MONOGRAPHIE DE PRODUIT

AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENT·E·S

[Pr]**STEQEYMA®**

injection d'ustekinumab

Solution pour injection sous-cutanée

45 mg/0,5 mL

90 mg/1,0 mL

[Pr]**STEQEYMA®** I.V.

ustekinumab pour injection

Solution pour perfusion intraveineuse

130 mg/26 mL (5 mg/mL)

Agent immunomodulateur sélectif

Celltrion, Inc.

23 Academy-ro 51 beon-gil Yeonsu-gu, Incheon

République de Corée

22014

Importé et distribué par

Celltrion Healthcare Canada Limited.

121 King Street West, Suite 1010, Toronto (Ontario) M5H 3T9

https://celltrionhealthcare.ca/

Date d'approbation initiale :
30 juillet 2024

Date de révision:
4 juin 2025

Numéro de contrôle : 291252

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE

1 INDICATIONS	06/2025
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	06/2025
7 Mises en garde et précautions, santé reproductive : risque pour les femmes et les hommes, Femmes en mesure de procréer	06/2025
7 Mises en garde et précautions, 7.1.1 Femmes enceintes	06/2025

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 2

TABLE DES MATIÈRES 2

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ 4

1 INDICATIONS 4

1.1 Pédiatrie 5

1.2 Gériatrie 5

2 CONTRE-INDICATIONS 5

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION 6

4.1 Considérations posologiques 6

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique 6

4.4 Administration 9

4.5 Dose oubliée 10

5 SURDOSE 11

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT 11

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS 12

7.1 Populations particulières 16

7.1.1 Femmes enceintes 16

7.1.2 Allaitement 16

7.1.3 Enfants et adolescents 17

7.1.4 Personnes âgées 17

8 EFFETS INDÉSIRABLES 17

8.1 Aperçu des effets indésirables 17
8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques 18
8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques 27
8.4 Résultats anormaux aux examens de laboratoire: données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives 27
8.5 Effets indésirables observées après la commercialisation.....27
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES 28
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses.....28
9.3 Interactions médicament-comportement 28
9.4 Interactions médicament-médicament 28
9.5 Interactions médicament-aliment 29
9.6 Interactions médicament-plante médicinale.....29
9.7 Interactions médicament- examens de laboratoire 29
10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE 29
10.1 Mode d'action 29
10.2 Pharmacodynamie 30
10.3 Pharmacocinétique 31
11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT 34
12 PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT 35
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES 35
13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES 35
14 ÉTUDES CLINIQUES 36
14.5 Essais cliniques – médicament biologique de référence **36**
15 MICROBIOLOGIE 75
16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE 75
17 MONOGRAPHIES DE RÉFÉRENCE 78
RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENT·E·S 79
RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENT·E·S 108

Steqeyma®/Steqeyma® I.V. (ustekinumab) est un médicament biologique biosimilaire à Stelara® / Stelara® I.V. (ustékinumab). Un biosimilaire est un médicament biologique qui a obtenu une autorisation sur la base d'une démonstration de similarité avec une version précédemment autorisée au Canada, connue sous le nom de 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 Steqeyma.

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

1 INDICATIONS

Les indications ont été autorisées sur la base de la similarité entre le Steqeyma®/Steqeyma® I.V. et le médicament biologique de référence Stelara®.

Steqeyma®/Steqeyma® 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

Steqeyma (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 enfants (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 Pédiatrie).

Rhumatisme psoriasique

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

Maladie de Crohn

Steqeyma/Steqeyma 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 (TNFα), ou qui ont présenté une réponse

insatisfaisante, une intolérance ou une dépendance aux corticostéroïdes.

Colite ulcéreuse

Steqeyma/Steqeyma 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 Pédiatrie

Enfants et adolescents (6 à 17 ans) : Steqeyma (ustekinumab) est indiqué pour 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 établies chez les patients pédiatriques âgés de moins de 6 ans atteints de psoriasis en plaques. Aucune étude sur l'ustekinumab pour injection n'a été menée chez les enfants et les adolescents. L'innocuité et l'efficacité de l'ustekinumab chez les enfants et les adolescents atteints de rhumatisme psoriasique, de maladie de Crohn ou de colite ulcéreuse n'ont pas été établies (voir 7.1.3 Enfants et adolescents et 14.5 Essais cliniques – médicament biologique de référence, **Psoriasis en plaques chez les enfants [âgés de 6 à 17 ans]**).

1.2 Gériatrie

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

- Steqeyma/Steqeyma 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).
- Steqeyma/Steqeyma 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 Steqeyma/Steqeyma 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, Steqeyma s'administre en injection sous-cutanée.

Chez l'adulte

La dose recommandée de Steqeyma 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 Essais cliniques – médicament biologique de référence, **Psoriasis en plaques chez les adultes, Efficacité de la reprise du traitement**).

Chez l'enfant (de 6 à 17 ans)

La dose recommandée de Steqeyma déterminée selon le poids corporel est indiquée ci-dessous (Tableau 1). Steqeyma doit être administré aux semaines 0 et 4, puis toutes les 12 semaines par la suite.

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

Tableau 1 : **Dose recommandée de Steqeyma chez les enfants atteints de psoriasis**

Poids	Dose recommandée	Forme posologique
< 60 kg [a]	0,75 mg/kg*	fiole
≥ 60 kg à ≤ 100 kg	45 mg	Seringue préremplie, fiole
> 100 kg [b]	90 mg	Seringue préremplie

* Pour calculer le volume d'injection (mL) chez les patients de < 60 kg, appliquer la formule suivante :

poids corporel (kg) x 0,0083 (mL/kg). Le volume calculé doit être arrondi au 0,01 mL près et administré à l'aide d'une seringue graduée de 1 mL. Une fiole de 45 mg est offerte pour les enfants 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 la présentation en fiole seulement.

[b] Seulement 3 patients âgés de 12 à 17 ans présentaient un poids corporel > 100 kg lors de l'étude.

Tableau 2 : **Volume d'injection de Steqeyma chez les enfants de moins de 60 kg**

Poids corporel au moment du dosage (kg)	Dose (mg)	Volume de l'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

Poids corporel au moment du dosage (kg)	Dose (mg)	Volume de l'injection (mL)
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, Steqeyma s'administre en injection sous-cutanée. La dose recommandée de Steqeyma 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 de Steqeyma 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 Steqeyma I.V.

Poids corporel du patient au moment de l'administration	Dose [a]	Nombre de fioles de 130 mg de Steqeyma 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 Steqeyma est de 90 mg administrée par voie sous-cutanée. La première dose sous-cutanée doit être donnée à la 8e 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 Steqeyma 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 Steqeyma/Steqeyma I.V. Chez les patients ayant obtenu une réponse au traitement par Steqeyma/Steqeyma 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

Steqeyma est présenté sous forme de seringues préremplies de 45 mg et de 90 mg et sous forme de fioles à usage unique de 45 mg. Chez les patients pédiatriques, il est recommandé que le Steqeyma soit administré par un professionnel de la santé. Le patient peut s'injecter lui-même le produit 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 PATIENT·E·S , **Comment prendre Steqeyma :**)

Avant l'injection sous-cutanée de Steqeyma, il faut inspecter visuellement la solution afin de vérifier l'absence de particules et de coloration anormales. Le produit est incolore à jaune pâle et peut contenir quelques petites particules de protéine translucides ou blanches. 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. Steqeyma ne contient aucun agent de conservation et par conséquent, tout produit inutilisé qui reste dans la fiole ou la seringue ne doit pas être utilisé.

Il faut informer les patients de s'injecter la quantité prescrite de Steqeyma conformément aux directives fournies dans la section RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENT·E·S.

Perfusion intraveineuse (maladie de Crohn et colite ulcéreuse)

Steqeyma I.V. est présenté sous forme de fioles de 130 mg. La solution est transparente à légèrement opalescente, incolore à jaune pâle et possède un pH d'environ 5,7. La perfusion intraveineuse de Steqeyma I.V. doit être administrée par des professionnels de la santé qualifiés.

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

Steqeyma 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 Steqeyma I.V. nécessaires d'après le poids corporel du patient (voir le Tableau 3). Chaque fiole de 26 mL de Steqeyma 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 équivalant à celui de la solution Steqeyma I.V. à ajouter (26 mL pour chaque fiole de Steqeyma 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 Steqeyma 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.
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 1 heure. Une fois diluée, la perfusion doit être terminée dans les 8 heures suivant la dilution dans la poche de perfusion à température ambiante.
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 Steqeyma I.V. en concomitance avec d'autres agents dans la même tubulure d'administration intraveineuse.
8. Steqeyma 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.

Si nécessaire, la solution pour perfusion diluée peut être conservée jusqu'à 48 heures au réfrigérateur entre 2 et 8 °C ou jusqu'à 8 heures à température ambiante (jusqu'à 25°C). La perfusion doit être terminée dans les 8 heures suivant la dilution de la poche de perfusion à température ambiante. Ne pas congeler. Jeter toute portion inutilisée de la solution pour perfusion.

4.5 Dose oubliée

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

5 SURDOSE

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 traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

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, teneurs et composition

Voie d'administration	Forme pharmaceutique / teneur / composition	Ingrédients non médicinaux
Injection sous-cutanée	Solution stérile en seringue préremplie à usage unique : 45 mg / 0,5 mL, 90 mg / 1,0 mL Solution stérile dans une fiole à usage unique : 45 mg/0,5 mL	L-histidine, monochlorhydrate monohydraté de L-histidine, polysorbate 80, saccharose, et eau pour injection
Perfusion intraveineuse	Solution stérile en fiole à usage unique 130 mg / 26 mL (5 mg/mL)	Sel disodique dihydraté d'EDTA, L-histidine, monochlorhydrate monohydraté de L-histidine, L-méthionine, polysorbate 80, saccharose, et eau pour injection

Steqeyma/Steqeyma I.V. (ustekinumab) est fourni dans les présentations suivantes :

Steqeyma

Seringue préremplie :

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

Fiole à usage unique :

- 45 mg/0,5 mL

Steqeyma I.V.

Fiole à usage unique :

- 130 mg/26 mL

Steqeyma : seringue préremplie/fiole de 45 mg ou seringue préremplie de 90 mg

Steqeyma est présenté sous forme de solution stérile pour injection sous-cutanée, dans une seringue de verre de type 1 à usage unique, à laquelle est fixée une aiguille de calibre 27 et de 0,5 pouce avec un protège-aiguille. La seringue est munie d'une gaine de protection. Steqeyma est 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 seringue/fiole et tous ses composants ne sont pas fabriqués en latex de caoutchouc naturel.

La solution est transparente à légèrement opalescente, incolore à jaune pâle et possède un pH d'environ 5,7. Chaque millilitre de Steqeyma renferme 90 mg d'ustekinumab. Steqeyma ne contient aucun agent de conservation.

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

Steqeyma est offert en emballages unitaires.

Steqeyma I.V. : fiole de 130 mg

Steqeyma 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. Le flacon et ses composants ne sont pas fabriqués à partir de latex de caoutchouc naturel.

La solution est transparente à légèrement opalescente, incolore à jaune pâle et possède un pH d'environ 5,7. Chaque millilitre de Steqeyma I.V. renferme 5,0 mg d'ustekinumab. Steqeyma I.V. ne contient aucun agent de conservation.

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

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 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 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.

Système 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 ne semble pas avoir eu un effet sur l'innocuité de l'ustekinumab. Dans les études portant sur la maladie de Crohn et la colite ulcéreuse, l'utilisation concomitante d'immunomodulateurs ([-mercaptopurine [6-MP], azathioprine (AZA), MTX) ou de corticostéroïdes ne semble pas avoir eu d'effet sur l'innocuité globale de l'ustekinumab. On doit faire preuve de prudence lorsque l'emploi concomitant d'un]immunosuppresseur et de l'ustekin[mab est envisagé ou lors du remplacement d'un autre médicament biologique par l'ustekinumab (voir 9.4 Interactions médicament-médicament, **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 vivant**).

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 l'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 l'ustekinumab.

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 l'ustekinumab 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 Allaitement

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 et adolescents

Enfants et adolescents (< 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'ustekinuamb n'a pas été étudié chez les enfants atteints de psoriasis en plaques âgés de moins de 6 ans (voir 14.5 Essais cliniques – médicament biologique de référence, **Psoriasis en plaques chez les enfants [6 à 17 ans]**).

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

7.1.4 Personnes âgées

Personnes âgées (> 65 ans): Parmi les 6 709 patients qui ont reçu de 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 signalés dans les études cliniques comparant l'ustekinumab au médicament biologique de référence étaient comparables. La description des effets indésirables dans cette section repose sur 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 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

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très précises. Les taux d'effets indésirables observés dans les essais cliniques ; par conséquent, ils peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans les essais cliniques d'un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables issues des essais cliniques peuvent être utiles pour identifier et estimer les taux d'effets indésirables des médicaments dans le cadre d'une utilisation réelle.

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
Troubles généraux et anomalies au site d'administration			
Fatigue	16 (1,6 %)	24 (2,5 %)	24 (2,5 %)
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 respiratoires supérieures	44 (4,5 %)	46 (4,7 %)	40 (4,1 %)
Infection dentaire	2 (0,2 %)	9 (0,9 %)	10 (1,0 %)
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif			
Arthralgie	23 (2,4 %)	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 gastro-intestinales			
Diarrhée	15 (1,5 %)	22 (2,3 %)	18 (1,8 %)
Nausées	10 (1,0 %)	18 (1,9 %)	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
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 supérieures	20 (5,8 %)	13 (6,2 %)	22 (6,3 %)
Affections musculosquelettiques 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 %)
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 gastro-intestinales			
Diarrhée	9 (2,6 %)	8 (3,8 %)	9 (2,6 %)
Nausées	8 (2,3 %)	8 (3,8 %)	10 (2,9 %)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané			
Prurit	14 (4,0 %)	12 (5,7 %)	16 (4,6 %)

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)**
Effets indésirables apparus en cours de traitement (système classe organe/terme privilégié)		
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 musculosquelettiques 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 = 133)**	**Ustekinumab à 90 mg**	
		Toutes les 12 sem. (n = 132)	**Toutes les 8 sem. (n = 131)**
Effets indésirables apparus en cours de traitement (système classe organe/terme privilégié)			
Affections gastro-intestinales			
Diarrhée	7 (5,3%)	11 (8,3%)	5 (3,8%)
Nausées	9 (6,8%)	10 (7,6%)	4 (3,1%)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration			
Fatigue	6 (4,5%)	8 (6,1%)	6 (4,6%)
Érythème au site d'injection	0	1 (0,8%)	7 (5,3%)
Douleur au site d'injection	1 (0,8%)	2 (1,5%)	0
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 musculosquelettiques 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. que dans le groupe placebo

Colite ulcéreuse

L'innocuité de 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 Ustekinumab I.V. (ustekinumab) – Étude UNIFI-I sur le traitement d'induction de la colite ulcéreuse, jusqu'à la semaine 8

Patients traités	**Placebo (n=319)**	**Ustekinumab I.V. à environ 6 mg/kg[¥] (n = 320)**
Effets indésirables apparus en cours de traitement (système classe organe/terme privilégié)		
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 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 traités	**Placebo (n=175)**	**Ustekinumab 90 mg**	
		Toutes les 12 sem. (n=172)	**Toutes les 8 sem. (n=176)**
Effets indésirables apparus en cours de traitement (système classe organe/terme privilégié)			
Affections gastro-intestinales			
Diarrhée	2 (1,1 %)	5 (2,9 %)	7 (4,0 %)
Nausées	4 (2,3 %)	4 (2,3 %)	6 (3,4 %)
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 supérieures	8 (4,6 %)	5 (2,9 %)	16 (9,1 %)
Sinusite	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			
Étourdissements	0 (0 %)	0 (0 %)	3 (1,7 %)
Céphalées	7 (4,0 %)	11 (6,4 %)	18 (10,2 %)
Affections psychiatriques			
Dépression	1 (0,6 %)	2 (1,2 %)	1 (0,6 %)
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			

Congestion nasale	0 (0 %)	0 (0 %)	3 (1,7 %)
Douleur oropharyngée	5 (2,9 %)	4 (2,3 %)	7 (4,0 %)
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 90 mg toutes les 12 sem. ou or 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 traités par l'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. Le taux d'infections graves était de 0,02 par année-patient de suivi chez les patients traités par l'ustekinumab (199 infections graves pour 11 581 années-patients de suivi), et ces infections comprenaient la pneumonie, les abcès anaux, le sepsis, la cellulite, la diverticulite, la gastro-entérite et les infections virales.

Néoplasies malignes

Dans la période contrôlée par placebo des essais 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.

Dans 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 de l'ustekinumab 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 indécelables, 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

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 similaires à ceux observés dans les études précédentes menées chez des adultes atteints de psoriasis en plaques.

Adolescents (12 à 17 ans)

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

Patients traités	Placebo (n=37)	Ustekinumab	
		Moitié de la posologie standard (n=37)	Posologie standard (n=36)
Affections gastro-intestinales			
Diarrhée	0	0	2 (5,6%)
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 %)

Enfants (6 à 11 ans)

Aucun nouveau problème d'innocuité n'a été repéré chez les enfants âgés de 6 à 11 ans et le profil d'innocuité observé chez ces patients était similaire au profil d'innocuité observé chez les adolescents âgés de 12 à 17 ans traités par l'ustekinumab..

8.3 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 sur 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 examens de laboratoire: 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	1580
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 observées 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 ne semblait pas avoir influencé 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 (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 (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, **Système immunitaire**, **Exposition du nourrisson in utero**).

Immunosuppresseurs

L'innocuité et l'efficacité de l'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 IgG1κ 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-12Rβ1 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-12Rβ1. 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 (IFNγ). 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'IFNγ 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 κB (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 impliquées 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 la maladie de Crohn ou de colite ulcéreuse, le traitement par ustekinumab/ustekinumab pour injection 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 injection d'ustekinumab 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 s.c. chez des patients adultes atteints de psoriasis sont présentés au Tableau 14. Les paramètres pharmacocinétiques de l'ustekinumab (Cl/F, Vd_z/F et $t_{½}$) 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} (jours)	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)
$t_{½}$ (jours)	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 à 12,9)	5,8 (± 3,5)	21	4,5 (1,5 à 14,9)	5,7 (± 3,6)
Vd_z/F (mL/kg)	18	154,2 (32,6 à 280,5)	160,5 (± 64,5)	21	160,5 (37,3 à 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 la 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 la 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 la 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 (Vdz/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 la 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 ($t_{½}$) 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 la maladie de Crohn ou de colite ulcéreuse.

Populations particulières et états pathologiques

- **Enfants et adolescents (< 18 ans) :** L'ustekinumab n'a pas fait l'objet d'études portant sur les patients pédiatriques 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 pour injection n'a pas fait l'objet d'études chez les patients 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 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 (≤ 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 (≤ 100 kg) dans le groupe ayant reçu la dose de 45 mg.

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

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

Au besoin, des seringues individuelles préremplies (ou des fioles de 130 mg) d'ustekinumab peuvent être conservées 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 31 jours.

Au besoin, les fioles individuelles de 45 mg peuvent être entreposées à température ambiante jusqu'à 30 °C pendant une période maximale de 15 jours dans le carton d'origine avec protection contre la lumière.

Noter la date à laquelle la seringue préremplie (ou fiole) est retirée pour la première fois du réfrigérateur et la nouvelle date de péremption sur la boîte dans les espaces prévus à cet effet. La nouvelle date de péremption ne doit pas dépasser la date de péremption originale imprimée sur la boîte. Une fois qu'une seringue (ou fiole) a été conservée à température ambiante, elle ne doit pas être remise au réfrigérateur. Jeter la seringue (ou fiole) si elle n'est pas utilisée au cours de la période précisé suivant le début de la conservation à température ambiante.

Si nécessaire, la solution pour perfusion diluée peut être conservée jusqu'à 48 heures au réfrigérateur entre 2 et 8 °C ou jusqu'à 8 heures à température ambiante (jusqu'à 25°C). Ne pas congeler. Jeter toute portion inutilisée de la solution pour perfusion.

12 PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT

Après l'administration de Steqeyma/Steqeyma 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

Nom propre : ustekinumab

Nom chimique : ustekinumab

Formule moléculaire et masse moléculaire : L'ustekinumab est un anticorps monoclonal IgG1κ entièrement humain ayant un poids moléculaire approximatif de 145 390 daltons.

Propriétés physicochimiques : STEQEYMA (ustekinumab) est transparent à légèrement opalescent, incolore à jaune pâle, avec un pH approximatif de 5,7. Steqeyma I.V. est transparent à jaune pâle, avec un pH approximatif de 5,7.

Caractéristiques du produit :

Steqeyma

Steqeyma (ustekinumab) est présenté sous forme de solution stérile pour injection sous-cutanée, dans une seringue de verre de type 1, à usage unique, à laquelle est fixée une aiguille de calibre 27 et de 0,5 pouce avec un protège-aiguille. La seringue est munie d'une gaine de protection. Le Steqeyma est également fourni comme solution stérile pour les injections sous-cutanées dans une fiole en verre à usage unique (type 1) pour l'administration de SC.

Steqeyma est offert sous deux formes pharmaceutiques : une seringue préremplie ou une fiole à usage unique de 45 mg dans 0,5 mL de solution ou une seringue préremplie de 90 mg dans 1 mL de solution. Chaque millilitre de la solution Steqeyma renferme 90 mg d'ustekinumab. Ne contient aucun agent de conservation.

Steqeyma I.V.

Steqeyma 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.

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 Essais 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'aine 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'étanercept 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

Nº 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 q 12 semaines (n = 255) 90 mg SC, semaines 0 et 4 puis q 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 q 12 semaines (n = 409) 90 mg SC, semaines 0 et 4 puis q 12 semaines (n = 411)	n = 1 230	46,2 (18 à 86)	H = 840 F = 390
C0743T12 (ACCEPT)	Actif avec évaluation en aveugle Contrôlé par comparateur	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	112 (44 %)	223 (44 %)	160 (39 %)	328 (40 %)	148 (43 %)	242 (44 %)

marquée ou sévère						
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 ≥ 1 du traitement classique[a]	139 (55 %)	270 (53 %)	254 (62 %)	490 (60 %)	347 (100 %)	555 (100 %)
Absence de réponse, contre-indication ou intolérance ≥ 3 des 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 le 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 ≥ 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 ≥ 90 % au score PASI par rapport au départ (PASI 90) étaient dénommés répondeurs PASI 90, tandis que ceux ayant obtenu une amélioration ≥ 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 (PHOENIX1) ; 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 questionnaire auto-administré 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'étanercept et évalué l'innocuité de l'ustekinumab et de l'étanercept 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'étanercept et des deux posologies de l'ustekinumab, s'est déroulée de la semaine 0 à la semaine 12. Cet essai a été conçu pour tester la supériorité de chaque posologie de ustekinumab sur l'étanercept 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 essais 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 essais PHOENIX 1 et PHOENIX 2, un pourcentage nettement plus important de patients randomisés pour recevoir de 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 de 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 de 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**		
		ustekinumab			**ustekinumab**	
	Placebo	**45 mg**	**90 mg**	**Placebo**	**45 mg**	**90 mg**
Semaine 12						
Patients randomisés	255	255	256	410	409	411
Réponse PASI						
Réponse PASI 50[a]	26 (10 %)	213 (84 %)	220 (86 %)	41 (10 %)	342 (84 %)	367 (89 %)
Réponse PASI 75[a]	8 (3 %)	171 (67 %)	170 (66 %)	15 (4 %)	273 (67 %)	311 (76 %)
Réponse PASI 90[a]	5 (2 %)	106 (42 %)	94 (37 %)	3 (1 %)	173 (42 %)	209 (51 %)
Réponse 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						

Réponse PASI 50	--	228 (91 %)	234 (96 %)	--	369 (93 %)	380 (95 %)
Réponse PASI 75	--	178 (71 %)	191 (79 %)	--	276 (70 %)	314 (79 %)
Réponse PASI 90	--	123 (49 %)	135 (56 %)	--	178 (45 %)	217 (54 %)
Réponse 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 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 de 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 de 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 de 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 de l'ustekinumab à 45 mg (13 %) ou à 90 mg (11 %) ont obtenu un score PASI de résolution des lésions de 0 (soit une réponse 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 de l'ustekinumab à 45 mg, et de 18 % et 51 % dans celui ayant reçu de 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 de 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 de l'ustekinumab à 45 mg, 89 % de ceux ayant reçu de 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 de l'ustekinumab à 45 mg et à 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 de l'ustekinumab à 90 mg que chez ceux ayant reçu de l'ustekinumab à 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.

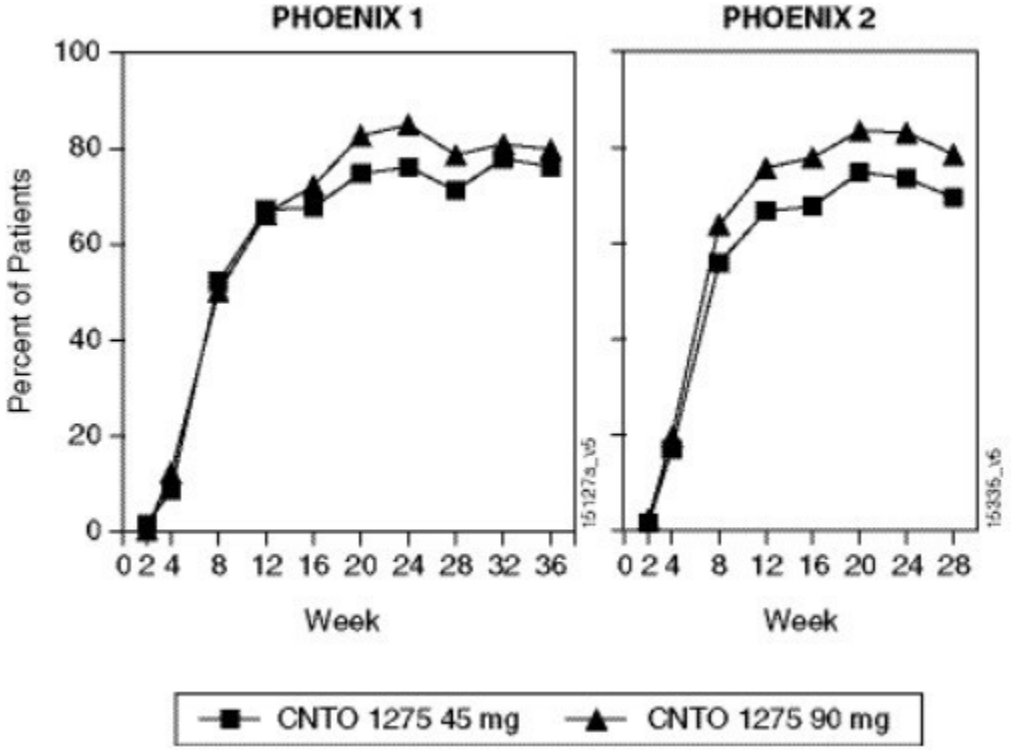

Figure 1 : Réponse PASI 75 dans le temps aux études PHOENIX 1 et 2

Les analyses prédéterminées de l'efficacité en fonction du poids corporel réalisées dans le cadre des essais 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	255	255	256	410	409	411

semaine 0						
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 de 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 de 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 ≤ 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 < 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	**ustekinumab (aux semaines 0 et 4)**

	fois par semaine)	45 mg	90 mg
Patients randomisés	347	209	347
Réponse PASI			
Réponse PASI 50	286 (82 %)	181 (87 %)	320 (92 %)[a]
Réponse PASI 75	197 (57 %)	141 (67 %)[b]	256 (74 %)[a]
Réponse PASI 90	80 (23 %)	76 (36 %)[a]	155 (45 %)[a]
Réponse 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 résolu 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
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 deux études multicentriques de phase III, soit CADMUS et CADMUS Jr..

Psoriasis en plaques - Enfants (de 12 à 17 ans) : CADMUS

L'efficacité de l'ustekinumab a été étudiée chez 110 patients pédiatriques et adolescents âgés de 12 à 17 ans, dans le cadre d'une étude multicentrique de phase 3 randomisée à double insu et contrôlée par placebo (CADMUS). L'étude a porté sur 2 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 1 des 4 groupes de traitement suivants (groupes 1, 2, 3a et 3b) :

Groupe 1 : Administration de la moitié de la posologie standard d'ustekinumab aux semaines 0 et 4, suivie d'une dose toutes les 12 semaines; dernière dose administrée à la semaine 40.

Groupe 2 : Administration de la posologie standard d'ustekinumab aux semaines 0 et 4, suivie d'une dose toutes les 12 semaines; dernière dose 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 la moitié de la posologie standard d'ustekinumab (groupe 3a) soit la posologie standard (groupe 3b), puis ont reçu une dose toutes les 12 semaines; dernière dose 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 durant 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 ayant reçu un diagnostic de psoriasis en plaques modéré à sévère au moins 6 mois avant l'administration du premier agent à l'étude, ayant un score PASI ≥ 12, un score PGA ≥ 3 et une atteinte d'au moins 10 % de la surface corporelle et à qui convenait un traitement à action générale ou une photothérapie étaient admissibles à l'étude. De ces sujets, 43 % et 11 % avaient déjà reçu des traitements à action générale classiques ou biologiques, respectivement.

Le principal critère d'évaluation était le pourcentage de patients ayant atteint 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 ou d'un événement indésirable relevant du psoriasis ou qui ont commencé à recevoir un traitement ou un médicament interdit aux termes du protocole avant la semaine 12 ont été considérés comme des patients n'ayant pas obtenu de réponse. Les sujets dont les scores PGA ou PASI étaient manquants à la semaine 12 ont été considérés comme des patients n'ayant pas obtenu de réponse. 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 des patients n'ayant pas obtenu de réponse.

La population à l'étude était principalement caucasienne (89 %), et 51 % des patients étaient des femmes. Le poids corporel médian était de 61,6 kg, 56 % des patients avaient un poids corporel compris entre 50 à 70 kg et l'indice de masse corporelle médian était de 22,15 kg/m^2. 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 %) avaient de 15 à 17 ans (âge médian de 15,5 ans). Cinquante-sept pour cent (57 %) des sujets présentaient un psoriasis sur au moins 20 % de leur surface corporelle et le score PASI médian était de 18,8 (intervalle de 12 à 51); 62 % et 38 % des sujets obtenaient un score PGA modéré

et marqué/grave, respectivement .

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

Nº d'étude	**Méthodologie 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 poids): Placebo (n = 37) Placebo → moitié de la posologie standard (n = 19) Placebo → posologie standard (n = 18) Moitié de la posologie standard aux semaines 0, 4 puis q12 semaines (n = 37) Posologie standard aux semaines 0, 4 puis q12 semaines (n = 36)	n = 110	15,2 (12 à 17)	M=54 (49 %) F=56 (51 %)

Résultats de l'étude

À la semaine 12, les sujets traités à l'ustekinumab ont montré une amélioration significativement plus importante de leur psoriasis en comparaison aux sujets sous placebo (Tableau 22).

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

	Placebo	**Ustekinumab Moitié de la posologie standard**	**Ustekinumab Posologie standard**
	n (%)	n (%)	n (%)
Patients randomisés à la semaine 0	37	37	36
Nombre de patients ayant atteint 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

Valeurs de *p* 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 répondeurs PASI 75 et les scores PGA résolu (0) ou minime (1) obtenus à la semaine 52 sont résumés dans le Tableau 23.

Tableau 23: Résumé des critères d'évaluation secondaires à la semaine 52

	Ustekinumab Moitié de la posologie standard	**Ustekinumab Posologie standard**
Nombre de sujets évaluables à la semaine 52	n = 34	n = 35
Nombre de patients ayant atteint 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 (de 6 a 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 en plaques modéré ou grave dans le cadre d'une étude ouverte, multicentrique de phase III, à un seul groupe. Les patients recevaient la dose recommandée d'ustekinumab (n = 44) en fonction de leur poids corporel mesuré lors de 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 principal critère d'évaluation 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.

Pour être admissibles à l'étude, les patients devaient présenter les caractéristiques suivantes : être atteints de psoriasis en plaques modéré ou grave avec ou sans rhumatisme psoriasique depuis au moins 6 mois avant la première administration du médicament à l'étude, présenter 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 être candidats à une photothérapie ou à un traitement à action générale ou avoir un psoriasis mal maîtrisé malgré un traitement topique à une posologie adéquate et pendant une durée appropriée. Environ 18 % des patients avaient reçu auparavant des traitements à action générale classiques et 5 %, des traitements biologiques. La population à l'étude était principalement caucasienne (91 %), et 61 % des patients étaient de sexe féminin. Le poids corporel médian était de 33,3 kg; 91 % des patients avaient 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 années et l'âge médian à l'apparition du psoriasis était de 6,0 ans. Le pourcentage médian de surface corporelle atteinte par le psoriasis était de 18,0 %. Le score PASI median était de 16,1. L'âge médian était de 9,5 ans; 50 % des sujets avaient moins de 10 ans. Tous les âges de l'intervalle d'âge ciblé (entre 6 et moins de 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 grave. Le score PASI médian était de 16,1 et le score median au *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

Nº d'étude	**Méthodologie 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) : Posologie standard (0,75 mg/kg pour les patients 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). Semaines 0, 4 puis toutes les 12 semaines par la suite (n=36)	n = 44	8,9 (6 à 11)	H=17 (39%) F=27 (61%)

Résultats de l'étude

À la semaine 12, les sujets traités par l'ustekinumab ont montré une amélioration cliniquement significative de leur psoriasis. Tous les patients ont fait l'objet d'un suivi pour l'analyse de l'efficacité pendant une période allant jusqu'à 52 semaines après la première administration de l'ustekinumab. Les scores PGA et le nombre de patients ayant obtenu une réponse PASI 75 aux semaines 12 et 52 sont présentés au Tableau 25. L'efficacité mesurée par un score PGA de 0 ou 1 a été observée à la semaine 4, dès la première visite suivant l'administration de la dose de depart, et a augmenté jusqu'à la semaine 16 pour ensuite demeurer 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 à la semaine 12 et 52 de l'étude CADMUS Jr (6 à 11 ans)

	Ustekinumab Semaine 12	**Ustekinumab Semaine 52**
	n (%)	n (%)
Patients participant à l'étude 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 %)
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 d'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-TNFα 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-TNFα pendant au moins 8 semaines (14 semaines dans le cas de l'infliximab) ou avaient interrompu un traitement par un anti-TNFα à n'importe quel moment en raison d'une intolérance. Parmi les patients qui avaient déjà reçu un traitement par un agent anti-TNFα, 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

Nº 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.	615	47,1 (de 18 à 81)	H = 330 F = 285

		jusqu'à la sem. 88 45 mg 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			
CNTO1275 PSA3002 (PSUMMIT II)	Contrôlé par placebo, à double insu	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 45 mg SC (n = 103) : 45 mg SC aux sem. 0 et 4, puis toutes les 12 sem. jusqu'à la sem. 40 90 mg SC (n = 105) : 90 mg SC aux sem. 0 et 4, puis toutes les 12 sem. jusqu'à la sem. 40	312	48,0 (19 à 75)	H = 148 F = 164

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 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 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**	
		ustekinumab		**ustekinumab**

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

[a] $p < 0,001$, [b] $p < 0,05$, [c] p = N.N.

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.

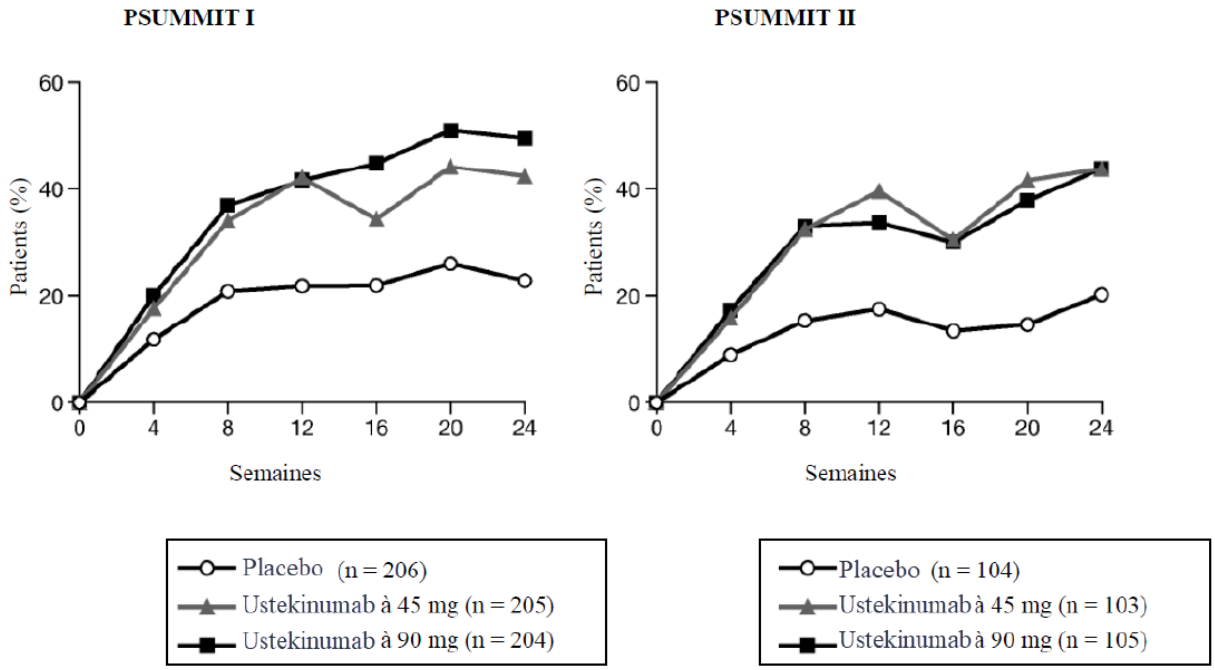

Figure 2 : Pourcentage de patients ayant obtenu une réponse ACR 20 au cours des 24 semaines

Dans l'étude PSUMMIT I, sur les 205 sujets randomisés au groupe sous 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 sous 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 sous 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 sous 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 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**	
		ustekinumab		**ustekinumab**

	Placebo (n = 206)	45 mg (n = 205)	90 mg (n = 204)	Placebo (n = 104)	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 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		
		ustekinumab			ustekinumab	
	Placebo (n = 206)	45 mg (n = 205)	90 mg (n = 204)	Placebo (n = 104)	45 mg (n = 103)	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 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 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 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						
	Patients recevant du MTX au départ			*Patients ne recevant pas de MTX au départ*		
		ustekinumab			**ustekinumab**	
	Placebo (n = 206)	**45 mg (n = 205)**	**90 mg (n = 204)**	**Placebo (n = 206)**	**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						

	Patients recevant du MTX au départ			*Patients ne recevant pas de MTX au départ*		
		ustekinumab			**ustekinumab**	
	Placebo (n = 104)	**45 mg (n = 103)**	**90 mg (n = 105)**	**Placebo (n = 104)**	**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-TNFα antérieur

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

Parmi les patients ayant déjà reçu des agents anti-TNFα, un plus grand pourcentage de patients traités par 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 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 ustekinumab, et une amélioration plus importante du score relatif à la dactylite dans le groupe traité par 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 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		
		ustekinumab[a]			ustekinumab[a]	
	Placebo (n = 206)	45 mg (n = 205)	90 mg (n = 204)	Placebo (n = 104)	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 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 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 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 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 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 ≥ 0,3) à la semaine 24 était aussi nettement plus élevé dans les groupes traités par 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 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 scoreHAQ-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**		
		ustekinumab			**ustekinumab**	
	Placebo (n = 206)	**45 mg (n = 205)**	**90 mg (n = 204)**	**Placebo (n = 104)**	**45 mg (n = 103)**	**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-	58 (28 %)	98 (48 %)[a]	97 (48 %) [a]	17 (16 %)	35 (34 %)[b]	40 (38 %)[a]

DI*						

[a] p < 0,001

[b] p < 0,01

[c] Inclut tous les sujets randomisés

* Obtention d'une amélioration ≥ 0,3 par rapport à la valeur initiale

Dans l'étude PSUMMIT I, sur les 205 sujets randomisés au groupe sous 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 sous 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 sous 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 sous 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 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 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 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 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 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 d'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

Nº 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 (8 à 71)	H : 317, 43 F : 424 et 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 0b, puis toutes les 8 ou 12 semaines pendant 44 semaines	397	36,0 (18 à 75)	H : 173, 44 F : 224 et 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 intraveineuse de la dose de 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 3) 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-TNFα 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-TNFα avait échoué, et chez 52 %, 2 ou 3 traitements antérieurs par un anti-TNFα 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-TNFα.

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-TNFα (68,6 %), soit avaient déjà reçu un traitement par un anti-TNFα 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 ≥ 100 points au score CDAI ou score CDAI < 150 [patients qui avaient un score CDAI initial de ≥ 220 à ≤ 248]) à la semaine 8 du traitement d'induction par 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-TNFα. 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 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 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.

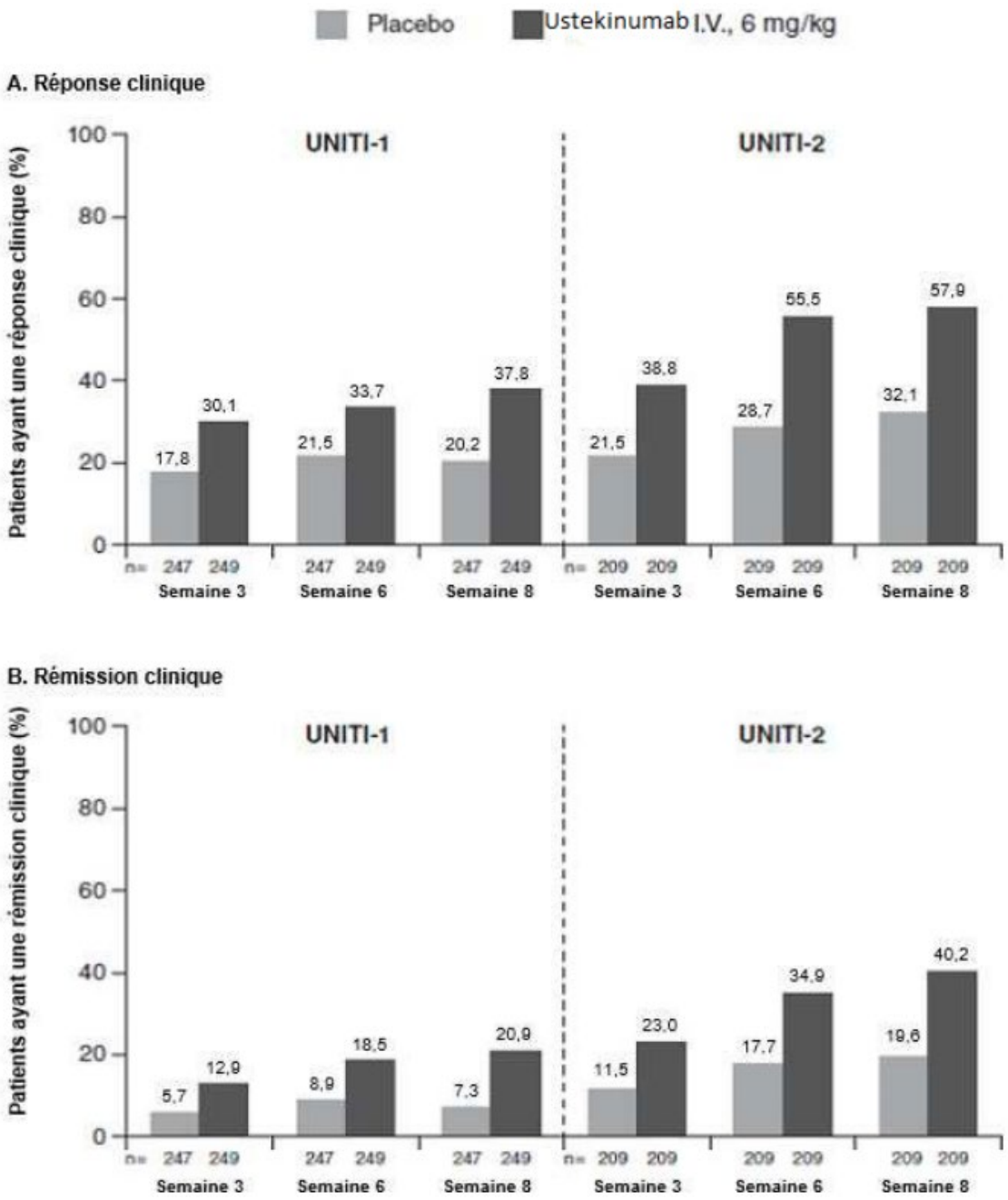

Figure 3 : Proportion de patients sous ustekinumab I.V. ayant atteint la réponse (A) et la rémission (B) cliniques jusqu'à la semaine 8 dans les études UNITI-1 et UNITI-2

Groupe n'ayant jamais reçu d'anti-TNFα

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-TNFα. Dans ce sous-groupe de patients, 56,3 % des patients traités

par 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 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 seuil de signification de 0,05.

Les patients qui n'avaient pas obtenu une réponse clinique 8 semaines après le traitement d'induction par 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 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 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 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 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 sous ustekinumab toutes les 12 semaines et de -2,0 dans le groupe sous ustekinumab toutes les 8 semaines, comparativement à -14,5 dans le groupe placebo.

Colite ulcéreuse

L'innocuité et l'efficacité de 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 TNFα et/ou védolizumab) ou à un traitement classique. Une étude sur le traitement d'induction par voie i.v. STE08142024CPMF_SNDS 278990 Page 65 de 95 de 8 semaines (UNIFI-I) a été suivie d'une étude sur le traitement d'entretien par voie souscutanée 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 aminosalicylates, 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

Nº 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. 130 mg	320		
		ustekinumab I.V. ~6 mg/kg a	322		

UNIFI-M (Maintenance)	Multicentrique, à double insu, contrôlée par placebo, avec plan de retrait à répartition aléatoire	Administration SC à la sem. 0b , 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 90 mg toutes les 8 sem.	176		
		ustekinumab 90 mg toutes les 12 sem.	172		
[a] Dose établie selon les catégories de poids équivalant à environ 6 mg/kg (voir 4POSOLOGIE ET ADMINISTRATION) [b] 8 semaines après l'administration intraveineuse de la dose de 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 de ustekinumab I.V., ou une dose établie par catégories de poids d'environ 6 mg/kg de 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 STE08142024CPMF_SNDS 278990 Page 66 de 95 1) 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 TNFα 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 TNFα (parmi lesquels 48 % étaient des non-répondeurs primaires) et 17 % avaient connu un échec aux traitements par un inhibiteur du TNFα 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 aminosalicylates.

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 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[ɻ]	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[ɻ]	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[ɻ]	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[ɻ]	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 sousscore 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 de 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 ustekinumab à 90 mg toutes les 8 semaines ou 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 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.
ǂ 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.
** Clinical remission is defined as Mayo score ≤2 points, with no individual subscore > 1
§ 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 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 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 de 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 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 ustekinumab toutes les 8 semaines par comparaison à 41/175 (23,4 %) chez les patients recevant le placebo. La relation entre la guérison histoendoscopique 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 prénéoplasique 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 s.c. d'une dose de 90 mg à un patient pesant 90 kg). De même, la Cmax moyenne observée après l'administration s.c. 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 Cmax de l'ustekinumab observée après l'administration s.c. 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 prénéoplasique 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 17ß-estradiol a été observée aux jours 80 et 100 de la gestation dans les groupes recevant 22,5 et 5 mg/kg, comparativement au groupe témoin. Cependant, les taux fœtaux de 17ß-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					
Pharmacociné-tique 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	In vitro		1,13, 11,3, 113, 225 mg/mL	Aucune liaison aux tissus humains normaux non ciblés
Réactivité croisée tissulaire	Tissus humains	In vitro		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 MONOGRAPHIES DE RÉFÉRENCE

1. PrSTELARA® (injection d'ustekinumab) / PrSTELARA® I.V. (ustekinumab pour injection), Numéro de contrôle: 278990, Monographie de produit, Janssen Inc. 14 août 2024 .

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENT·E·S

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

[Pr]Steqeyma®

ustekinumab

Ces Renseignements destinés aux patient·e·s sont rédigés pour la personne qui prendra **Steqeyma**. Il peut s'agir de vous ou d'une personne dont vous vous occupez. Lisez attentivement ces renseignements. Conservez-les, car vous devrez peut-être les relire.

Ces Renseignements destinées aux patient·e·s sont un résumé. Ils ne sont pas complets. Si vous avez des questions au sujet de ce médicament ou si vous souhaitez obtenir de plus amples renseignements au sujet de **Steqeyma**, adressez-vous à un professionnel de la santé.

Steqeyma est un médicament biologique biosimilaire (biosimilaire) au 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 Steqeyma est-il utilisé?

- **Adultes atteints de psoriasis en plaques**

Steqeyma 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**

Steqeyma 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), qui n'ont pas obtenu de réponse appropriée avec d'autres traitements.

- **Adultes atteints de rhumatisme psoriasique**

Steqeyma 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 Steqeyma 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**

Steqeyma/Steqeyma I.V. est un médicament délivré sur ordonnance approuvé pour le traitement des adultes atteints de la maladie de Crohn modérément à sévèrement active ou atteints de colite ulcéreuse modérément à sévèrement active. Chez les patients atteints de la maladie de Crohn ou de

colite ulcéreuse, la première dose, c'est-à-dire celle de Steqeyma I.V., est administrée par perfusion intraveineuse, au moyen d'une aiguille insérée dans une veine. Les doses suivantes de Steqeyma seront administrées par injection sous la peau.

La maladie de Crohn 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 Steqeyma/Steqeyma I.V. pour aider à réduire vos symptômes et à maîtriser la maladie.

Steqeyma/Steqeyma I.V. pourrait permettre de réduire ou de cesser l'emploi de corticostéroïdes.

Comment Steqeyma agit-il?

Steqeyma 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 dans Steqeyma?

Ingrédient médicinal : ustekinumab

Ingrédients non médicinaux : L-histidine, monochlorhydrate monohydraté de L-histidine, polysorbate 80, saccharose, et eau pour injection. Ne contient aucun agent de conservation.

Steqeyma est disponible sous les formes posologiques suivantes :

Seringue préremplie :

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

Fiole à usage unique :

- 45 mg/0,5 mL

Ne prenez pas Steqeyma :

- 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 Steqeyma, Steqeyma I.V., ou à l'un des ingrédients de Steqeyma. Voir ci-dessous la liste complète des ingrédients de Steqeyma;
- 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 Steqeyma.

En cas d'utilisation de Steqeyma 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 de prendre Steqeyma, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament. 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 Steqeyma ou Steqeyma 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 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 Steqeyma peuvent passer dans le lait maternel.

<u>Contactez immédiatement votre professionnel de la santé :</u>

- 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 Steqeyma 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 Steqeyma 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 Steqeyma 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 qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec Steqeyma :

- Steqeyma peut modifier la manière dont votre corps réagit aux vaccins vivants.
- Steqeyma 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 professionnel de la santé.

Comment prendre Steqeyma :

<u>Instructions pour injecter vous-même Steqeyma sous la peau :</u>

Steqeyma peut vous être administré par votre professionnel de la santé. Chez les enfants âgés de 6 à 17 ans, il est recommandé que toutes les doses de Steqeyma 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 Steqeyma sous la peau (injection sous-cutanée). Avant de vous auto-injecter Steqeyma, 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 professionnel de la santé afin de fixer un rendez-vous pour une séance de formation. Appelez votre professionnel de la santé si vous avez des questions au sujet de l'auto-injection. Steqeyma ne doit pas être mélangé à un autre liquide pour injection.

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

Au début du traitement, votre professionnel de la santé vous aidera pour votre première injection. Cependant, vous et votre médecin pouvez décider que vous pouvez vous injecter Steqeyma vous-même. Si cela se produit, vous recevrez une formation pour apprendre à injecter Steqeyma. Adressez-vous à votre médecin si vous avez des questions au sujet de l'auto-injection.

- **Ne pas mélanger** Steqeyma à un autre liquide pour injection.
- **Ne pas agiter** les seringues préremplies de Steqeyma. En effet, une forte agitation peut endommager le médicament. **Ne pas utiliser** le médicament s'il a été fortement secoué.

La figure A montre à quoi ressemble la seringue préremplie.

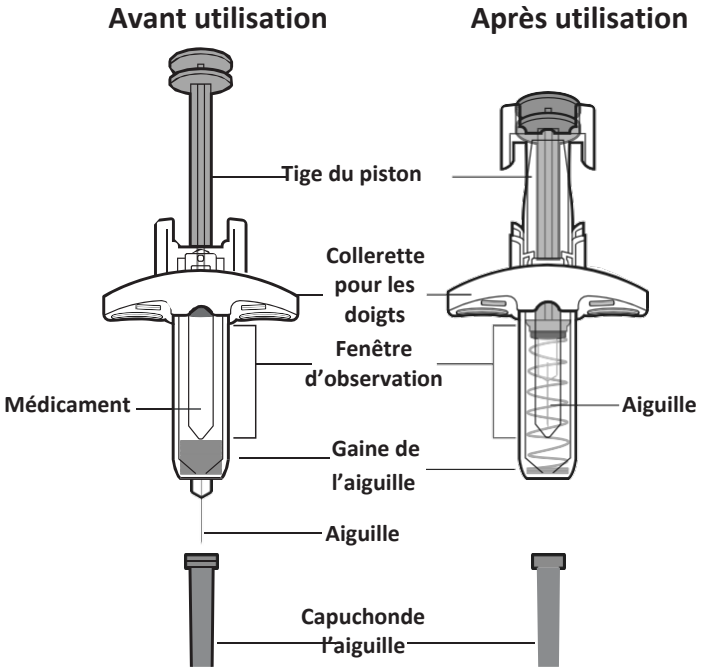

Figure A

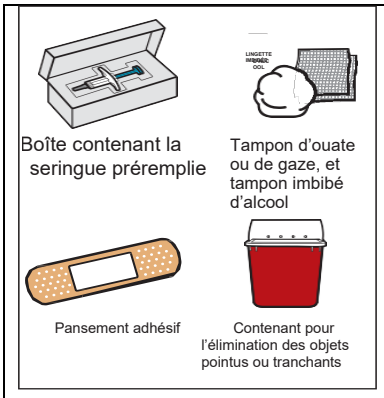

Figure B

1. Rassembler les fournitures nécessaires à l'injection.

a. Préparez une surface propre et plane, telle qu'une table ou un plan de travail, dans un endroit bien éclairé.

b. Sortez du réfrigérateur la (ou les) boîte contenant la (ou les) seringue préremplie nécessaire pour administrer la dose prescrite.

c. Vérifiez que vous disposez des articles suivants (voir Figure B) :
   - Boîte contenant la seringue préremplie

Non inclus dans la boîte :
   - Tampon d'ouate ou de gaze
   - Pansement adhésif
   - Contenant pour l'élimination des objets pointus ou

tranchants
- Tampon imbibé d'alcool

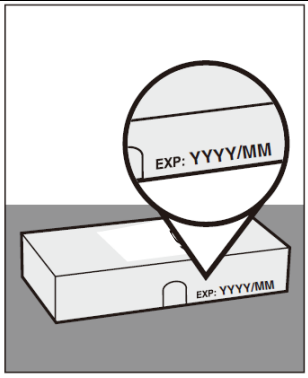

Figure C

2. Vérifier la date de péremption figurant sur la boîte (voir Figure C).

- **Ne pas l'utiliser** si la date de péremption est dépassée. Si la date de péremption est dépassée, rapportez le conditionnement complet à la pharmacie.

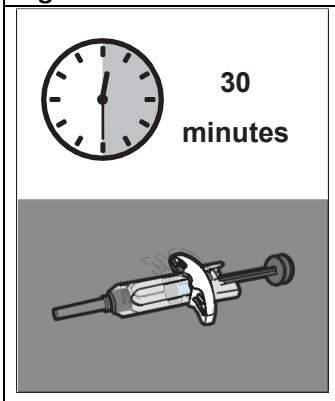

Figure D

3. Patienter 30 minutes.

a. Ouvrez la boîte. En la tenant par le corps de la seringue, retirez la seringue préremplie de la boîte.

b. Laissez la seringue préremplie en dehors de la boîte pendant environ 30 minutes à température ambiante (20 °C à 25 °C) pour la laisser se réchauffer (voir **Figure D**).

- **Ne pas chauffer** la seringue préremplie à l'aide de sources de chaleur comme de l'eau chaude ou un micro-ondes.
- Cela permettra au liquide d'arriver à une température confortable pour l'injection (température ambiante).
- **Ne pas la tenir** par la tête du piston, la tige du piston, les ailettes de la gaine de l'aiguille ou le protège-aiguille
- **Ne jamais tirer** sur la tige du piston.

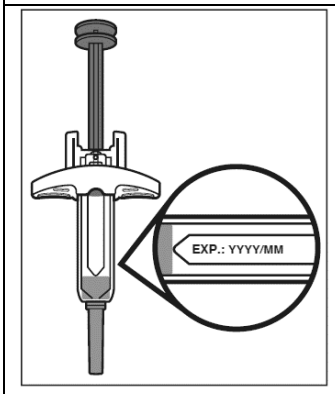

Figure E

4. Inspecter la seringue préremplie.

a. Examinez la seringue préremplie et assurez-vous que le médicament (Steqeyma) et le dosage sont corrects.

b. Vérifiez la (ou les) seringue préremplie pour vous assurer que le nombre de seringues préremplies et la concentration sont corrects :

- Si votre dose est de 45 mg, vous recevrez une seringue préremplie de 45 mg de Steqeyma.
- Si votre dose est de 90 mg, vous recevrez une seringue préremplie de 90 mg de Steqeyma.

c. Examinez la seringue préremplie et assurez-vous qu'elle n'est pas fissurée ou endommagée.

d. Vérifiez la date de péremption sur l'étiquette de la seringue préremplie (voir **Figure E**).

- **Ne pas l'utiliser** si la date de péremption est dépassée.
- **Ne pas agiter** la seringue préremplie.

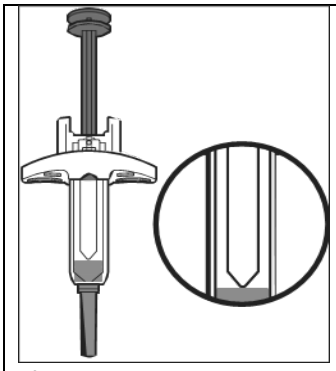

Figure F

5. Inspecter le médicament.

a. Examinez le médicament et assurez-vous que le liquide est transparent à légèrement opalescent et incolore à jaune pâle. (voir **Figure F**).
   - **Ne pas utiliser** la seringue préremplie si le liquide est anormalement coloré ou trouble.
   - Il est possible que vous voyiez des bulles d'air dans le liquide. Ceci est normal.

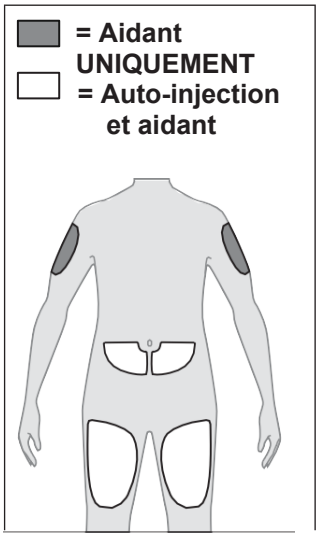

Figure G

6. Choisir un site d'injection approprié (voir Figure G).

a. Vous pouvez effectuer l'injection dans :
   - Le haut de vos cuisses.
   - Le bas de votre abdomen, sauf pour les 5 cm autour du nombril.
   - La surface externe du bras supérieur si vous êtes un aidant.
   - **Ne pas procéder** à l'injection dans des grains de beauté, des cicatrices, des ecchymoses ou des zones où la peau est sensible, rouge, dure ou là où il y a des craquelures de la peau. Si possible, n'utilisez pas les zones de la peau qui présentent des signes de psoriasis.
   - **Ne pas procéder** à l'injection à travers vos vêtements.

b. Choisissez un site d'injection différent pour chaque nouvelle injection à au moins 2,5 cm de la zone utilisée lors de la dernière injection.

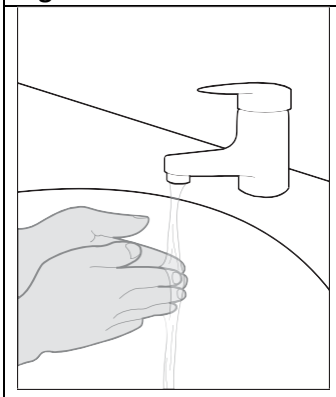

Figure H

7. Se laver les mains.

a. Lavez-vous les mains avec du savon et de l'eau et séchez-les soigneusement (voir **Figure H**).

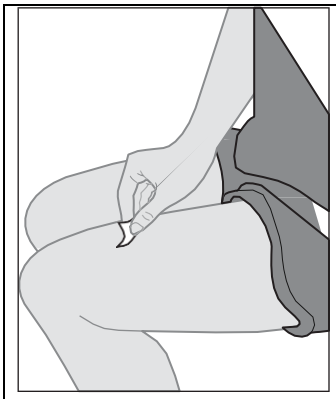

Figure I

8. Nettoyer le site d'injection.

a. Nettoyez le site d'injection à l'aide d'un tampon imbibé d'alcool en effectuant un mouvement circulaire (voir **Figure I**).

b. Laissez sécher la peau avant de procéder à l'injection.
   - **Ne pas toucher** à nouveau le site d'injection avant de procéder à l'injection et **ne soufflez pas** dessus.

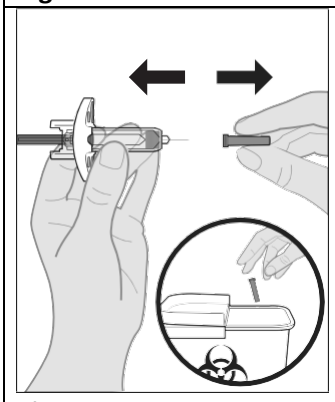

Figure J

9. Retirer le capuchon.

a. Retirez le protège-aiguille lorsque vous êtes prêt à injecter votre dose de Steqeyma en tenant à une main le corps de la seringue préremplie entre le pouce et l'index (voir **Figure J**).
   - **Ne pas maintenir** le piston lors du retrait du capuchon.
   - Il est possible que vous remarquiez une bulle d'air dans la seringue préremplie ou une goutte de liquide au bout de l'aiguille. Ceci est normal.

b. Jetez immédiatement le capuchon dans un contenant pour l'élimination des objets pointus ou tranchants (voir **étape 14** et **Figure J**).
   - **Ne pas utiliser** la seringue préremplie si elle vous a échappé des mains alors que le protège-aiguille n'était pas en place. Si cela se produit, veuillez contacter votre médecin ou votre pharmacien.
   - Injectez la dose rapidement après avoir retiré le protège-aiguille.
   - **Ne pas reboucher** la seringue préremplie.
   - **Ne pas toucher** l'aiguille. Cela pourrait entraîner une blessure due à une piqûre d'aiguille.

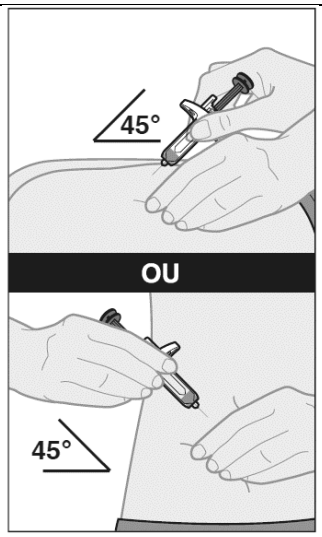

Figure K

10. Insérer la seringue préremplie dans le site d'injection.

a. Tenez le corps de la seringue préremplie d'une main entre le pouce et l'index.

b. Avec l'autre main, pincez doucement la peau désinfectée entre le pouce et l'index. **Ne pas trop** serrer.
Remarque : Le pincement de la peau est important pour s'assurer que vous injectez sous la peau (dans la zone grasse), mais pas plus profond (dans le muscle).

c. Avec un mouvement rapide et semblable à l'envoi d'une fléchette, insérez complètement l'aiguille dans le pli de la peau à un angle de 45 degrés (voir **Figure K**).
- **Ne jamais tirer** sur la tige du piston.

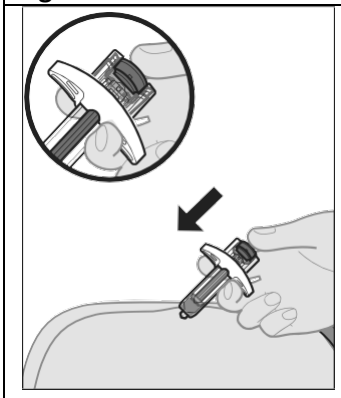

Figure L

11. Procéder à l'injection.

a. Une fois l'aiguille insérée, relâchez le pincement.

b. Lentement, **appuyez complètement** sur la tige du piston jusqu'à ce que la dose complète de médicament soit injectée et que la seringue soit vide (voir **Figure L**).
- **Ne pas modifier** la position de la seringue préremplie après le début de l'injection.
- Si vous n'appuyez pas complètement sur la tige du piston, la gaine de l'aiguille ne se déploiera pas pour protéger l'aiguille lorsqu'elle est retirée.

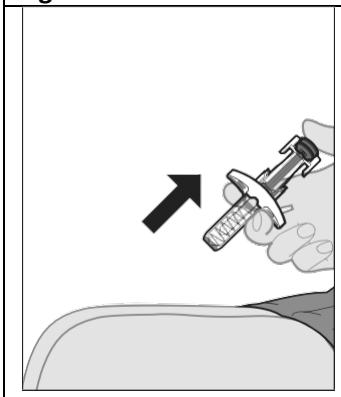

Figure M

12. Retirer la seringue préremplie du site d'injection.

a. Une fois la seringue préremplie vide, lors du retrait de l'aiguille, retirez lentement l'aiguille en enlevant votre pouce de la tige du piston jusqu'à ce que l'aiguille soit complètement recouverte par la gaine de l'aiguille (voir **Figure M**).
- Si l'aiguille n'est pas protégée, procédez avec précaution à la mise au rebut de la seringue (voir **étape 14**. **Jeter le Steqeyma**).
- **Ne pas réutiliser** la seringue préremplie.
- **Ne pas frotter** le site d'injection.

13. Prendre soin du site d'injection.

a. En cas de saignement, traitez le site d'injection en appuyant doucement, sans frotter, un tampon d'ouate ou de gaze sur le site et appliquez un pansement adhésif si nécessaire.

Figure N

14. Jeter le Steqeyma.

a. Immédiatement après utilisation, placez la seringue préremplie usagée dans un contenant pour l'élimination des objets pointus ou tranchants (voir **Figure N**).

b. Ne jetez pas la seringue préremplie avec vos ordures ménagères.
   - Si vous n'avez pas de contenant pour l'élimination des objets pointus ou tranchants, vous pouvez utiliser un contenant pour déchets ménagers refermable et résistant aux perforations.
   - Pour votre sécurité et votre santé, ainsi que celles des autres, les aiguilles et les seringues usagées ne doivent jamais être réutilisées. Tout produit médicinal ou déchet inutilisé doit être éliminé conformément aux exigences locales.
   - **Ne pas jeter** de médicaments dans les eaux usées ou les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien comment jeter les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

INSTRUCTIONS POUR L'INJECTION DE STEQEYMA À L'AIDE D'UNE FIOLE DE 45 mg/0,5 mL

Ce mode d'emploi contient des informations sur la façon d'injecter du Steqeyma au moyen d'une fiole.

Lisez ces instructions d'utilisation avant d'utiliser le Steqeyma. **Ne procédez pas à l'injection sur vous et ne laissez pas quelqu'un d'autre le faire pur vous avant d'avoir appris comment injecter le Steqeyma au moyen d'une fiole.** Votre professionnel de la santé peut vous montrer, à vous ou à votre aidant, comment préparer et mesurer votre dose et administrer votre injection de Steqeyma de la bonne façon, avant que vous puissiez le faire vous-même pour la première fois. Conservez ce mode d'emploi. Appelez votre professionnel de la santé si vous avez des questions.

Steqeyma est utilisé chez les adultes et les enfants de 6 ans et plus.

Cette fiole de Steqeyma est à usage unique. Elle contient 45 mg de Steqeyma pour injection sous la peau (injection sous-cutanée).

Informations importantes

- Lisez attentivement toutes les instructions avant d'utiliser le Steqeyma.
- Demandez à votre professionnel de la santé à quelle fréquence vous devrez vous injecter le médicament.
- Avant de commencer, vérifiez le carton pour vous assurer qu'il contient la bonne dose.
    - Si votre dose est de 45 mg ou moins, vous recevrez une fiole de 45 mg.
    - Si votre dose est de 90 mg, vous recevrez deux fioles de 45 mg, et **vous devrez vous administrer deux injections l'une après l'autre.**
- **Chez les enfants et les adolescents (âgés de 6 à 17 ans),** il est recommandé que le Steqeyma soit administré par un adulte ou sous sa supervision.
- Les enfants pesant moins de 60 kg doivent recevoir une dose inférieure à 45 mg.
- Utilisez toujours la seringue fournie par votre pharmacien pour vous assurer de mesurer la bonne quantité de Steqeyma.
- Vérifiez la date d'expiration sur la fiole et le carton. Si la date d'expiration est passée, n'utilisez pas le produit. Si la date d'expiration est passée, appelez votre médecin ou pharmacien pour obtenir de l'aide.
- Vérifiez que la fiole ne contient pas de particules ni de décoloration. Le produit dans votre fiole doit être clair à légèrement opalescent et incolore à jaune pâle avec peu de particules blanches.
- **N'utilisez pas** le Steqeyma s'il est gelé, décoloré ou trouble, ou s'il contient de grosses particules. Procurez-vous une nouvelle fiole.

- Pour éviter les blessures par piqûre d'aiguille, ne remettez pas les capuchons sur les aiguilles.
- Mettez la seringue et l'aiguille utilisées au rebut immédiatement après utilisation.
- **N'utilisez pas** une fiole Steqeyma plus d'une fois, même s'il reste du médicament dans celle-ci. Après la perforation du bouchon de caoutchouc, le Steqeyma peut être contaminé par des bactéries nocives qui pourraient causer une infection s'il est réutilisé. Par conséquent, jetez tout le Steqeyma inutilisé après avoir reçu votre injection.
- Jetez (mettez au rebut) les fioles de Steqeyma de façon sécuritaire après leur utilisation.
- Le Steqeyma est destiné à un usage sous-cutané seulement. N'injectez pas de Steqeyma dans une veine.
- **Ne mélangez pas** le Steqeyma avec d'autres liquides pour injection**.**

Entreposage du Steqeyma

- Conservez la fiole Steqeyma inutilisé dans un réfrigérateur entre 2 °C et 8 °C.
    - Au besoin, les fioles individuelles peuvent être entreposées à température ambiante jusqu'à 30 °C pendant une période maximale de 15 jours dans le carton d'origine pour être protégées contre la lumière. Jetez la fiole si elle n'est pas utilisée dans un délai de 15 jours à température ambiante.
- Rangez la fiole Steqeyma dans le carton d'origine pour la protéger de la lumière.
- **Ne retirez pas** la fiole Steqeyma de son carton d'origine pendant l'entreposage.
- **Ne secouez jamais** la fiole de Steqeyma.
- Le fait de secouer votre fiole peut endommager le médicament Steqeyma. Si votre fiole a été secouée, **ne l'utilisez pas**. Procurez-vous une nouvelle fiole.
- **Ne chauffez pas** la fiole de Steqeyma.
- **Ne congelez pas** la fiole de Steqeyma.
- **N'exposez pas** la fiole de Steqeyma directement à la lumière du soleil.
- **Gardez la fiole de Steqeyma et tous les médicaments hors de la vue et de la portée des enfants. Contient de petites pièces.**

Explication de la terminologie (voir la Figure A)

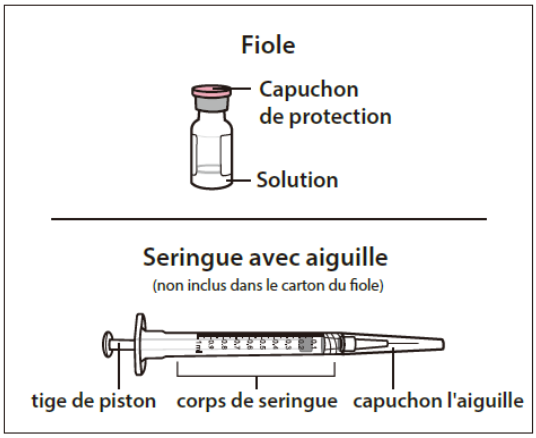

Figure A

Préparer l'injection de Steqeyma

1. **Rassembler les fournitures pour l'injection.**

   a. Préparez une surface plate et propre, telle qu'une table ou un comptoir, dans un endroit bien éclairé.

   b. Sortez du réfrigérateur le carton contenant la fiole de Steqeyma nécessaire pour administrer la dose prescrite.

   c. Assurez-vous d'avoir les fournitures suivantes (voir la **Figure B**) :

   - Carton contenant la fiole de Steqeyma

   Pas inclus dans le carton :

   - Seringue avec aiguille
   - 2 lingettes antiseptiques
   - Ouate ou gaze
   - Pansements adhésifs
   - Contenant de mise au rebut des objets tranchants

Remarque : Vous aurez besoin d'une ordonnance de votre professionnel de la santé pour obtenir des seringues avec les aiguilles mises en place à votre pharmacie.

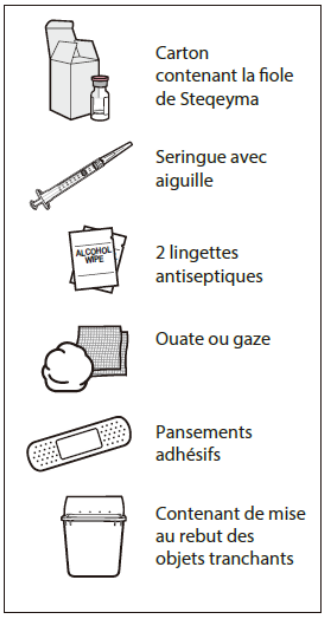

Figure B

2. **Vérifier la date d'expiration sur le carton (voir a Figure C).**

- **N'utilisez pas** le médicament si la date d'expiration est passée. Si la date d'expiration est passée, jetez le carton de façon sécuritaire dans un contenant pour objets tranchants (voir **Étape 19. Jeter le produit Steqeyma**).

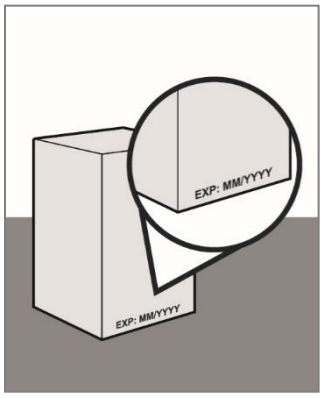

Figure C

3. **Attendre 30 minutes.**

a. Sortez le carton contenant la fiole de Steqeyma du réfrigérateur.

b. Laissez le carton à température ambiante de 20 °C à 25 °C pendant 30 minutes pour qu'il se réchauffe (voir la **Figure D**).

- **Ne réchauffez pas** la fiole en utilisant des sources de chaleur comme de l'eau chaude ou un four à micro-ondes.
- Si la fiole n'atteint pas la température ambiante, l'injection peut être inconfortable et difficile à exécuter.

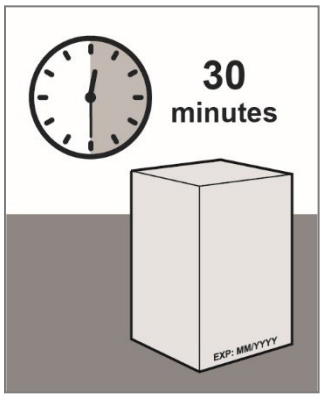

Figure D

4. **Se laver les mains.**
   a. Lavez-vous les mains avec de l'eau et du savon, et séchez-les soigneusement (voir la **Figure E**).

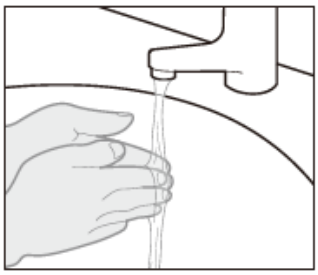

Figure E

5. **Inspecter la fiole de Steqeyma.**
   a. Examinez la fiole, et assurez-vous d'avoir le médicament (Steqeyma) et la posologie appropriés.
   b. Examinez la fiole, et assurez-vous qu'elle n'est pas fissurée ni endommagée**.**
      - **N'utilisez pas** la fiole de Steqeyma si elle a été échappée ou endommagée.
   c. Vérifiez la date d'expiration sur l'étiquette de la fiole (voir la **Figure F**).
      - **N'utilisez pas** le Steqeyma si la date d'expiration est passée.

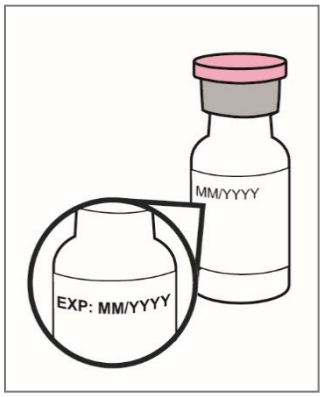

Figure F

6. **Inspecter le médicament.**

   a. Examinez le médicament dans la fiole pour vous assurer que le liquide est clair à légèrement opalescent et incolore à jaune pâle (voir la **Figure G**).

   - **N'utilisez pas** le Steqeyma si le liquide est décoloré ou troubles, ou s'il contient des flocons ou des particules visibles.

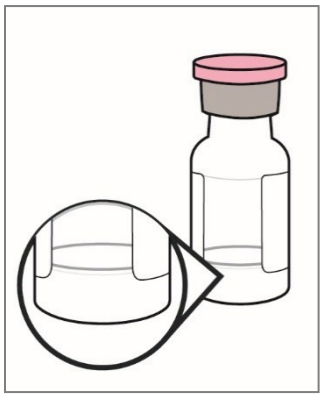

Figure G

7. **Choisir le site d'injection qui convient (voir la Figure H).**

   a. Les bons endroits pour procéder à l'injection sont le haut de la cuisse ou autour du ventre (abdomen) à au moins 5 cm du nombril.

   Si un fournisseur de soins vous fait une injection, il est possible qu'il l'effectue également dans:

   - la zone extérieure des bras supérieurs.

   b. Choisissez un site d'injection différent pour chaque nouvelle injection.

   - **N'administrez pas d'injection** dans une partie de la peau qui est sensible, meurtrie, rouge ou dure. Dans la mesure du possible, ne faites pas d'injection sur des parties de peau présentant des signes de psoriasis.
   - **Ne vous administrez pas d'injection** à travers vos vêtements.

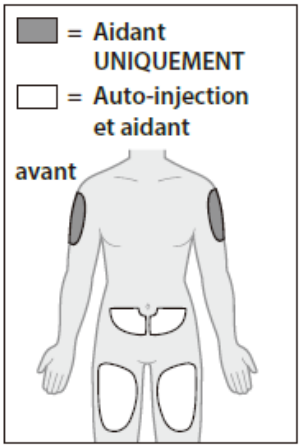

Figure H

8. **Nettoyer le site d'injection.**

   a. Nettoyez la peau avec une lingette antiseptique à l'endroit où vous prévoyez vous injecter (voir la **Figure I**).

   - **Ne touchez plus** cette zone avant de vous administrer l'injection. Laissez votre peau sécher avant de procéder à l'injection.
   - **Ne faites pas d'air et ne soufflez pas** sur la zone propre.

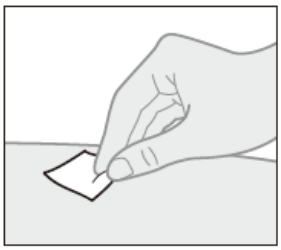

Figure I

9. **Retirer le capuchon de la fiole.**

   a. Retirez le capuchon de protection da fiole de Steqeyma (voir la **Figure J**).

   - **Ne retirez pas** le bouchon en caoutchouc.

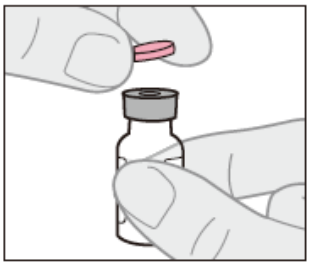

Figure J

10. Nettoyer le bouchon en caoutchouc.

a. Essuyez le bouchon en caoutchouc de la fiole à l'aide d'une lingette antiseptique et laissez-le sécher (voir la **Figure K**).

- **Ne** touchez pas le bouchon en caoutchouc après l'avoir nettoyé.

b. Placez la fiole sur une surface plane.

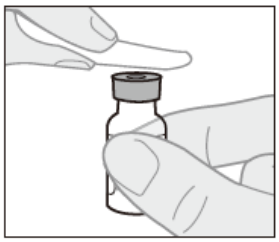

Figure K

11. Retirer le capuchon de l'aiguille de la seringue.

a. Tenez la seringue au centre de son corps en orientant l'aiguille vers l'extérieur et tirez le capuchon de l'aiguille directement hors de la seringue (voir la **Figure L**).

b. Jetez immédiatement le capuchon dans un contenant de mise au rebut des objets tranchants (voir **Étape 19. Mettre au rebut le Steqeyma**).

- **Ne remettez pas** le capuchon sur la seringue.
- **Ne touchez pas l'aiguille et ne la laissez pas** toucher quoi que ce soit. Cela pourrait entraîner une blessure par piqûre d'aiguille.
- **N'utilisez pas** la seringue si elle est tombée sans que le capuchon de l'aiguille soit en place. Appelez votre médecin, votre infirmière ou votre professionnel de la santé pour obtenir d'autres instructions.

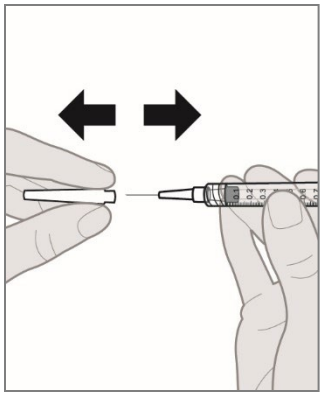

Figure L

12. Extraire la bonne dose.

a. Poussez l'aiguille à travers le bouchon en caoutchouc de la fiole.

b. Laissez l'aiguille dans la fiole, et retournez la seringue et la fiole (fiole sur le dessus).

c. Tenez la seringue et la fiole fermement dans une main. Assurez-vous que l'extrémité de l'aiguille se trouve dans le médicament Steqeyma.

- Il est important que l'extrémité de l'aiguille soit toujours dans le médicament, ce qui empêche la formation de bulles d'air dans la seringue.

d. Avec l'autre main, tirez sur la tige du piston pour remplir la seringue avec la quantité de médicament prescrite par votre médecin (voir la **Figure M**).

- Remplissez la seringue jusqu'à ce que l'extrémité noire du piston s'aligne avec le repère correspondant à la dose prescrite.

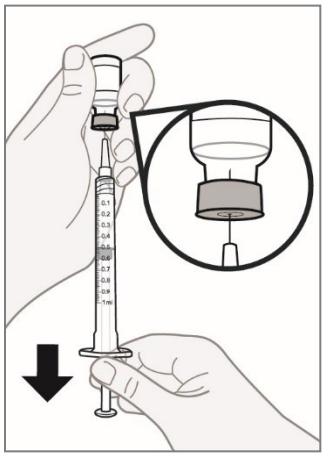

Figure M

13. Vérifier la présence de bulles d'air.

- **Ne retirez pas** l'aiguille de la fiole.

a. Tenez la seringue avec l'aiguille pointée vers le haut pour voir si elle contient des bulles d'air.

b. S'il y a des bulles d'air, appuyez doucement sur le côté de la seringue jusqu'à ce que les bulles d'air atteignent le haut de celle-ci (voir la **Figure N**).

c. Appuyez sur la tige du piston jusqu'à ce que toutes les bulles d'air (mais aucun médicament) aient été retirées.

- **Ne déposez pas** la seringue et ne laissez pas l'aiguille toucher à quoi que ce soit.

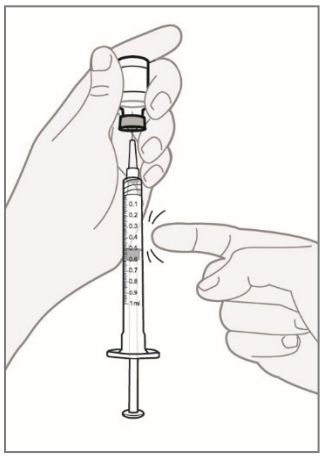

Figure N

<u>Injection du Steqeyma</u>

14. Insérer l'aiguille dans le site d'injection.

a. Tenez le corps de la seringue d'une main entre le pouce et l'index (voir la **Figure O**).

b. Pincez doucement un pli de peau au point d'injection avec l'autre main. Tenez-le fermement.

- **Ne serrez pas trop** la peau pincée.

Remarque : Il est important de pincer la peau pour vous assurer d'injecter le médicament sous celle-ci (dans la zone grasse), mais pas plus profondément (dans les muscles).

c. À l'aide d'un mouvement rapide ressemblant à un mouvement de tir de fléchette, insérez complètement l'aiguille dans la peau pincée à un angle de 45 degrés (voir la **Figure O**).

- **Ne tirez jamais sur la tige du piston.**

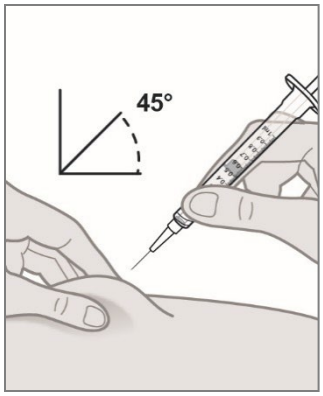

Figure O

15. Administrer l'injection.

a. Une fois l'aiguille insérée, utilisez le pouce pour pousser lentement et uniformément la tige du piston jusqu'au bas du corps de la seringue. Gardez la peau légèrement pincée.

- Assurez-vous d'avoir injecté tout le médicament Steqeyma (voir la **Figure P**).

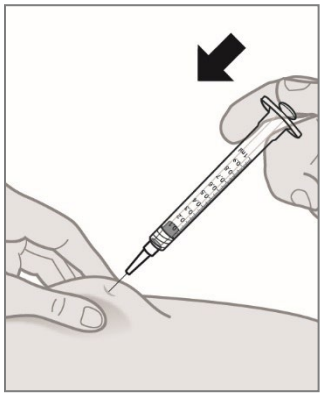

Figure P

16. Retirer la seringue du site d'injection.

a. Une fois la seringue vide, relâchez la peau pincée et éloignez lentement la seringue du site d'injection (voir la **Figure Q**).

- **Ne remettez pas** le capuchon sur l'aiguille usagée. Cela peut entraîner une blessure par piqûre d'aiguille.
- **Ne frottez pas** le site d'injection.
- Des saignements peuvent se produire. C'est normal (voir **Étape 17. Soigner le site d'injection**).

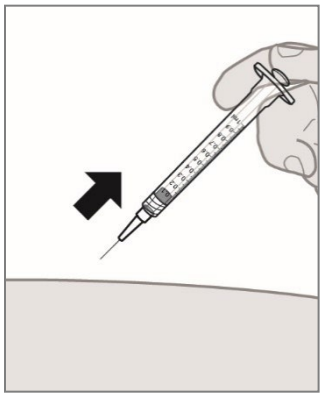

Figure Q

Après l'injection

17. S'occuper du site d'injection.

a. Appuyez doucement une lingette antiseptique sur le site d'injection pendant quelques secondes après l'injection.

- **Ne frottez pas** le site d'injection.
- Il peut y avoir une petite quantité de sang ou de liquide au niveau du site d'injection. C'est normal.

En cas de saignement, vous pouvez appuyer sur une boule de coton ou de gaze au-dessus du site d'injection et la tenir pendant 10 secondes.

Vous pouvez couvrir le site d'injection avec un petit bandage adhésif, au besoin.

18. Si votre dose exige 2 injections, donner IMMÉDIATEMENT une seconde injection.

- Si votre dose est de 90 mg, vous aurez deux doses de 45 mg. Vous devrez vous administrer les deux injections l'une après l'autre.
    a. Répétez les **étapes 5 à 17** pour la seconde injection à l'aide de la nouvelle fiole.
- Choisissez une nouvelle fiole pour la seconde injection.

19. Mettre au rebut le Steqeyma.

a. Placez la seringue usagée dans un contenant résistant aux perforations, comme un contenant pour objets tranchants, immédiatement après utilisation (voir la **Figure R**).

- **Ne jetez pas** la seringue dans les ordures ménagères.
- **Ne réutilisez jamais** les aiguilles ni les seringues, pour votre sécurité et celle des autres.

- Les flacons vides, les lingettes antiseptiques et autres fournitures peuvent être jetés à la poubelle.

- **Gardez le Steqeyma et tous les médicaments hors de la vue et de la portée des enfants.**

Figure R

Dose habituelle

Psoriasis

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

Adultes

La dose recommandée de Steqeyma 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.

Enfants (âgés de 6 ans ou plus) :

La dose recommandée de Steqeyma basée sur le poids corporel (voir le tableau ci-dessous) est donnée aux semaines 0 et 4, puis toutes les 12 semaines par la suite.

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

* Pour les patients dont le poids corporel est inférieur à 60 kg, utiliser la présentation en fiole uniquement. Pour calculer le volume d'injection (en mL) chez les patients ayant un poids corporel inférieur à 60 kg, utiliser la formule suivante : poids corporel (en kg) x 0,0083 (mL/kg). Le volume

calculé doit être arrondi au centième de mL près (0,01 mL) et doit être administré à l'aide d'une seringue graduée de 1 mL. Le volume d'injection calculé par kg de poids corporel mesuré juste avant l'administration de la dose est également indiqué dans le tableau ci-dessous. Une fiole de 45 mg est offerte pour les patients pédiatriques qui ont besoin d'une dose inférieure à la dose complète de 45 mg..

Volumes d'injection de Steqeyma chez les patients enfants atteints de psoriasis et dont le poids est < 60 kg		
Poids corporel au moment de la dose (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

Volumes d'injection de Steqeyma chez les patients enfants atteints de psoriasis et dont le poids est < 60 kg		
Poids corporel au moment de la dose (kg)	**Dose (mg)**	**Volume d'injection (mL)**
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 de 6 à 17 ans atteints de psoriasis, il est recommandé que Steqeyma soit administré par un professionnel de la santé. Si votre professionnel de la santé le juge approprié, vous ou votre aidant pourrez vous administrer Steqeyma 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.

Rhumatisme psoriasique

Pour le traitement du rhumatisme psoriasique, Steqeyma est administré par injection sous la peau. La dose recommandée de Steqeyma est de 45 mg aux semaines 0 et 4 puis toutes les 12 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 Steqeyma I.V. basée sur le poids corporel (comme indiqué ci-dessous) suivie de 90 mg de Steqeyma administré par injection sous la peau (sous-cutanée).

Poids	**Dose recommandée de Steqeyma 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 (Steqeyma I.V.)

Traitement 2	8 semaines après le traitement 1 Injection sous-cutanée (Steqeyma)
Traitements suivants	Toutes les 8 semaines* Injection sous-cutanée (Steqeyma)

* 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 Steqeyma plus souvent que prévu, contactez votre professionnel de la santé.

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de Steqeyma, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, 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 Steqeyma?

Lorsque vous recevez Steqeyma 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 Steqeyma 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

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

Infections graves

- Steqeyma 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 professionnel de la santé avant de commencer à utiliser Steqeyma. 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 professionnel de la 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 Steqeyma et au cours du traitement par Steqeyma.

Cancers

- Steqeyma 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 Steqeyma.

<u>Affections graves de la peau</u>

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 incommodant 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 :

- Visitant le site Web des déclarations 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 courriel, 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.

Entreposage :

- Steqeyma I.V. doit être conservé dans sa boîte d'origine, au réfrigérateur, entre 2 et 8 °C (36 et 46 °F) avant son utilisation. Steqeyma 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.
- Au besoin, des seringue préremplie individuelles de Steqeyma peuvent être conservées 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 31 jours. Notez la date à laquelle les seringue préremplie sont

retirées pour la première fois du réfrigérateur et la date de mise au rebut dans les espaces prévus à cet effet sur l'emballage extérieur. La date de mise au rebut ne doit pas dépasser la date de péremption originale imprimée sur la boîte. Une fois qu'une seringue préremplie a été conservée à température ambiante (jusqu'à 30 °C), elle ne doit pas être remise au réfrigérateur. Jetez la seringue préremplie si elle n'est pas utilisée dans les 31 jours suivant le stockage à température ambiante ou avant la date de péremption d'origine, selon la première échéance.

- Au besoin, les fioles individuelles de 45 mg de Steqeyma peuvent être entreposés à température ambiante jusqu'à 30 °C pendant une seule période maximale de 15 jours dans le carton d'origine avec protection contre la lumière. Notez la date à laquelle la fiole sont retirées pour la première fois du réfrigérateur et la date de mise au rebut dans les espaces prévus à cet effet sur l'emballage extérieur. La date de mise au rebut ne doit pas dépasser la date de péremption originale imprimée sur la boîte. Une fois qu'une fiole a été conservée à température ambiante (jusqu'à 30 °C), elle ne doit pas être remise au réfrigérateur. Jetez la fiole si elle n'est pas utilisée dans les 15 jours suivant le stockage à température ambiante ou avant la date de péremption d'origine, selon la première échéance.

Pour en savoir davantage au sujet de Steqeyma :

- Consultez un professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada; https://produits-sante.canada.ca/dpd-bdpp/

Le présent dépliant a été rédigé par Celltrion, Inc.

Dernière révision : 2025-06-04

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENT·E·S

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

[Pr]Steqeyma® I.V.

ustekinumab

Ces Renseignements destinés aux patient·e·s sont rédigés pour la personne qui prendra **Steqeyma I.V.**. Il peut s'agir de vous ou d'une personne dont vous vous occupez. Lisez attentivement ces renseignements. Conservez-les, car vous devrez peut-être les relire.

Ces Renseignements destinés aux patient·e·s sont un résumé. Ils ne sont pas complets. Si vous avez des questions au sujet de ce médicament ou si vous souhaitez obtenir de plus amples renseignements au sujet de **Steqeyma I.V.**, adressez-vous à un professionnel de la santé.

Steqeyma I.V. st un médicament biologique biosimilaire (biosimilaire) du médicament biologique de référence Stelara I.V.. Un biosimilaire est autorisé en fonction de sa similarité à un médicament biologique de référence dont la vente est déjà autorisée.

Pour quoi Steqeyma I.V. est-il utilisé?

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

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

La maladie de Crohn 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 Steqeyma I.V./Steqeyma pour aider à réduire vos symptômes et à maîtriser la maladie.

Steqeyma I.V./ Steqeyma pourrait permettre de réduire ou de cesser l'emploi de corticostéroïdes.

Comment Steqeyma I.V. agit-il?

Steqeyma 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 la 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 dans Steqeyma I.V.?

Ingrédient médicinal : ustekinumab

Ingrédients non médicinaux : sel disodique dihydraté d'EDTA, L-histidine et monochlorhydrate monohydraté de L-histidine, L-méthionine, polysorbate 80 et saccharose. Ne contient aucun agent de conservation.

Steqeyma I.V. est disponible sous les formes posologiques suivantes :

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

Ne prenez pas Steqeyma I.V. :

- 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 Steqeyma I.V. ou Steqeyma ou à l'un des ingrédients de Steqeyma I.V. Voir ci-dessous la liste complète des ingrédients de Steqeyma 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 Steqeyma I.V.

En cas d'utilisation de Steqeyma 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 de prendre Steqeyma I.V., afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament. 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 Steqeyma I.V. ou Steqeyma. 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 Steqeyma 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 Steqeyma I.V./Steqeyma 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 Steqeyma 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 Steqeyma I.V./Steqeyma 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 qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec Steqeyma I.V. :

- Steqeyma I.V. peut modifier la manière dont votre corps réagit aux vaccins vivants.
- Steqeyma 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 professionnel de la santé.

Comment prendre Steqeyma 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 injection intraveineuse unique de Steqeyma I.V. basée sur le poids corporel (comme indiqué ci-dessous) suivie de 90 mg de Steqeyma administré par injection sous la peau (sous-cutanée).

Poids	Dose recommandée de Steqeyma 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 colite ulcéreuse est le suivant :

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

* 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 Steqeyma 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 que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de Steqeyma I.V., contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

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

Lorsque vous recevez Steqeyma., 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 Steqeyma 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

Steqeyma 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

- Steqeyma 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 professionnel de la santé avant de commencer à utiliser Steqeyma 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 professionnel de la 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 Steqeyma I.V.

Cancers

- Steqeyma 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 Steqeyma 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 incommodant 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 :

- Visitant le site Web des déclarations 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 courriel, 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.

Entreposage :

- Steqeyma I.V. doit être conservé dans sa boîte d'origine, au réfrigérateur, entre 2 et 8 °C (36-46 °F) avant son utilisation. Steqeyma 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.
- Au besoin, des fioles préremplies individuelles de Steqeyma peuvent être conservées 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 31 jours. Notez la date à laquelle les fioles sont retirées pour la première fois du réfrigérateur et la date de mise au rebut dans les espaces prévus à cet effet sur l'emballage extérieur. La date de mise au rebut ne doit pas dépasser la date de péremption originale imprimée sur la boîte. Une fois qu'une fiole a été conservée à température ambiante (jusqu'à 30 °C), elle ne doit pas être remise au réfrigérateur. Jetez la fiole si elle n'est pas utilisée dans les 31 jours suivant le stockage à température ambiante ou avant la date de péremption d'origine, selon la première échéance.

Pour en savoir davantage au sujet de Steqeyma I.V. :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada; https://produits-sante.canada.ca/dpd-bdpp/

Le présent dépliant a été rédigé par Celltrion, Inc.

Dernière révision : 2025-06-04