stylos préremplis individuels PYZCHIVA peuvent également être conservés dans leur boîte d'origine à l'abri de la lumière à température ambiante, jusqu'à 30 °C, pendant une période unique allant jusqu'à 35 jours. Noter la date à laquelle la seringue préremplie ou le stylo prérempli est retiré pour la première fois du réfrigérateur sur la boîte et la nouvelle date de péremption dans les espaces prévus à cet effet. Au terme de cette période, le produit peut être remis au réfrigérateur pendant une période maximale de 60 jours à une température variant entre 2 et 8 °C comme condition de conservation secondaire facultative. Jeter la seringue ou le stylo s'ils ne sont pas utilisés dans les 35 jours suivant le début de la conservation à température ambiante et dans les 60 jours après avoir été remis au réfrigérateur dans le cadre de la conservation secondaire facultative ou avant la date de péremption initiale, selon la première éventualité.

Toujours garder les médicaments hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir plus sur PYZCHIVA :

- Parlez-en à votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patients. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html), le site Web du distributeur canadien (Organon Canada Inc.) www.organon.ca, ou peut être obtenu en téléphonant au 1-844-820-5468.

Le présent feuillet a été rédigé par : Samsung Bioepis Co., Ltd

Dernière révision : 21 novembre 2025

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

LISEZ CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

PrPYZCHIVA^{MC} I.V.

Piz-chi-va

ustekinumab pour injection

Solution pour perfusion intraveineuse

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à recevoir **PYZCHIVA I.V.** Ce feuillet est un résumé et il ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce produit. Discutez avec votre professionnel de la santé de votre maladie et de votre traitement, et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur **PYZCHIVA I.V.** sont disponibles.

PYZCHIVA est un médicament biologique biosimilaire (biosimilaire) du médicament biologique de référence STELARA®. Un biosimilaire est autorisé en fonction de sa similarité à un médicament biologique de référence dont la vente est déjà autorisée.

Pourquoi utilise-t-on PYZCHIVA I.V. ?

- **Adultes atteints de la maladie de Crohn u de colite ulcéreuse**

PYZCHIVA I.V./PYZCHIVA est un médicament délivré sur ordonnance approuvé pour le traitement des adultes atteints de maladie de Crohn modérément à sévèrement active ou atteints de colite ulcéreuse modérément à sévèrement active. Chez les patients atteints de maladie de Crohn ou de colite ulcéreuse, la première dose, c'est-à-dire celle de PYZCHIVA I.V., est administrée par perfusion intraveineuse, au moyen d'une aiguille insérée dans une veine. Les doses suivantes de PYZCHIVA seront administrées par injection sous la peau.

La maladie de Crohn (MC) est une maladie inflammatoire chronique de l'intestin. La colite ulcéreuse est une maladie inflammatoire du côlon. Si vous souffrez d'une maladie de Crohn ou d'une colite ulcéreuse modérément à sévèrement active qui n'a pas répondu à d'autres médicaments et que vous êtes un adulte, vous pourriez recevoir un traitement par PYZCHIVA I.V./PYZCHIVA pour aider à réduire vos symptômes et à maîtriser la maladie. PYZCHIVA I.V./PYZCHIVA pourrait permettre de réduire ou de cesser l'emploi de corticostéroïdes.

Comment PYZCHIVA I.V. agit-il?

PYZCHIVA I.V. bloque l'action de deux protéines dans votre corps qui s'appellent interleukine 12 (IL-12) et interleukine 23 (IL-23). Chez les personnes atteintes de maladie de Crohn ou de colite ulcéreuse, le système immunitaire peut attaquer des parties du corps et une telle attaque fait appel à l'IL-12 et l'IL-23. L'ustekinumab peut empêcher l'IL-12 et l'IL-23 d'inciter le système immunitaire à attaquer le tube digestif.

Quels sont les ingrédients de PYZCHIVA I.V. ?

Ingrédient médicamenteux : ustekinumab

Ingrédients non médicamenteux : histidine et monochlorhydrate monohydraté d'histidine, méthionine, édétate disodique, polysorbate 80, saccharose et eau pour solutions injectables. Ne contient aucun agent de conservation.

PYZCHIVA I.V. se présente sous la forme pharmaceutique suivante :

PYZCHIVA I.V. est offert en solution stérile dans des fioles à usage unique. Chaque fiole contient 130 mg d'ustekinumab dans 26 mL.

N'utilisez pas PYZCHIVA I.V. dans les cas suivants :

- si vous avez une infection grave telle que la tuberculose, des infections dues à des bactéries ou à des champignons ou des infections bactériennes qui se sont répandues dans tout le corps (sepsis);
- si vous avez déjà eu une réaction allergique à PYZCHIVA I.V. ou PYZCHIVA ou à l'un des ingrédients de PYZCHIVA I.V.. Voir ci-dessous la liste complète des ingrédients de PYZCHIVA I.V.;
- si la date de péremption figurant sur l'étiquette est dépassée;
- si le sceau est brisé;
- si le liquide a une couleur anormale, une apparence trouble ou des particules en suspension;
- si vous savez ou pensez qu'il peut avoir été exposé à des températures extrêmes (p. ex. s'il a été congelé ou chauffé par accident).

Vous ne devez pas recevoir de vaccin vivant pendant un traitement par PYZCHIVA I.V.

En cas d'utilisation de PYZCHIVA I.V. pendant la grossesse, le professionnel de la santé de l'enfant doit être averti avant que le bébé ne reçoive un vaccin, y compris un vaccin vivant, comme le vaccin BCG (utilisé pour prévenir la tuberculose), le vaccin contre le rotavirus ou tout autre vaccin vivant.

Consultez votre professionnel de la santé avant d'utiliser PYZCHIVA I.V., afin d'assurer le bon usage du médicament et de réduire la possibilité d'effets indésirables. Informez votre professionnel de la santé de votre état actuel ainsi que de vos problèmes de santé, notamment :

- si vous avez déjà eu une réaction allergique à PYZCHIVA I.V. ou PYZCHIVA. Parlez-en à votre professionnel de la santé si vous n'êtes pas certain;
- si vous avez une infection quelconque, même très mineure;
- si vous avez une infection qui ne disparaît pas ou des antécédents d'infection qui ne cesse de réapparaître;
- si vous ressentez une brûlure lorsque vous urinez;
- si vous avez la diarrhée ou des douleurs abdominales;
- si vous avez eu la tuberculose, observez du sang dans vos expectorations ou si vous avez été récemment en contact avec quelqu'un qui pourrait avoir la tuberculose;
- si vous avez ou avez eu un cancer, quel qu'en soit le type;
- si vous présentez des lésions nouvelles ou changeantes de la peau;
- si vous avez récemment reçu ou prévoyez de recevoir un vaccin. Informez votre professionnel de la santé si quelqu'un dans votre foyer a besoin d'une vaccination. Les virus contenus dans certains vaccins peuvent être transmis aux personnes dont le système immunitaire est affaibli, ce qui pourrait avoir des conséquences graves;
- si vous recevez actuellement ou avez reçu des injections contre des allergies, surtout pour des réactions allergiques graves;
- si vous êtes enceinte, pensez l'être ou avez l'intention de devenir enceinte, ou si vous allaitez. De petites quantités de PYZCHIVA I.V. peuvent passer dans le lait maternel.

Contactez immédiatement votre professionnel de la santé :

- si vous présentez les signes d'une réaction allergique grave, tels qu'une éruption cutanée, une enflure du visage, des lèvres, de la bouche ou de la gorge, une respiration sifflante, des étourdissements, une difficulté à avaler ou à respirer;
- si vous présentez des maux de tête, des troubles de la vue, des crises convulsives ou si vous remarquez un changement de votre état mental (p. ex. de la confusion).

Nous disposons d'une expérience limitée sur l'utilisation de l'ustekinumab chez les femmes enceintes et les femmes qui allaitent. Si vous êtes une femme en mesure de procréer, vous devez utiliser une méthode de contraception efficace lorsque vous commencez un traitement par PYZCHIVA I.V. et parler à votre professionnel de la santé avant d'envisager une grossesse. Si vous êtes enceinte ou si vous allaitez, votre professionnel de la santé vous aidera à décider si un traitement par PYZCHIVA I.V./PYZCHIVA est approprié dans votre cas.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous les médicaments et produits de santé que vous utilisez, y compris : médicaments d'ordonnance et en vente libre, vitamines, minéraux, suppléments naturels et produits de médecine douce.

Sachez quels médicaments vous prenez. Faites une liste de vos médicaments et montrez-la à vos professionnels de la santé lorsqu'on vous prescrit un nouveau médicament.

Les produits suivants pourraient interagir avec PYZCHIVA I.V. :

- PYZCHIVA I.V. peut modifier la manière dont votre corps réagit aux vaccins vivants.
- PYZCHIVA I.V. peut interagir avec d'autres médicaments qui réduisent l'activité du système immunitaire.

Votre professionnel de la santé évaluera votre état de santé avant chaque traitement.

Si vous avez des questions, posez-les à votre fournisseur de soins de santé.

Comment utiliser PYZCHIVA I.V.?

Dose habituelle

Maladie de Crohn et colite ulcéreuse

Pour le traitement de la maladie de Crohn ou de la colite ulcéreuse, la dose recommandée est une dose intraveineuse unique de PYZCHIVA I.V. basée sur le poids corporel (comme indiqué ci-dessous) suivie de 90 mg de PYZCHIVA administré par injection sous la peau (sous-cutanée).

| Poids | Dose recommandée de PYZCHIVA I.V. |
|-------------------|--|
| ≤ 55 kg | 260 mg |
| > 55 kg à ≤ 85 kg | 390 mg |
| > 85 kg | 520 mg |

Le schéma posologique recommandé pour la maladie de Crohn et pour la colite ulcéreuse est le suivant :

| Numéro de traitement | Moment du traitement Voie d'administration |
|-----------------------------|---|
| Traitement 1 | Semaine 0 Perfusion intraveineuse (PYZCHIVA I.V.) |
| Traitement 2 | 8 semaines après le traitement 1 Injection sous-cutanée (PYZCHIVA) |
| Traitements suivants | Toutes les 8 semaines* Injection sous-cutanée (PYZCHIVA) |

* Votre professionnel de la santé décidera si l'intervalle thérapeutique entre les injections doit rester à 8 semaines ou s'il peut passer à 12 semaines.

La dose initiale de PYZCHIVA I.V. pour la perfusion intraveineuse dans le cadre du traitement de la maladie de Crohn ou de la colite ulcéreuse sera administrée sur une période d'au moins une heure.

Surdose

En cas de surdosage, on recommande de surveiller le patient afin de déceler tout signe ou symptôme d'effets indésirables et d'instaurer immédiatement un traitement approprié des symptômes.

Si vous pensez qu'une personne dont vous vous occupez ou que vous-même avez reçu une trop grande quantité de PYZCHIVA I.V., contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à PYZCHIVA I.V. ?

Lorsque vous recevez PYZCHIVA I.V., vous pourriez présenter des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous. Si c'est le cas, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires les plus fréquents associés à l'utilisation de PYZCHIVA I.V. sont les suivants :

- infections des voies respiratoires supérieures, comme un rhume
- infection du nez et de la gorge
- étourdissements
- maux de tête
- maux de gorge
- diarrhée
- nausées
- vomissements
- démangeaisons
- maux de dos
- courbatures
- douleurs articulaires
- grande fatigue
- rougeur de la peau autour du point d'injection
- douleur autour du point d'injection

- infection des sinus

PYZCHIVA I.V. est un médicament qui affecte votre système immunitaire, ce qui peut augmenter votre risque de présenter des effets secondaires graves, notamment :

Infections graves

- PYZCHIVA I.V. pourrait diminuer votre capacité à combattre les infections. Certaines infections pourraient s'aggraver au point de nécessiter une hospitalisation. Si vous avez une infection ou toute plaie ouverte, veuillez en aviser votre fournisseur de soins de santé avant de commencer à utiliser PYZCHIVA I.V. Si vous contractez une infection, si vous présentez des signes d'infection comme de la fièvre, une grande fatigue, de la toux ou des symptômes ressemblant à ceux de la grippe, ou si vous avez la peau chaude, rouge ou douloureuse ou des plaies sur le corps, veuillez en aviser immédiatement votre fournisseur de soins de santé. Il peut s'agir de signes d'infection, comme une infection thoracique ou cutanée, ou un zona, pouvant entraîner de graves complications.
- Votre professionnel de la santé vous examinera pour déterminer si vous avez la tuberculose et vous fera passer un test de dépistage de la tuberculose. Si votre professionnel de la santé pense que vous risquez de présenter une tuberculose, il se peut que vous ayez à suivre un traitement antituberculeux avant de commencer le traitement par PYZCHIVA I.V.

Cancers

- PYZCHIVA I.V. pourrait réduire l'activité de votre système immunitaire et augmenter le risque de certains types de cancer. Informez votre professionnel de la santé si vous remarquez des changements inhabituels de la peau ou toute modification de votre état de santé au cours de votre traitement par PYZCHIVA I.V.

Affections graves de la peau

Desquamation de la peau (peau qui pèle) – une augmentation de la rougeur et de la desquamation de la peau sur une surface plus étendue du corps peuvent être les symptômes d'un psoriasis érythrodermique ou d'une dermatite exfoliative, qui sont des affections graves de la peau. Contactez votre professionnel de la santé immédiatement si vous remarquez l'un de ces signes.

| Effets secondaires graves et mesures à prendre | | | |
|--|---|-------------------|--|
| Symptôme ou effet | Consultez un professionnel de la santé. | | Cessez d'utiliser le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux. |
| | Dans les cas sévères seulement | Dans tous les cas | |
| TRÈS FRÉQUENT (> 10%) | | | |
| Infection du nez, des sinus ou de la gorge (rhume) | ✓ | | |
| FRÉQUENT (≥ 1 % et < 10 %) | | | |
| Mal de gorge, congestion nasale | ✓ | | |
| Réaction allergique (éruption cutanée) | | ✓ | |
| PEU FRÉQUENT (≥ 0,1 % et < 1 %) | | | |
| Cellulite (infection cutanée) | | ✓ | |
| Infections vaginales aux levures | ✓ | | |
| Abcès dentaire/infection dentaire | | ✓ | |
| RARE (≥ 0,01 % et < 0,1 %) | | | |
| Réactions allergiques graves (p. ex. : enflure au visage ou difficulté à respirer; les symptômes tels que la toux, l'essoufflement ou la fièvre peuvent indiquer une réaction allergique pulmonaire) | | | ✓ |
| Augmentation de la rougeur et de la desquamation de la peau (peau qui pèle) | | ✓ | |

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire inconfortable qui n'est pas mentionné ici ou qui s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit de santé à Santé Canada :

- en visitant le site Web de déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur;

ou

- en téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation

PYZCHIVA I.V. doit être conservé dans sa boîte d'origine, au réfrigérateur, entre 2 et 8 °C (36-46 °F) avant son utilisation. PYZCHIVA I.V. ne doit pas être congelé. Conserver le produit dans sa boîte d'origine à l'abri de la lumière jusqu'au moment de l'utiliser. Ne pas agiter. Toujours garder les médicaments hors de la portée et de la vue des enfants.

La stabilité chimique et physique de PYZCHIVA I.V. après l'ouverture a été démontrée pendant une période maximale de 1 mois à une température variant entre 2 °C et 8 °C, suivie d'une période maximale de 72 heures à une température allant jusqu'à 30 °C dans une solution de chlorure de sodium à 0,9 % et 0,45 %. D'un point de vue microbiologique, la solution pour perfusion doit être administrée immédiatement. Si elle n'est pas utilisée immédiatement, les durées et conditions de conservation après l'ouverture mais avant l'utilisation sont la responsabilité de l'utilisateur et ne doivent normalement pas dépasser 24 heures à une température variant entre 2 et 8 °C, à moins que la dilution n'ait eu lieu dans des conditions aseptiques contrôlées et validées.

Pour en savoir plus sur PYZCHIVA I.V. :

- Parlez-en à votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patients. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html), le site Web du distributeur canadien (Organon Canada Inc.) www.organon.ca, ou peut être obtenu en téléphonant au 1-844-820-5468.

Le présent feuillet a été rédigé par : Samsung Bioepis Co., Ltd

Dernière révision : 21 novembre 2025