

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

Pr **OTULFI™**

Ustekinumab injectable

Anticorps monoclonal humanisé recombinant produit par des cellules d'ovaire de hamster chinois (CHO)
génétiquement modifiées

Solution pour injection sous-cutanée

45 mg / 0,5 mL (Seringues préremplies)

90 mg / mL (Seringues préremplies)

45 mg / 0,5 mL (Fioles)

Pr **OTULFI™ I.V.**

Ustekinumab pour injection

Anticorps monoclonal humanisé recombinant produit par des cellules d'ovaire de hamster chinois (CHO)
génétiquement modifiées

Solution pour perfusion intraveineuse à partir de fioles à 5 mg / mL

Solution pour injection sous-cutanée

130 mg / 26 mL (5 mg / mL) Fioles

Agent immunomodulateur sélectif

Inhibiteur de l'interleukine (ATC L04AC05)

Fresenius Kabi Canada Ltée
165 Galaxy Blvd, bureau 100
Toronto, ON M9W 0C8

Date d'approbation :
2026-02-02

Numéro de contrôle : 296870

Modifications importantes apportées récemment à la monographie

Sans objet

Table des matières

Certaines sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de la préparation de la plus récente monographie autorisée ne sont pas énumérées.

Modifications importantes apportées récemment à la monographie	2
Table des matières	2
Partie 1 : Renseignements destinés aux professionnels de la santé	4
1 Indications	4
1.1 Enfants.....	5
1.2 Gériatrie.....	5
2 Contre-indications.....	5
4 Posologie et administration	5
4.1 Considérations posologiques	5
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique.....	6
4.4 Administration	9
4.5 Dose oubliée	10
5 Surdosage	10
6 Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement.....	10
7 Mises en garde et précautions	11
7.1 Populations particulières	15
7.1.1 Grossesse	15
7.1.2 Allaitement.....	15
7.1.3 Enfants et adolescents	16
7.1.4 Personnes âgées.....	16
8 Effets indésirables	16
8.1 Aperçu des effets indésirables	16
8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques	16
8.2.1 Effets indésirables observés au cours des études cliniques – enfants et	

	adolescents	23
8.3	Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques.....	24
8.4	Résultats anormaux aux analyses biomédicales : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives	24
8.5	Effets indésirables observés après la commercialisation	25
9	Interactions médicamenteuses	26
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses	26
9.3	Interactions médicament-comportement	26
9.4	Interactions médicament-médicament.....	26
9.5	Interactions médicament-aliment	27
9.6	Interactions médicament-plante médicinale	27
9.7	Interactions médicament-examens de laboratoire.....	27
10	Pharmacologie clinique	27
10.1	Mode d'action.....	27
10.2	Pharmacodynamie	28
10.3	Pharmacocinétique	28
10.4	Immunogénicité	31
11	Conservation, stabilité et mise au rebut.....	32
12	Instructions particulières de manipulation du produit	32
PARTIE 2 : Renseignements scientifiques.....		33
13	Renseignements pharmaceutiques	33
14	Études cliniques	33
14.4	Essais cliniques – Médicament biologique de référence.....	33
15	Microbiologie.....	68
16	Toxicologie non clinique.....	68
17	Monographies de référence	72
Renseignements destinés aux patient·e·s.....		73
Renseignements destinés aux patient·e·s.....		89

Partie 1 : Renseignements destinés aux professionnels de la santé

L'ustékinumab administré par voie sous-cutanée sera désigné tout au long de la monographie du produit sous le nom d'OTULFI (injection d'ustékinumab). L'ustékinumab administré par perfusion intraveineuse sera désigné tout au long de la monographie du produit sous le nom d'OTULFI I.V. (ustékinumab pour injection).

OTULFI (ustekinumab injectable) et OTULFI I.V. (ustekinumab pour injection) est un médicament biologique biosimilaire (un biosimilaire) à Stelara ((ustekinumab injectable) et à ^PStelara® I.V. ((ustekinumab pour injection). Un biosimilaire est un médicament biologique dont l'autorisation a été accordée sur la base d'une démonstration de similarité avec une version précédemment autorisée au Canada, connue sous le nom de médicament biologique de référence.

1 Indications

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

OTULFI/OTULFI 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

OTULFI (ustekinumab) est indiqué dans :

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

Rhumatisme psoriasique

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

Maladie de Crohn

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

Colite ulcéreuse

OTULFI/OTULFI I.V. (ustekinumab) est indiqué dans le traitement de la colite ulcéreuse modérément à sévèrement active chez les patients adultes qui ont présenté une réponse insatisfaisante, une perte de réponse ou une intolérance au traitement classique ou à un traitement par un médicament biologique ou qui ont présenté des contre-indications médicales à de tels traitements.

1.1 Enfants

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

L'innocuité et l'efficacité de OTULFI n'ont pas été établies chez les patients pédiatriques âgés de moins de 6 ans atteints de psoriasis en plaques. Aucune étude pédiatrique sur OTULFI I.V. n'a été menée. L'innocuité et l'efficacité de OTULFI chez les patients pédiatriques 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 14.4 Essais cliniques – Médicament biologique de référence, [Psoriasis en plaques chez les enfants \[âgés de 6 à 17 ans\]](#)).

1.2 Gériatrie

Gériatrie (> 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

- OTULFI/OTULFI 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](#)).
- OTULFI/OTULFI 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 OTULFI/OTULFI I.V. (ustekinumab) doit être encadrée et supervisée par un médecin.

Le Réseau de cliniques KabiCare a été mis en place pour faciliter l'administration de OTULFI. Ce réseau est constitué de cliniques situées à travers le Canada et dont le personnel est composé de professionnels de la santé qualifiés et spécialement formés à l'administration de OTULFI. Communiquez avec votre médecin si vous avez des questions. Vous pouvez obtenir des renseignements sur le Réseau de perfusion KabiCare en communiquant avec KabiCare au 1-888-304-2034 ou info@kabicare.ca.

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

Psoriasis en plaques

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

Adultes

La dose recommandée de OTULFI 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 [14.4 Études cliniques - Médicament biologique de référence, Psoriasis en plaques chez les adultes, Efficacité de la reprise du traitement](#)).

Enfants (de 6 à 17 ans)

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

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

Tableau 1 Dose recommandée de OTULFI chez les patients pédiatriques atteints de psoriasis

Poids	Dose recommandée	Forme posologique
< 60 kg ^a	0,75 mg/kg*	Fiole
≥ 60 à ≤ 100 kg	45 mg	Seringue préremplie, 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 : $\text{poids corporel (kg)} \times 0,0083 \text{ (mL/kg)}$. 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 patients pédiatriques qui ont besoin de recevoir une dose inférieure à la dose complète de 45 mg.

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

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

Tableau 2 Volume d'injection de OTULFI chez les patients pédiatriques atteints de psoriasis et dont le poids est inférieur à 60 kg

Poids corporel (en kg) au moment du traitement	Dose (mg)	Volume d'injection (mL)
15	11,3	0,12
16	12,0	0,13
17	12,8	0,14
18	13,5	0,15
19	14,3	0,16
20	15,0	0,17
21	15,8	0,17
22	16,5	0,18
23	17,3	0,19
24	18,0	0,20
25	18,8	0,21
26	19,5	0,22
27	20,3	0,22
28	21,0	0,23
29	21,8	0,24
30	22,5	0,25
31	23,3	0,26
32	24,0	0,27
33	24,8	0,27
34	25,5	0,28
35	26,3	0,29
36	27,0	0,30
37	27,8	0,31
38	28,5	0,32
39	29,3	0,32
40	30,0	0,33
41	30,8	0,34
42	31,5	0,35
43	32,3	0,36
44	33,0	0,37
45	33,8	0,37
46	34,5	0,38
47	35,3	0,39
48	36,0	0,40
49	36,8	0,41
50	37,5	0,42
51	38,3	0,42
52	39,0	0,43
53	39,8	0,44
54	40,5	0,45
55	41,3	0,46
56	42,0	0,46
57	42,8	0,47
58	43,5	0,48
59	44,3	0,49

Rhumatisme psoriasique chez l'adulte

Pour le traitement du rhumatisme psoriasique, OTULFI s'administre en injection sous-cutanée. La dose recommandée de OTULFI 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 OTULFI I.V. établie selon les catégories de poids présentées au **Error! Reference source not found.** (voir 4.4 Administration, [Perfusion intraveineuse \(maladie de Crohn et colite ulcéreuse\)](#)).

Tableau 3 Dose initiale de OTULFI I.V.

Poids corporel du patient au moment de l'administration	Dose ^a	Nombre de fioles de 130 mg de OTULFI 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 OTULFI est de 90 mg administrée par voie sous-cutanée. La première dose sous-cutanée doit être donnée à la 8^e semaine suivant la dose d'induction intraveineuse. Les doses ultérieures doivent être données toutes les 8 semaines par la suite.

Pour certains patients (p. ex. ceux ayant une faible atteinte inflammatoire), l'administration d'une seule dose de OTULFI 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 OTULFI/OTULFI I.V. Chez les patients ayant obtenu une réponse au traitement par OTULFI/OTULFI 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

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

Avant l'injection sous-cutanée de OTULFI, il faut inspecter visuellement la solution afin de vérifier l'absence de particules et de coloration anormales. Le produit est limpide à légèrement opalescent, incolore à jaune brunâtre clair et peut contenir quelques petites particules de protéines 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. OTULFI 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 OTULFI conformément aux directives fournies dans la section [RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS](#).

Perfusion intraveineuse (maladie de Crohn et colite ulcéreuse)

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

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

OTULFI 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 OTULFI I.V. nécessaires d'après le poids corporel du patient (voir le **Error! Reference source not found.**). Chaque fiole de 26 mL de OTULFI 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 OTULFI I.V. à ajouter (26 mL pour chaque fiole de OTULFI 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 OTULFI 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. La perfusion doit être réalisée dans les 8 heures suivant la dilution dans le sac de perfusion.
6. Utiliser uniquement un nécessaire à perfusion doté d'un filtre intégré stérile apyrogène et à faible liaison aux protéines (dimensions des pores : 0,2 µm).
7. Ne pas administrer OTULFI I.V. en concomitance avec d'autres agents dans la même tubulure d'administration intraveineuse.

8. OTULFI I.V. ne contient aucun agent de conservation. Chaque fiole est prévue pour un usage unique, et toute portion inutilisée de la solution doit être jetée conformément aux exigences locales.

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

4.5 Dose oubliée

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

5 Surdosage

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

Pour obtenir les informations les plus récentes sur la prise en charge d'une surdose présumée, communiquez avec votre centre antipoison régional ou composez le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669).

6 Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

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

Tableau 4 Formes posologiques, concentrations 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 / mL ou fiole de 45 mg / 0,5 mL	acide chlorhydrique, 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 EDTA dihydraté, L-histidine, chlorhydrate de L-histidine monohydraté, L-méthionine, polysorbate 80, saccharose et eau pour injection.

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

OTULFI

Seringue préremplie :

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

Fiole à usage unique :

- 45 mg / 0,5 mL

OTULFI I.V.

Fiole à usage unique :

- 130 mg / 26 mL

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

OTULFI 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 29 et de 0,5 pouce avec un protège-aiguille rigide. La seringue est dotée d'un dispositif protège-aiguille de sécurité. OTULFI est également présenté sous forme de solution stérile pour injection sous-cutanée dans une fiole en verre à usage unique (type 1).

La solution est limpide à légèrement opalescente, incolore à jaune brunâtre clair, et son pH est d'environ 6,0. Chaque mL de OTULFI contient 90 mg d'ustekinumab. OTULFI ne contient aucun agent de conservation.

OTULFI se présente en deux concentrations : 45 mg d'ustekinumab dans 0,5 mL et 90 mg d'ustekinumab dans 1 mL.

OTULFI est offert en emballages unitaires.

OTULFI I.V. : fiole de 130 mg

OTULFI I.V., en fioles de 130 mg, est offert sous forme de solution stérile pour perfusion intraveineuse, dans une fiole de verre de type 1 à usage unique munie d'un bouchon enrobé exempt de latex. La solution est limpide à légèrement opalescente, incolore à jaune brunâtre clair, et son pH est d'environ 6,0. Chaque millilitre de OTULFI I.V. renferme 5,0 mg d'ustekinumab. OTULFI I.V. ne contient aucun agent de conservation. OTULFI I.V. est offert uniquement à la concentration de 130 mg dans 26 mL. Conditionnement en fioles 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 l'ustekinumab, les patients doivent faire l'objet d'un dépistage de la tuberculose. L'ustekinumab ne doit pas être administré aux patients présentant une tuberculose active. Un traitement de toute tuberculose latente doit être instauré avant l'administration de l'ustekinumab. Un traitement antituberculeux doit également être envisagé avant l'instauration de l'ustekinumab chez les patients ayant des antécédents de tuberculose active ou latente chez qui l'on ne peut confirmer l'utilisation d'un traitement approprié. Dans les études cliniques, chez les patients présentant une tuberculose latente et recevant de l'isoniazide en concomitance, la tuberculose ne s'est pas manifestée. Les patients qui reçoivent l'ustekinumab doivent faire l'objet d'une surveillance étroite visant à déceler les signes et les symptômes d'une tuberculose active pendant et après le traitement.

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

Carcinogénèse et génotoxicité

Néoplasies malignes

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

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

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

Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique

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

Système immunitaire

Immunisation

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

Avant l'instauration du traitement par l'ustekinumab, les patients doivent avoir reçu toutes les immunisations recommandées en fonction de leur âge conformément aux lignes directrices en vigueur sur l'immunisation. Le traitement à long terme par OTULFI 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 antipneumococciques 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.

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](#)).

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 sur la maladie de Crohn et la colite ulcéreuse, l'utilisation concomitante d'immunomodulateurs (6-mercaptopurine [6-MP], azathioprine [AZA] et 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'ustekinumab est envisagé ou lors du remplacement d'un autre médicament biologique par l'ustekinumab (voir 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, [Immunosuppresseurs](#)).

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.

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 de l'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 de OTULFI 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 OTULFI/OTULFI I.V.

Fonction rénale

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

Santé reproductive : risque pour les femmes et les hommes

- **Fertilité**

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 OTULFI/OTULFI I.V. 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 Grossesse

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 OTULFI/OTULFI I.V. 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 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. OTULFI/OTULFI I.V. 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 OTULFI (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 OTULFI 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. OTULFI n'a pas été étudié chez les patients pédiatriques atteints de psoriasis en plaques âgés de moins de 6 ans (voir [14.1 Études cliniques par indication, Psoriasis en plaques chez les enfants \[âgés de 6 à 17 ans\]](#)).

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

7.1.4 Personnes âgées

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

8 Effets indésirables

Les profils d'effets indésirables rapportés au cours des études cliniques qui ont comparé OTULFI/OTULFI I.V. au médicament biologique de référence étaient comparables. La description des effets indésirables dans cette section repose sur l'expérience clinique acquise 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 ustekinumab dans toutes les indications étaient la rhinopharyngite et les céphalées. Dans la plupart des cas, ces effets étaient d'intensité légère et n'ont pas nécessité l'interruption du traitement. Le profil d'innocuité global de l'ustekinumab s'est avéré comparable chez les patients dans toutes les indications. Des cas d'infections graves et de néoplasies malignes ont également été signalés dans des études cliniques (voir 8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques; [Infections et Néoplasies malignes](#)).

8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques

Étant donné que les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui y sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique courante et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des études cliniques portant

sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables provenant des études cliniques peuvent être utiles pour la détermination des effets indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux en contexte réel.

Adultes

Les données sur l'innocuité figurant ci-dessous reflètent l'exposition à 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 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 **Error! Reference source not found.** 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*

Système classe organe	Placebo	Ustekinumab	
		45 mg	90 mg
Patients traités	974	972	974
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 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 %)
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 %)

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 %)

* 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 **Error! Reference source not found.**

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
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 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 %)
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 %)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration			
Fatigue	13 (3,7 %)	8 (3,8 %)	19 (5,5 %)
Érythème au site d'injection	51 (14,7 %)	2 (1,0 %)	2 (0,6 %)

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 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 $\geq 1\%$ des patients traités par ustekinumab – Études UNITI-1 et UNITI-2 sur le traitement d'induction, jusqu'à la semaine 8

Patients traités	Placebo (n = 466)	Ustekinumab 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 %)
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 %)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		
Asthénie	2 (0,4 %)	7 (1,5 %)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		
Prurit	2 (0,4 %)	7 (1,5 %)
Acné	2 (0,4 %)	5 (1,1 %)

Chez $\geq 1\%$ 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, [Error! Reference source not found.](#)).

Tableau 8 Effets indésirables médicamenteux signalés par $\geq 1\%$ des patients de tous les groupes traités par 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)			
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 gastro-intestinales			
Diarrhée	7 (5,3 %)	11 (8,3 %)	5 (3,8 %)
Nausées	9 (6,8 %)	10 (7,6 %)	4 (3,1 %)
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 %)

Patients traités	Placebo (n=133)	Ustekinumab à 90 mg	
		Toutes les 12 sem. (n = 132)	Toutes les 8 sem. (n = 131)
Myalgie	1 (0,8 %)	5 (3,8 %)	1 (0,8 %)
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
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 %)
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 %)

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

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

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

Patients traités	Placebo (n = 319)	Ustekinumab à environ 6 mg/kg [‡] (n = 320)
Effets indésirables apparus en cours de traitement (système classe organe/terme privilégié)		
Affections gastro-intestinales		
Vomissements	1 (0,3 %)	4 (1,3 %)
Infections et infestations		
Rhinopharyngite	9 (2,8 %)	18 (5,6 %)
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif		
Arthralgie	3 (0,9 %)	6 (1,9 %)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		
Fatigue	5 (1,6 %)	8 (2,5 %)
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, **Error! Reference source not found.**)

Tableau 10 Effets indésirables médicamenteux signalés par $\geq 1\%$ 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 à 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)			
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 gastro-intestinales			
Diarrhée	2 (1,1 %)	5 (2,9 %)	7 (4,0 %)
Nausées	4 (2,3 %)	4 (2,3 %)	6 (3,4 %)
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif			
Arthralgie	15 (8,6 %)	15 (8,7 %)	8 (4,5 %)
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 %)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané			
Acné	0 (0 %)	2 (1,2 %)	3 (1,7 %)
Affections du système nerveux			
Étourdissements	0 (0 %)	0 (0 %)	3 (1,7 %)
Céphalées	7 (4,0 %)	11 (6,4 %)	18 (10,2 %)
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 psychiatriques			
Dépression	1 (0,6 %)	2 (1,2 %)	1 (0,6 %)

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

Infections :

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

Dans les volets contrôlés et non contrôlés des études cliniques contrôlées par placebo sur le psoriasis, le rhumatisme psoriasique, la maladie de Crohn et la colite ulcéreuse, représentant 11 581 années-patients d’exposition chez 6 709 patients, le suivi médian s’élevait à 1,0 an, soit 1,1 an dans les études sur les maladies psoriasiques, 0,6 an dans les études sur la maladie de Crohn et 1,0 an dans les études sur la

colite ulcéreuse. Le taux d'infections était de 0,91 par année-patient de suivi chez les patients traités par ustekinumab. Le taux d'infections graves était de 0,02 par année-patient de suivi chez les patients traités par ustekinumab (199 infections graves pour 11 581 années-patients de suivi), et ces infections comprenaient la pneumonie, les abcès aigus, le sepsis, la cellulite, la diverticulite, la gastro-entérite et les infections virales.

Néoplasies malignes :

Dans la période contrôlée par placebo des études cliniques sur le psoriasis, le rhumatisme psoriasique, la maladie de Crohn et la colite ulcéreuse, l'incidence du cancer de la peau autre que le mélanome (CPAM) a été de 0,43 pour 100 années-patients de suivi chez les patients traités par 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 CLINIQUE](#)).

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

Pendant les périodes contrôlées et non contrôlées des études cliniques sur le psoriasis, le rhumatisme psoriasique, la maladie de Crohn et la colite ulcéreuse, représentant

11 561 années-patients d'exposition chez 6 709 patients, le suivi médian s'élevait à 1,0 an, soit 1,1 an dans les études sur les maladies psoriasiques, 0,6 an dans les études sur la maladie de Crohn et 1,0 an dans les études sur la colite ulcéreuse. Des cas de néoplasies malignes à l'exclusion des CPAM ont été signalés chez 62 patients pour 11 561 années-patients de suivi, ce qui représente une incidence de 0,54 pour 100 années-patients de suivi chez les patients traités par ustekinumab. Cette incidence de néoplasies malignes signalées chez les patients traités par 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 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 1569 patients traités par 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 signalé une réaction au site d'injection avec le placebo et 3,0 % ont signalé une réaction au site d'injection avec 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 I.V. ont signalé des événements indésirables durant la perfusion ou dans l'heure qui la suivait.

Immunogénicité :

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

En général, les tests d'immunogénicité sont spécifiques à chaque produit. Il n'est donc pas pertinent de comparer les titres d'anticorps que différents produits engendrent ni de comparer les titres d'anticorps obtenus dans différents tests sans validation croisée.

8.2.1 Effets indésirables observés au cours des études cliniques – enfants et adolescents

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.

Pédiatrie (12 à 17 ans)

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

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

Pédiatrie (6 à 11 ans)

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

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 ustekinumab :

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

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

Affections psychiatriques : dépression

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : congestion nasale

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

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

Pendant la période contrôlée par placebo des études de phase II et de phase III sur le psoriasis (jusqu'à la fin de la semaine 12), une augmentation de la glycémie non à jeun a été observée, comme présenté au **Error! Reference source not found.** La portée clinique de ces variations glycémiques est inconnue. Aucune augmentation correspondante n'a été observée chez les mêmes sujets au niveau de la glycémie à jeun.

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

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

8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation

D'autres événements indésirables signalés après la commercialisation de l'ustekinumab dans le monde sont inclus dans le **Error! Reference source not found.** 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 postcommercialisation

Affections du système immunitaire	Réactions d'hypersensibilité (dont éruption cutanée, urticaire) Réactions allergiques graves (dont une réaction anaphylactique et un œdème de Quincke)
Infections et infestations	Infections des voies respiratoires inférieures
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Alvéolite allergique, pneumopathie à éosinophiles
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Psoriasis pustuleux Dermatite exfoliative, psoriasis érythrodermique, vasculite d'hypersensibilité

9 Interactions médicamenteuses

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

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

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

9.3 Interactions médicament-comportement

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

9.4 Interactions médicament-médicament

Vaccins vivants

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

Immunosuppresseurs

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

Substrats du CYP450

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

9.5 Interactions médicament-aliment

Aucune interaction avec les aliments n'a été établie.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

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

9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire

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

10 Pharmacologie clinique

10.1 Mode d'action

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

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

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

En se liant à la sous-unité protéique p40 commune à l'IL-12 et à l'IL-23, il est probable que l'ustekinumab exerce ses effets cliniques dans le traitement du psoriasis, du rhumatisme psoriasique, de la maladie de

Crohn et de la colite ulcéreuse en inhibant les voies Th1 et Th17 induites par ces cytokines, qui sont 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, 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 ustekinumab comparativement à ceux ayant reçu un placebo.

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

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

Chez les patients atteints de maladie de Crohn ou de colite ulcéreuse, le traitement par ustekinumab a produit une diminution significative des marqueurs inflammatoires, dont la protéine C-réactive (PCR) et la calprotectine fécale. Chez les patients atteints de maladie de Crohn, une diminution de l'expression des gènes pour IL-12R β 1 et IL-23 a été observée dans les tissus enflammés du côlon chez les patients ayant répondu au traitement par ustekinumab I.V. alors qu'aucun changement significatif n'a été observé chez les patients ayant reçu le placebo, à la semaine 6.

10.3 Pharmacocinétique

Les paramètres pharmacocinétiques médians de l'ustekinumab après une administration unique par voie SC chez des patients adultes atteints de psoriasis sont présentés au **Error! Reference source not found.** Les paramètres pharmacocinétiques de l'ustekinumab (Cl/F, V_d/F et t_{1/2}) ont été généralement comparables aux doses sous-cutanées de 45 mg et de 90 mg.

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

Dose	45 mg			90 mg		
	n	Médiane (intervalle)	Moyenne (± ÉT)	n	Médiane (intervalle)	Moyenne (± ÉT)
Paramètre pharmacocinétique						
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 _{1/2} (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)
Vdz/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 maladie de Crohn et de 127,0 mcg/mL (plage interquartile : 109,2 – 145,9 mcg/mL) chez les patients atteints de colite ulcéreuse. À partir de la semaine 8, la dose d'entretien de 90 mg d'ustekinumab a été administrée par voie sous-cutanée toutes les 8 ou 12 semaines. La concentration d'ustekinumab à l'état d'équilibre a été atteinte dès le début de l'administration de la deuxième dose d'entretien.

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

Distribution

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

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

Métabolisme

La voie métabolique précise de l'ustekinumab est inconnue.

Élimination

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

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

Populations et pathologies particulières

- **Enfants et adolescents**

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

Personnes âgées (> 65 ans) : Aucune étude n'a été menée spécifiquement chez les patients âgés. Une analyse pharmacocinétique de population a indiqué qu'il n'y a aucune variation apparente de la clairance (CL/F) et du volume de distribution (V/F) estimés chez les patients de 65 ans ou plus.

- **Sexe, origine ethnique et polymorphisme génétique :** Le sexe, l'âge et l'origine ethnique n'ont eu aucune incidence sur la clairance apparente de l'ustekinumab.

- **Insuffisance hépatique :** On ne dispose d'aucune donnée pharmacocinétique sur les patients dont la fonction hépatique est compromise.

- **Insuffisance rénale :** On ne dispose d'aucune donnée pharmacocinétique sur les patients atteints d'insuffisance rénale.

- **Obésité**

Incidence du poids sur la pharmacocinétique :

Le poids chez les patients atteints de psoriasis ou de rhumatisme psoriasique avait une incidence sur les concentrations sériques d'ustekinumab. À doses égales, les patients de poids plus élevé (> 100 kg) ont présenté des concentrations sériques médianes d'ustekinumab plus faibles que les patients de poids moins élevé (\leq 100 kg). Toutefois, en tenant compte des deux doses, on a constaté que la concentration minimale médiane de l'ustekinumab chez les patients de poids corporel plus élevé (> 100 kg) dans le groupe ayant reçu la dose de 90 mg était comparable à celle observée chez les patients de poids moins élevé (\leq 100 kg) dans le groupe ayant reçu la dose de 45 mg.

10.4 Immunogénicité

Toutes les protéines thérapeutiques ont un potentiel immunogène.

La détection de la formation d'anticorps dépend fortement de la sensibilité et de la spécificité du test. De plus, l'incidence observée de la positivité des anticorps (y compris les anticorps neutralisants) dans un test peut être influencée par plusieurs facteurs, notamment la méthodologie du test, la manipulation

des échantillons, le moment du prélèvement des échantillons, les médicaments concomitants et la maladie sous-jacente. Pour ces raisons, la comparaison de l'incidence des anticorps dans les études décrites ci-dessous avec l'incidence des anticorps dans d'autres études ou avec d'autres produits peut être trompeuse.

11 Conservation, stabilité et mise au rebut

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

Au besoin, des seringues préremplies individuelles OTULFI 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 30 jours. Noter la date à laquelle la seringue préremplie 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 a été conservée à température ambiante, elle ne doit pas être remise au réfrigérateur. Jeter la seringue si elle n'est pas utilisée dans les 30 jours suivant le début de la conservation à température ambiante.

Au besoin, la solution pour perfusion diluée de OTULFI I.V. peut être conservée pendant une période maximale de 8 heures à la température ambiante. Ne pas congeler. Jeter toute portion inutilisée de la solution pour perfusion.

12 Instructions particulières de manipulation du produit

Après l'administration de OTULFI/OTULFI 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 2 : 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 (AcM IgG1κ) entièrement humain ayant un poids moléculaire approximatif de 148 600 daltons.

Propriétés physicochimiques : OTULFI (ustekinumab) est transparent à légèrement opalescent, incolore à jaune brunâtre pâle, à raison d'un pH approximatif de 6,0. OTULFI I.V. est transparent, incolore à jaune brunâtre pâle, à raison d'un pH approximatif de 6,0.

Caractéristiques du produit :

OTULFI

OTULFI (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 29 et de 0,5 pouce avec un protège-aiguille rigide. La seringue est dotée d'un dispositif protège-aiguille de sécurité. OTULFI est également présenté sous forme de solution stérile pour injection sous-cutanée, dans une fiole de verre (type 1) à usage unique pour administration par voie sous-cutanée.

OTULFI 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 1,0 mL de solution. OTULFI contient 90 mg d'ustekinumab par millilitre. OTULFI ne contient aucun agent de conservation.

OTULFI I.V.

OTULFI I.V., en fioles de 130 mg, est offert sous forme de solution stérile pour perfusion intraveineuse, dans une fiole de verre de type 1, à usage unique, munie d'un bouchon enrobé.

Inactivation virale

L'ustekinumab est obtenu à partir d'une lignée cellulaire recombinante cultivée en perfusion continue et est purifié en plusieurs étapes comprenant l'inactivation et l'élimination des virus présents.

14 Études cliniques

14.4 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'aîne après 12 semaines. Au total, 1 996 patients ont été inclus dans les deux études. L'innocuité et l'efficacité de l'ustekinumab n'ont pas été établies au-delà de cinq ans.

De plus, une étude multicentrique randomisée et contrôlée par témoin actif (ACCEPT) a comparé l'innocuité et l'efficacité de l'ustekinumab et de l'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 \geq 12 et un score d'évaluation globale par le praticien (PGA) \geq 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 (**Error! Reference source not found.** et **Error! Reference source not found.**). 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 (**Error! Reference source not found.** et **Error! Reference source not found.**).

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

N° d'étude	Méthodologie de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (Tranche)	Sexe
C0743T08 (PHOENIX 1)	Contrôlé par placebo à double insu	Doses fixes : Placebo (n = 255) Placebo → 45 mg SC ^a (n = 123) Placebo → 90 mg SC ^a (n = 120) 45 mg SC, semaines 0 et 4 puis 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

N° d'étude	Méthodologie de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (Tranche)	Sexe
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)	Contrôlé par comparateur actif avec évaluation en aveugle	Doses fixes : Étanercept 50 mg (n = 347) deux fois par semaine pendant 12 semaines Ustekinumab 45 mg (n = 209) semaines 0 et 4 Ustekinumab 90 mg (n = 347) semaines 0 et 4	n = 903	45,0 (18 à 81)	H = 613 F = 290

^a Les groupes placebo sont passés à 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 %)

	PHOENIX 1		PHOENIX 2		ACCEPT	
	Placebo	Ustekinumab	Placebo	Ustekinumab	Étanercept	Ustekinumab
Score PGA d'atteinte marquée ou sévère	112 (44 %)	223 (44 %)	160 (39 %)	328 (40 %)	148 (43 %)	242 (44 %)
Antécédents de rhumatisme psoriasique	90 (35 %)	168 (33 %)	105 (26 %)	200 (24 %)	95 (27 %)	157 (28 %)
Photothérapie antérieure	150 (59 %)	342 (67 %)	276 (67 %)	553 (67 %)	224 (65 %)	368 (66 %)
Traitement systémique classique antérieur, sauf agents biologiques ^a	142 (56 %)	282 (55 %)	241 (59 %)	447 (55 %)	199 (57 %)	311 (56 %)
Traitement antérieur systémique classique ou biologique ^a	189 (74 %)	364 (71 %)	287 (70 %)	536 (65 %)	218 (63 %)	337 (61 %)
Absence de réponse, contre-indication ou intolérance à ≥ 1 traitement classique ^a	139 (55 %)	270 (53 %)	254 (62 %)	490 (60 %)	347 (100 %)	555 (100 %)
Absence de réponse, contre-indication ou intolérance à ≥ 3 traitements classiques ^a	30 (12 %)	54 (11 %)	66 (16 %)	134 (16 %)	52 (15 %)	78 (14 %)

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

L'essai PHOENIX 1 a évalué l'innocuité et l'efficacité de l'ustekinumab contre placebo chez 766 patients atteints de psoriasis en plaques. Les patients ont été randomisés en proportions égales au placebo, à l'ustekinumab à 45 mg et à l'ustekinumab à 90 mg. Les patients randomisés à 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 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 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 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 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 NPSI (*Nail Psoriasis Severity Index*), un score déterminé par le médecin qui mesure la sévérité de l'atteinte psoriasique au niveau des ongles (PHOENIX 1); l'EVA (échelle visuelle analogique) des démangeaisons, utilisée pour évaluer l'intensité des démangeaisons au moment de l'évaluation (PHOENIX 1); l'échelle HADS (*Hospital Anxiety and Depression Scale*), un outil d'auto-évaluation conçu pour évaluer des paramètres psychologiques chez les patients aux prises avec des maux physiques (PHOENIX 2); et le WLQ (*Work Limitations Questionnaire*), un auto-questionnaire composé de 25 questions visant à évaluer la portée des situations pathologiques chroniques sur le rendement et la productivité au travail chez les populations actives (PHOENIX 2).

L'essai ACCEPT a comparé l'efficacité de l'ustekinumab à celle de l'éta nercept et évalué l'innocuité de l'ustekinumab et de l'éta nercept chez les patients atteints de psoriasis modéré à sévère. La phase contrôlée par témoin actif de l'étude, durant laquelle ont été évaluées l'efficacité et l'innocuité de l'éta nercept et des deux posologies 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 l'ustekinumab sur l'éta nercept et

le critère d'évaluation principal était la proportion de patients qui obtenaient un score PASI 75 à la semaine 12.

Résultats des études

Le **Error! Reference source not found.** présente les résultats des études PHOENIX 1 et PHOENIX 2 au regard des principales évolutions cliniques en matière de psoriasis.

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

Le début d'action de l'ustekinumab s'est avéré rapide : une amélioration a été observée dans les deux semaines suivant l'administration de la première dose. Dans les études PHOENIX 1 et PHOENIX 2, un pourcentage nettement plus important de patients randomisés pour recevoir ustekinumab ont obtenu une réponse PASI 75 à la semaine 12 par rapport aux patients sous placebo (**Error! Reference source not found.**). Dans l'étude PHOENIX 1, 67 % et 66 % des patients ayant reçu l'ustekinumab à raison de 45 mg et 90 mg respectivement, ont obtenu une réponse PASI 75 à la semaine 12, comparativement à 3 % des patients ayant reçu un placebo. Pour ce qui est de l'étude PHOENIX 2, 67 % et 76 % des patients ayant reçu l'ustekinumab à raison de 45 mg et 90 mg respectivement, ont obtenu une réponse PASI 75 à la semaine 12, comparativement à 4 % des patients ayant reçu un placebo.

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

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

Tableau 17 Résultats cliniques – PHOENIX 1 et PHOENIX 2

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

PASI 90	--	123 (49 %)	135 (56 %)	--	178 (45 %)	217 (54 %)
PASI 100	--	52 (21 %)	71 (29 %)	--	74 (19 %)	118 (30 %)
Score PGA résolu ou minime	--	146 (58 %)	160 (66 %)	--	241 (61 %)	279 (70 %)

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

Autres mesures d'efficacité à la semaine 12

Dans les études PHOENIX 1 et PHOENIX 2, le pourcentage de patients randomisés aux groupes traités par 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 (**Error! Reference source not found.**). Dans l'étude PHOENIX 1, 60 % et 62 % des patients ayant reçu l'ustekinumab à raison de 45 mg et 90 mg respectivement, ont obtenu un score PGA résolu ou minime comparativement à 4 % des patients sous placebo. En ce qui a trait à l'étude PHOENIX 2, 68 % et 73 % des patients ayant reçu l'ustekinumab respectivement à 45 mg et 90 mg ont obtenu un score PGA résolu ou minime comparativement à 5 % des patients ayant reçu un placebo. Dans PHOENIX 1, 42 % et 37 % des patients ayant reçu l'ustekinumab respectivement à 45 mg et 90 mg ont obtenu une réponse PASI 90, par rapport à 2 % des patients ayant reçu un placebo. De plus, un pourcentage significativement plus élevé de sujets ayant reçu l'ustekinumab à 45 mg (13 %) ou à 90 mg (11 %) ont obtenu un score PASI de résolution des lésions (soit PASI 100) comparativement au groupe placebo (0,0 %; $p < 0,001$). Dans PHOENIX 2, les pourcentages de patients ayant obtenu une réponse PASI 100 et une réponse PASI 90 étaient respectivement de 18 % et de 42 % dans le groupe ayant reçu l'ustekinumab à 45 mg, et de 18 % et 51 % dans celui ayant reçu l'ustekinumab à raison de 90 mg, et ce, comparativement à 1 % dans le groupe placebo. Le pourcentage de patients ayant obtenu une réponse PASI 50 dans l'étude PHOENIX 1 était de 84 % et de 86 % dans les groupes ayant reçu l'ustekinumab respectivement à 45 mg et à 90 mg et de 10 % dans le groupe placebo. De la même manière, 84 % des patients ayant reçu l'ustekinumab à 45 mg, 89 % de ceux ayant reçu l'ustekinumab à 90 mg et 10 % de ceux ayant reçu un placebo ont obtenu une réponse PASI 50 dans l'étude PHOENIX 2 (**Error! Reference source not found.**).

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

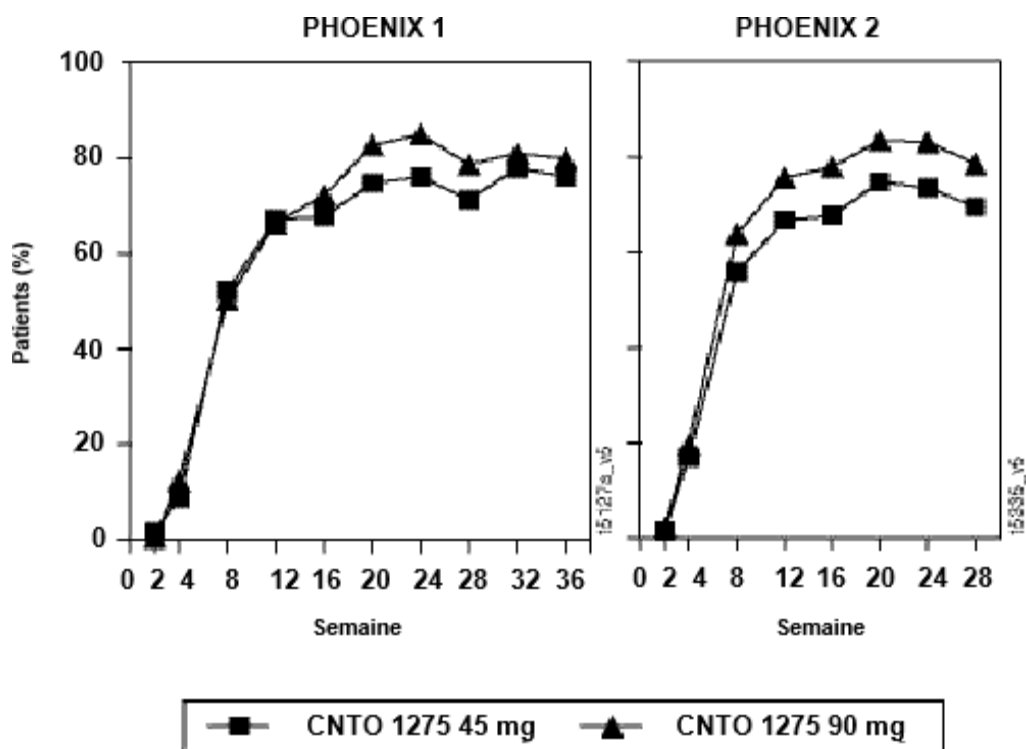


Figure 1 Réponse PASI 75 dans le temps aux études PHOENIX 1 et 2

Les analyses prédéterminées de l'efficacité en fonction du poids corporel réalisées dans le cadre des études PHOENIX 1 et PHOENIX 2 n'ont mis en évidence aucune relation dose-réponse systématique chez les patients qui pesaient ≤ 100 kg. Chez les patients de poids supérieur à 100 kg, un taux plus élevé de réponse PASI 75 a été observé avec la dose de 90 mg qu'avec celle de 45 mg et un pourcentage plus élevé de patients ayant reçu la dose de 90 mg ont obtenu des scores PGA résolu ou minime comparativement à ceux ayant reçu la dose de 45 mg (Error! Reference source not found.).

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

Semaine 12						
	PHOENIX 1			PHOENIX 2		
	Placebo	Ustekinumab		Placebo	Ustekinumab	
		45 mg	90 mg		45 mg	90 mg
Patients randomisés à la semaine 0	255	255	256	410	409	411
Réponse PASI 75 en fonction du poids						
≤ 100 kg						
n	166	168	164	290	297	289
Réponse PASI 75	6 (4 %)	124 (74 %)	107 (65 %)	12 (4 %)	218 (73 %)	225 (78 %)
> 100 kg						
n	89	87	92	120	112	121
Réponse PASI 75	2 (2 %)	47 (54 %)	63 (68 %)	3 (3 %)	55 (49 %)	86 (71 %)

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

Bénéfice thérapeutique de l'utilisation continue à long terme

À la semaine 40 de l'étude PHOENIX 1, parmi les patients qui avaient obtenu une réponse PASI 75 aux semaines 28 et 40, 162 patients ont été de nouveau randomisés pour recevoir l'ustekinumab à 45 mg et à 90 mg administré toutes les 12 semaines (traitement d'entretien) et 160 ont été de nouveau randomisés pour recevoir un placebo (retrait du traitement). Le pourcentage de patients ayant maintenu une réponse PASI 75 s'est révélé significativement plus élevé avec le traitement continu d'entretien qu'avec le retrait du traitement ($p < 0,001$) sur un suivi d'au moins 1 an et demi. Les résultats observés avec chaque dose de l'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) ($p < 0,001$) (**Error! Reference source not found.**). 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	q 12 sem.	Placebo	q 12 sem.	Placebo	q 12 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 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 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 ustekinumab à 45 mg ou à 90 mg, comparativement à ceux assignés au groupe placebo. L'amélioration de la qualité de vie était significative à partir de deux semaines de traitement chez les patients ayant reçu l'ustekinumab ($p < 0,001$) et s'est maintenue dans le temps avec la poursuite du traitement.

Dans l'étude PHOENIX 1, 65 % et 71 % des patients traités 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 de l'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 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 de l'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 ustekinumab à 45 mg ou à 90 mg comparativement aux patients ayant reçu un placebo ($p \leq 0,001$). Les scores du questionnaire SF-36 résumant les composantes physique et mentale et ceux de l'échelle visuelle analogique (EVA) concernant les démangeaisons ont aussi été significativement améliorés dans les deux groupes thérapeutiques sous ustekinumab comparativement au groupe placebo ($p \leq 0,001$). Dans l'étude PHOENIX 2, l'échelle HADS (*Hospital Anxiety and Depression Scale*) et le questionnaire WLQ (*Work Limitations Questionnaire*) ont également été significativement améliorés dans chaque groupe thérapeutique sous ustekinumab comparativement au groupe placebo ($p < 0,001$).

ACCEPT

Des pourcentages significativement plus élevés de sujets traités par 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 (**Error! Reference source not found.**). 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 %) ($p \leq 0,001$ pour chaque comparaison par rapport à l'étanercept).

Tableau 20 Résultats cliniques à la semaine 12 – ACCEPT

	ACCEPT		
	Étanercept (50 mg deux fois par semaine)	Ustekinumab (aux semaines 0 et 4)	
		45 mg	90 mg
Patients randomisés	347	209	347
RÉPONSE PASI			
PASI 50	286 (82 %)	181 (87 %)	320 (92 %) ^a
PASI 75	197 (57 %)	141 (67 %) ^b	256 (74 %) ^a
PASI 90	80 (23 %)	76 (36 %) ^a	155 (45 %) ^a
PASI 100	22 (6 %)	25 (12 %) ^c	74 (21 %) ^a
Score PGA résolu ou minime ^a	170 (49 %)	136 (65 %) ^a	245 (71 %) ^a
RÉPONSE PASI 75 EN FONCTION DU POIDS			
≤ 100 kg			
n	251	151	244
Réponse PASI 75	154 (61 %)	109 (72 %)	189 (77 %)
> 100 kg			
n	96	58	103
Réponse PASI 75	43 (45 %)	32 (55 %)	67 (65 %)
SCORE PGA 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 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 âgés de 12 à 17 ans dans le cadre d'une étude multicentrique de phase III, randomisée, à double insu et contrôlée par placebo (CADMUS). L'étude a porté sur 2 doses distinctes de l'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 de l'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 de l'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 de l'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 PASI ≥ 12 , un PGA ≥ 3 et une atteinte d'au moins 10 % de la surface corporelle et qui étaient candidats à un traitement systémique ou à une photothérapie étaient admissibles à l'étude. De ces sujets, 43 % et 11 % avaient reçu des traitements antérieurs systémiques classiques ou biologiques, respectivement.

Le 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 les réponses 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 effet indésirable 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 non répondeurs. Les sujets dont les scores PGA ou PASI étaient manquants à la semaine 12 ont été considérés comme non répondeurs. Pour l'analyse effectuée à la semaine 12, tous les sujets ayant reçu des stéroïdes topiques de puissance modérée ou élevée ont été considérés comme non répondeurs.

La population 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/m². La durée médiane du psoriasis était de 5,29 ans, et l'âge médian à l'apparition du psoriasis était de 10 ans. La majorité des sujets (70,0 %) avaient de 15 à 17 ans (âge médian de 15,5 ans).

Cinquante-sept pour cent des sujets présentaient un psoriasis sur au moins 20 % de leur surface corporelle et avaient un score PASI médian de 18,8 (intervalle de 12 à 51); 62 % et 38 % des sujets présentaient des scores PGA modérés et marqués/sévères, respectivement.

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

N° d'étude	Méthodologie de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (Tranche)	Sexe
CNT01275 PSO3006 (CADMUS)	À double insu, contrôlée contre 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)	H = 54 (49 %) F = 56 (51 %)

Résultats de l'étude

À la semaine 12, les sujets traités avec 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 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 à 11 ans) : CADMUS Jr

L'efficacité de l'ustekinumab a été étudiée chez 44 patients pédiatriques âgés de 6 à 11 ans atteints de psoriasis en plaques de sévérité modérée à élevée dans le cadre d'une étude ouverte, multicentrique de phase III, à un seul groupe. Les patients recevaient la dose recommandée de l'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 inscrits dans l'étude, les patients devaient présenter les caractéristiques suivantes : être atteints de psoriasis en plaques de sévérité modérée à élevée avec ou sans rhumatisme psoriasique (RP) 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 (SC) et être candidats à une photothérapie ou à un traitement systémique ou avoir un psoriasis mal contrôlé malgré un traitement topique à une posologie adéquate et pendant une durée appropriée. Environ 18 % de ces patients avaient reçu auparavant des traitements systémiques 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 SC atteinte par le psoriasis était de 18,0 %. Le score PASI médian était de 16,1. L'âge médian était de 9,5 ans; 50 % 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 sévère. Le score PASI médian était de 16,1 et le score médian 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

N° d'étude	Méthodologie de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (Tranche)	Sexe
------------	-------------------------	---	----------------------	---------------------	------

CNT01275 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 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 d'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 départ et a augmenté jusqu'à la semaine 16, pour atteindre un niveau relativement stable jusqu'à la semaine 52. Les améliorations du score 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)

	<u>Ustekinumab</u> <u>Semaine 12</u>	<u>Ustekinumab</u> <u>Semaine 52</u>
	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 de l'ustekinumab ont été évaluées dans le cadre de deux études multicentriques de phase III, randomisées, à double insu, contrôlées par placebo et menées chez des patients atteints de rhumatisme psoriasique actif (études PSUMMIT I et PSUMMIT II). Les patients ont été répartis aléatoirement pour recevoir des injections sous-cutanées de placebo ou de l'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 antirhumatismes modificateurs de la maladie (ARMM) ou des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). La prise de méthotrexate (MTX) était permise pendant la durée des études, mais pas obligatoire. Environ 50 % des patients ont continué à prendre des doses stables de MTX (≤ 25 mg/semaine). Dans le cadre des études PSUMMIT I et PSUMMIT II, 80 % et 86 % des patients, respectivement, avaient déjà été traités par des ARMM.

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

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

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

N° d'étude	Méthodologie de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (Tranche)	Sexe
CNTO1275 PSA3001 (PSUMMIT I)	Contrôlé par placebo, à double insu	Placebo SC (n = 206) : Placebo SC aux sem. 0, 4, 16 et 20 Placebo → 45 mg SC aux sem. 24 et 28, puis toutes les 12 sem. jusqu'à la sem. 88 45 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	615	47,1 (de 18 à 81)	H = 33 0 F = 28 5

N° d'étude	Méthodologie de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (Tranche)	Sexe
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 (de 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 (**Error! Reference source not found.**). 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 (**Error! Reference source not found.**).

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

	PSUMMIT I			PSUMMIT II		
	Placebo (n = 206)	Ustekinumab		Placebo (n = 104)	Ustekinumab	
		45 mg (n = 205)	90 mg (n = 204)		45 mg (n = 103)	90 mg (n = 105)
ACR 20	47 (23 %)	87 (42 %) ^a	101 (50 %) ^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 $p = n.s.$

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

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

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

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

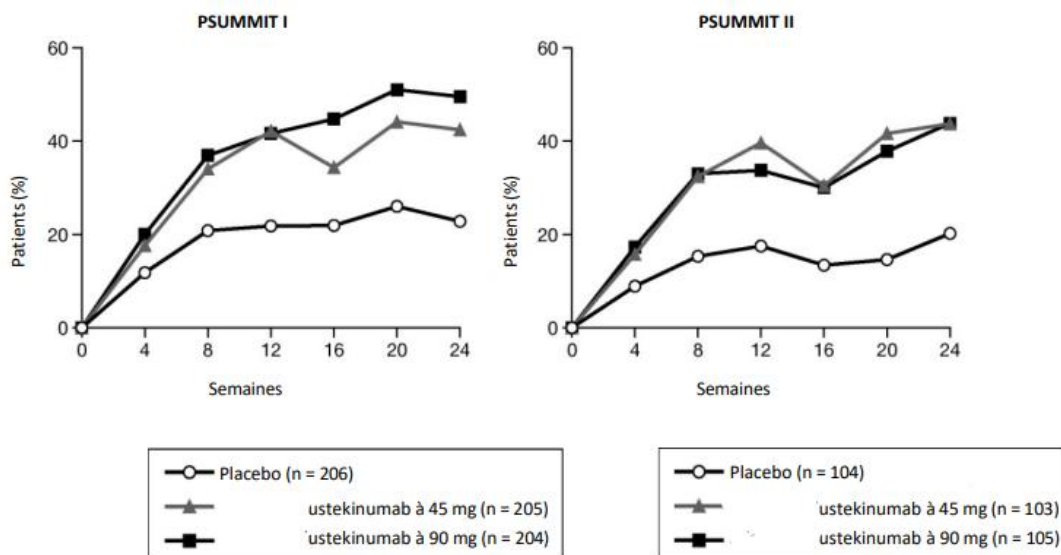


Figure 2 Pourcentage de patients ayant obtenu une réponse ACR 20 au cours des 24 semaines

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

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

De plus, dans chacun des groupes de poids (≤ 100 kg et > 100 kg), les réponses ACR 20, ACR 50 et ACR 70 étaient systématiquement plus élevées chez les patients traités par ustekinumab à 45 mg et à 90 mg que chez ceux sous placebo (**Error! Reference source not found.**).

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

	PSUMMIT I			PSUMMIT II		
	Placebo (n = 206)	Ustekinumab		Placebo (n = 104)	Ustekinumab	
		45 mg (n = 205)	90 mg (n = 204)		45 mg (n = 103)	90 mg (n = 105)
Patients randomisés ayant un poids ≤ 100 kg au départ	154	153	154	74	74	73
ACR 20	39 (25 %)	67 (44 %)	78 (51 %)	17 (23 %)	32 (43 %)	34 (47 %)
ACR 50	14 (9 %)	38 (25 %)	48 (31 %)	6 (8 %)	15 (20 %)	21 (29 %)
ACR 70	5 (3 %)	20 (13 %)	26 (17 %)	3 (4 %)	6 (8 %)	8 (11 %)
Patients randomisés ayant un poids > 100 kg au départ	52	52	50	30	29	31
ACR 20	8 (15 %)	20 (38 %)	23 (46 %)	4 (13 %)	13 (45 %)	12 (39 %)
ACR 50	4 (8 %)	13 (25 %)	9 (18 %)	1 (3 %)	3 (10 %)	3 (10 %)
ACR 70	0	5 (10 %)	3 (6 %)	0	1 (3 %)	1 (3 %)

Pour chacune des composantes ACR, le traitement par ustekinumab a entraîné une amélioration à la semaine 24 significativement plus importante que celle obtenue avec le placebo (**Error! Reference source not found.**).

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

	PSUMMIT I			PSUMMIT II		
	Placebo (n = 206)	Ustekinumab		Placebo (n = 104)	Ustekinumab	
		45 mg (n = 205)	90 mg (n = 204)		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 ^b	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 (**Error! Reference source not found.**).

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

PSUMMIT I						
	<i>Patients recevant du MTX au départ</i>			<i>Patients ne recevant pas de MTX au départ</i>		
	Placebo (n = 206)	Ustekinumab		Placebo (n = 206)	Ustekinumab	
		45 mg (n = 205)	90 mg (n = 204)		45 mg (n = 205)	90 mg (n = 204)
Patients randomisés	96	99	101	110	106	103
ACR 20	25 (26 %)	43 (43 %)	46 (46 %)	22 (20 %)	44 (42 %)	55 (53 %)
ACR 50	8 (8 %)	23 (23 %)	27 (27 %)	10 (9 %)	28 (26 %)	30 (29 %)
ACR 70	2 (2 %)	11 (11 %)	13 (13 %)	3 (3 %)	14 (13 %)	16 (16 %)
PSUMMIT II						
	<i>Patients recevant du MTX au départ</i>			<i>Patients ne recevant pas de MTX au départ</i>		
	Placebo (n = 104)	Ustekinumab		Placebo (n = 104)	Ustekinumab	
		45 mg (n = 103)	90 mg (n = 105)		45 mg (n = 103)	90 mg (n = 105)
Patients randomisés	49	54	52	55	49	53
ACR 20	14 (29 %)	27 (50 %)	21 (40 %)	7 (13 %)	18 (37 %)	25 (47 %)
ACR 50	4 (8 %)	10 (19 %)	12 (23 %)	3 (5 %)	8 (16 %)	12 (23 %)
ACR 70	2 (4 %)	4 (7 %)	3 (6 %)	1 (2 %)	3 (6 %)	6 (11 %)

Traitement anti-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-TNF α , 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 (**Error! Reference source not found.**). La proportion de patients ayant obtenu une réponse PASI 75 s'est maintenue jusqu'à la semaine 52 dans les deux études.

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

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

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

De plus, dans chacun des groupes de poids (≤ 100 kg et > 100 kg), les réponses PASI 75, 90 et 100 étaient systématiquement plus élevées dans les groupes traités par 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 $\geq 0,3$) 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 score HAQ-DI était toujours présente à la semaine 52 (**Error! Reference source not found.**).

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

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

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

^a $p < 0,001$

^b $p < 0,01$

^c Inclut tous les sujets randomisés

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

Dans l'étude PSUMMIT I, sur les 205 sujets randomisés au groupe ustekinumab à 45 mg, 153 ont continué à prendre la même dose et étaient disponibles pour l'évaluation à la semaine 52. Parmi ces derniers, 83 (54,2 %) ont obtenu une réponse HAQ-DI. Sur les 204 sujets randomisés au groupe ustekinumab à 90 mg, 185 étaient disponibles pour l'évaluation à la semaine 52. Parmi ces derniers, 102 (55,1 %) ont obtenu une réponse HAQ-DI.

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

Dans le cadre des deux études, PSUMMIT I et PSUMMIT II, la variation dans les scores du sommaire de la composante physique (SCP) du questionnaire SF-36 à la semaine 24 par rapport au début de l'étude était significativement plus élevée dans les groupes traités par 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 de l'ustekinumab ont été évaluées dans le cadre de trois essais cliniques randomisés, à double insu et contrôlés par placebo menés auprès de patients adultes atteints de maladie de Crohn modérément à sévèrement active (score de 220 à 450 à l'indice CDAI [*Crohn's Disease Activity Index*] [indice d'activité de la maladie de Crohn]). Le programme de développement clinique consistait en deux études sur le traitement d'induction i.v. de 8 semaines (UNITI-1 et UNITI-2) suivies d'une étude sur le traitement d'entretien par voie sous-cutanée avec plan de retrait à répartition aléatoire administré pendant 44 semaines (IM-UNITI), représentant 52 semaines de traitement (**Error! Reference source not found.**).

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

N° d'étude	Méthodologie de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (Tranche)	Sexe
UNITI-1 (Induction)	Multicentrique, à double insu, randomisée, contrôlée par placebo	Administration i.v. à la semaine 0	741	36 (18 à 71)	H : 317, 43 F : 424, 57
		Placebo	247		
		ustekinumab à 130 mg	245		
		ustekinumab 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 à 130 mg	209		
		ustekinumab à ~6 mg/kg ^a	209		
IM-UNITI (Entretien)	Multicentrique, à double insu, contrôlée par placebo, avec plan de retrait à répartition aléatoire	Administration s.c. à la semaine 0 ^b , puis toutes les 8 ou 12 semaines pendant 44 semaines	397	36,0 (18 à 75)	H : 173, 44 F : 224, 56
		Placebo	133		
		ustekinumab à 90 mg toutes les 8 semaines	132		
		ustekinumab à 90 mg toutes les 12 semaines	132		

^a Dose établie selon les catégories de poids équivalant à environ 6 mg/kg (voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION)

^b 8 semaines après l'administration de la dose intraveineuse d'ustekinumab I.V.

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

Les études UNITI-1 et UNITI-2 totalisaient 1 409 (UNITI-1, N = 769; UNITI-2, N = 640) patients. Parmi ces patients, 1 368 (UNITI-1, n = 741; UNITI-2, n = 627) sont inclus dans l'analyse finale de l'efficacité. Dans les deux études, les patients pouvaient recevoir en concomitance par voie orale des composés de 5-AAS,

des agents immunomodulateurs, des corticostéroïdes et/ou des antibiotiques. Les patients ont été randomisés pour recevoir une seule dose i.v., soit de 130 mg d'ustekinumab I.V., soit d'une dose établie par catégories de poids d'environ 6 mg/kg d'ustekinumab I.V., soit d'un placebo à la semaine 0.

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

Dans l'étude UNITI-1, un traitement antérieur par un agent anti-TNF α avait échoué ou les patients ne toléraient pas ces agents. Au départ, le score CDAI médian (minimum, maximum) était de 317 (198, 515), environ 46 % (n = 340) des patients recevaient des corticostéroïdes (y compris le budésonide) et 31,4 % des patients recevaient des agents immunomodulateurs. Chez environ 48 % des patients, un traitement antérieur par un anti-TNF α avait échoué, et chez 52 %, 2 ou 3 traitements antérieurs par un anti-TNF α avaient échoué (40,8 % et 10,4 %, respectivement). Dans cette étude, 29,1 % des patients ont présenté une réponse initiale inadéquate (non-répondeurs primaires), 69,4 % ont répondu, mais la réponse a été perdue ultérieurement (non-répondeurs secondaires) et 36,4 % étaient intolérants aux traitements par un anti-TNF α .

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

Étude sur le traitement d'entretien : IM-UNITI

L'étude sur le traitement d'entretien (IM-UNITI) a évalué 388 patients qui avaient obtenu une réponse clinique (baisse ≥ 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-TNF α . Les autres paramètres d'évaluation et analyses prévues

comprenaient l'évaluation des marqueurs de l'inflammation, tels que les concentrations de la protéine C-réactive et de la calprotectine fécale, la réponse fistulaire et les résultats rapportés par les patients.

Résultats des études

Induction de la réponse et rémission

Dans ces études sur le traitement d'induction, l'efficacité était supérieure et plus soutenue dans le groupe qui recevait la dose ajustée par paliers, comparativement au groupe qui recevait la dose de 130 mg. La dose ajustée par paliers est donc la dose d'induction i.v. recommandée. Tant dans l'étude UNITI-1 que dans l'étude UNITI-2, une proportion significativement supérieure de patients présentait une réponse clinique à la semaine 6 et une rémission à la semaine 8 dans le groupe traité par ustekinumab I.V. comparativement aux patients sous placebo (**Error! Reference source not found., 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 <i>p</i>	Placebo n = 209	Ustekinumab I.V. n = 209	Différence entre les traitements, IC à 95 % et valeur <i>p</i>
Réponse clinique, semaine 6 ^c	53 (21,5 %)	84 (33,7 %)	12 % (4 à 20 %) <i>p</i> = 0,003 ^{ab}	60 (28,7 %)	116 (55,5 %)	27 % (18 à 36 %) <i>p</i> < 0,001 ^{ab}
Rémission clinique, semaine 8 ^c	18 (7,3 %)	52 (20,9 %)	14 % (8 à 20 %) <i>p</i> < 0,001 ^{ab}	41 (19,6 %)	84 (40,2 %)	21 % (12 à 29 %) <i>p</i> < 0,001 ^{ab}
Réponse clinique, semaine 8 ^c	50 (20,2 %)	94 (37,8 %)	18 % (10 à 25 %) <i>p</i> < 0,001 ^{ab}	67 (32,1 %)	121 (57,9 %)	26 % (17 à 35 %) <i>p</i> < 0,001 ^{ab}
Réponse de 70 points, semaine 6 ^c	75 (30,4 %)	109 (43,8 %)	13 % (5 à 22 %) <i>p</i> = 0,002 ^{ab}	81 (38,8 %)	135 (64,6 %)	19 % (10 à 28 %) <i>p</i> < 0,001 ^{ab}
Réponse de 70 points, semaine 3 ^c	67 (27,1 %)	101 (40,6 %)	13 % (5 à 22 %) <i>p</i> < 0,001 ^{ab}	66 (31,6 %)	106 (50,7 %)	26 % (17 à 35 %) <i>p</i> < 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-TNF α , sans échec de celui-ci, ou n'avaient jamais été traités par un agent anti-TNF α .

^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 concomitant ou pour qui le statut de réponse ou de rémission ne pouvait être déterminé en raison de l'insuffisance de données ont été considérés comme n'obtenant pas de réponse ou n'étant pas en rémission.

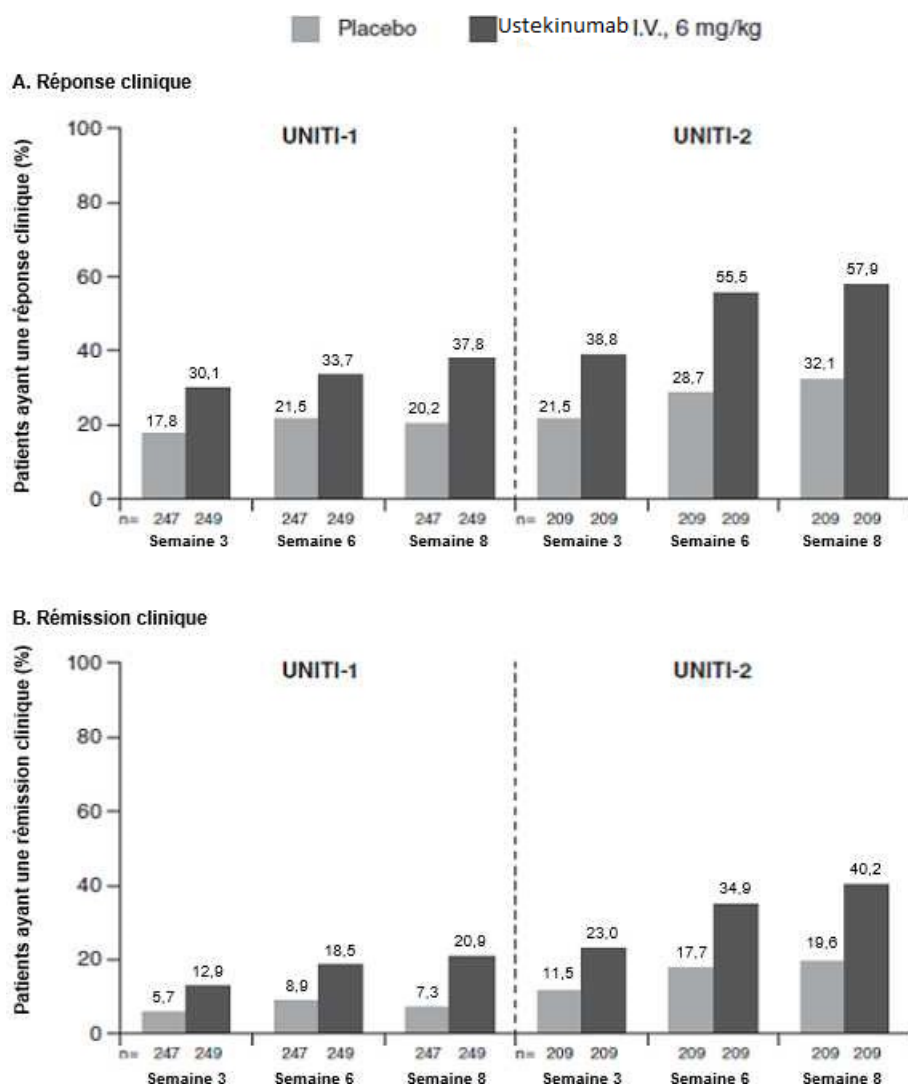


Figure 3 Proportion de patients sous Ustekinumab I.V. ayant atteint la réponse (A) et la rémission (B) cliniques jusqu'à la semaine 8 dans les études UNITI-1 et UNITI-2

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

L'étude UNITI-2 a évalué 246 patients (69 % de la population d'UNITI-2) qui avaient eu une réponse insatisfaisante, une perte de réponse ou une intolérance au traitement classique, mais qui n'avaient jamais été exposés à des agents anti-TNF α . Dans ce sous-groupe de patients, 56,3 % des patients traités par 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 (**Error! Reference source not found.**).

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 <i>p</i>	Ustekinumab à 90 mg toutes les 8 semaines n = 128 [†]	Différence entre les traitements, IC à 95 % et valeur <i>p</i>
Rémission clinique ^c n (%)	47 (35,9 %)	63 (48,8 %)	13 % (1 à 25 %) <i>p</i> = 0,040 ^{ab}	68 (53,1 %)	17 % (5 à 29 %) <i>p</i> = 0,005 ^{ab}
Réponse clinique ^c n (%)	58 (44,4 %)	75 (58,1 %)	14 % (2 à 26 %) <i>p</i> = 0,033 ^{ab}	76 (59,4 %)	15 % (3 à 27 %) <i>p</i> = 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 %) <i>p</i> = 0,189 ^{abd}	52/78 (66,7 %)	21 % (6 à 36 %) <i>p</i> = 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 ustekinumab et avaient été randomisés pour recevoir un placebo au début du traitement d'entretien.

[†] Patients qui avaient obtenu une réponse clinique à 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 ustekinumab lors du traitement administré toutes les 12 semaines ont pu accroître la fréquence posologique et recevoir 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 ustekinumab toutes les 12 semaines et de -2,0 dans le groupe ustekinumab toutes les 8 semaines, comparativement à -14,5 dans le groupe placebo.

Colite ulcéreuse

L'innocuité et l'efficacité de l'ustekinumab ont été évaluées dans le cadre de deux essais cliniques randomisés, à double insu et contrôlés par placebo menés auprès de patients adultes atteints de colite ulcéreuse modérément à sévèrement active qui avaient présenté une réponse insatisfaisante ou une intolérance à un médicament biologique (p. ex. inhibiteurs du TNF α et/ou védolizumab) ou à un traitement classique. Une étude sur le traitement d'induction par voie i.v. de 8 semaines (UNIFI-I) a été suivie d'une étude sur le traitement d'entretien par voie sous-cutanée avec plan de retrait à répartition aléatoire administré pendant 44 semaines (UNIFI-M), représentant 52 semaines de traitement (**Error! Reference source not found.**).

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 \geq 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

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

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

^b 8 semaines après l'administration intraveineuse de la dose d'ustekinumab I.V.

Étude sur le traitement d'induction : UNIFI-I

Dans le cadre de l'étude sur le traitement d'induction (UNIFI-I), 961 patients ont été randomisés pour recevoir une seule dose intraveineuse de 130 mg d'ustekinumab I.V., ou une dose établie par catégories

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

Dans l'étude UNIFI-I, une proportion significativement plus élevée de patients ont obtenu une rémission clinique et une réponse clinique au traitement et ont présenté une amélioration de l'apparence de la muqueuse à l'examen endoscopique et une guérison histo-endoscopique de la muqueuse dans le groupe traité par ustekinumab I.V. (à la dose recommandée d'environ 6 mg/kg) comparativement au placebo à la semaine 8 (**Error! Reference source not found.**).

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

	Placebo n = 319	Ustekinumab I.V. ~ 6 mg/kg n = 322	Différence entre les traitements (IC à 97,5 %)
Rémission clinique**	17 (5,3 %)	50 (15,5 %)	10,2 (5,0 à 15,5) ^a
Patients n'ayant jamais reçu de médicament biologique [†]	15/151 (9,9 %)	27/147 (18,4 %)	
Patients ayant connu un échec à un médicament biologique	2/161 (1,2 %)	21/166 (12,7 %)	
Amélioration de l'apparence de la muqueuse à l'examen endoscopique [‡]	44 (13,8 %)	87 (27,0 %)	13,3 (6,4 à 20,1) ^a
Patients n'ayant jamais reçu de médicament biologique [†]	32/151 (21,2 %)	49/147 (33,3 %)	

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

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

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

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

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

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

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

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

Étude sur le traitement d'entretien : UNIFI-M

L'étude sur le traitement d'entretien (UNIFI-M) a évalué 523 patients qui avaient obtenu une réponse clinique à la semaine 8 après l'administration d'ustekinumab I.V. dans le cadre de l'étude UNIFI-I. Ces patients ont été randomisés pour recevoir pendant 44 semaines un schéma d'entretien par voie sous-cutanée comportant l'ustekinumab à 90 mg toutes les 8 semaines ou l'ustekinumab à 90 mg toutes les

12 semaines, ou un placebo. La randomisation a été stratifiée en fonction de la présence ou non d'une rémission clinique au moment de l'instauration du traitement d'entretien (oui/non), de l'utilisation de corticostéroïdes par voie orale au moment de l'instauration du traitement d'entretien (oui/non) et du traitement d'induction.

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

Les résultats des critères d'évaluation principal et secondaires à la semaine 44 chez les patients traités par ustekinumab à la posologie recommandée (90 mg toutes les 8 semaines) par rapport au placebo sont présentés dans le **Error! Reference source not found.**

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

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

	Placebo [‡] n = 175	Ustekinumab à 90 mg toutes les 8 sem. n = 176	Différence entre les traitements (IC à 95 %)
Patients ayant connu un échec à un médicament biologique	14/88 (15,9 %)	34/91 (37,4 %)	
Maintien de la rémission clinique jusqu'à la semaine 44 chez les patients qui avaient obtenu une rémission clinique 8 semaines après l'induction	17/45 (37,8 %)	22/38 (57,9 %)	
Patients n'ayant jamais reçu de médicament biologique [†]	9/25 (36,0 %)	12/16 (75,0 %)	
Patients ayant connu un échec à un médicament biologique	8/20 (40,0 %)	10/20 (50,0 %)	

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

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

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

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

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

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

^a $p < 0,001$

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

Patients obtenant une réponse au traitement d'induction par 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 d'ustekinumab à 90 mg à la semaine 8. Parmi les 101 patients qui avaient reçu la dose d'induction recommandée de 6 mg/kg et qui n'avaient pas obtenu de réponse clinique à la semaine 8, 59 sur 101 (58,4 %) ont obtenu une réponse

clinique à la semaine 16 de l'étude UNIFI-I et ont reçu 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 histo-endoscopique de la muqueuse à la semaine 44 et l'évolution de la maladie ou les résultats à long terme n'a pas été évaluée.

15 Microbiologie

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

16 Toxicologie non clinique

La toxicité de l'ustekinumab a fait l'objet d'un certain nombre d'études non cliniques. Le **Error! Reference source not found.** donne un aperçu de ces études de toxicité.

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

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

Cancérogénicité : Le potentiel cancérogène n'a pas été évalué.

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'adminis- tration	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 17β- estradiol a été observée aux jours 80 et 100 de la gestation dans les groupes recevant 22,5 et 45 mg/kg, comparativement au groupe témoin. Cependant, les taux fœtaux de 17β -estradiol n'ont pas été modifiés et il n'a pas été observé d'autre anomalie maternelle ou fœtale liée au traitement, quelle que soit la posologie.
Fertilité mâle	Singe/ macaque de Buffon	SC	Mâles : 13 semaines	22,5 et 45, bihebdomadaire	Aucun changement observé des paramètres de fertilité
Fertilité femelle	Souris/Crl	SC	À compter de	25 et 50,	Aucune anomalie

Étude	Espèce/ souche	Voie d'adminis- tration	Durée de l'adminis- tration	Doses (mg/kg)	Résultats
	CD-1		15 jours avant la cohabitation jusqu'à 7 jours de gestation présumée	bihebdomadaire	maternelle ou fœtale observée
Développement embryofœtal et développement s prénatal et postnatal	Singe/ macaque de Buffon	SC	Femelles gravides : du jour 20 de gestation au jour 30 postpa rtum	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 détecté dans le lait des généralistes.
Tolérance locale					
Pharmacoci- nétique et irritation au site d'injection	Singe/ macaque de Buffon	SC	18 jours	45, bihebdomadaire	Signes minimes d'irritation locale aux sites d'injection; aucun effet histopathologique associé
Autres études de toxicité					
Réactivité croisée tissulaire	Tissus humains	<i>In vitro</i>		1,13, 11,3, 113, 225 mg/mL	Aucune liaison aux tissus humains normaux non ciblés
Réactivité croisée tissulaire	Tissus humains	<i>In vitro</i>		1,13, 11,3, 113, 225 mg/mL	Aucune liaison aux tissus humains normaux non ciblés
Modèle d'asthme	Singe/ macaque de Buffon	IV	Dose unique	9 et 45	Aucune exacerbation de la fonction pulmonaire ou des réponses cellulaires
Modèle d'asthme	Singe/ macaque de Buffon	IV	1 semaine	45	Aucune exacerbation de la fonction pulmonaire ou des réponses cellulaires

IV : Intraveineuse

SC : Sous-cutané

17 Monographies de référence

1. PrStelara® (ustekinumab injectable, 45 mg/0,5 mL, 90 mg/1,0 mL)/PrStelara®I.V. (ustekinumab pour injection, 130 mg/26 mL (5 mg/mL)), numéro de contrôle : 278990, monographie de produit, Janssen Inc., 2024-08-14.

Renseignements destinés aux patient·e·s

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

Pr **OTULFI**TM

Ustekinumab injectable

Ces Renseignements destinés aux patient·e·s sont rédigés pour la personne qui prendra **OTULFI**. 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 **OTULFI**, adressez-vous à un professionnel de la santé. Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **OTULFI** et lors de chaque renouvellement de votre ordonnance. Ce dépliant est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **OTULFI**.

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

Pourquoi utilise-t-on OTULFI?

- **Adultes atteints de psoriasis en plaques**
OTULFI 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**
OTULFI 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**
OTULFI 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 OTULFI 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**
OTULFI/OTULFI I.V. est un médicament délivré sur ordonnance approuvé pour le traitement des adultes atteints de maladie de Crohn modérément à sévèrement active ou atteints de colite ulcéreuse modérément à sévèrement active. Chez les patients atteints de maladie de Crohn ou de colite ulcéreuse, la première dose, c'est-à-dire celle de OTULFI I.V., est administrée par perfusion intraveineuse, au moyen d'une aiguille insérée dans une veine. Les doses suivantes de OTULFI 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 OTULFI/OTULFI I.V. pour aider à réduire vos symptômes et à maîtriser la maladie. OTULFI/OTULFI I.V. pourrait permettre de réduire ou de cesser l'emploi de corticostéroïdes.

Comment fonctionne OTULFI: OTULFI 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.

Les ingrédients de OTULFI sont:

Ingrédients médicinal : ustekinumab

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

OTULFI se présente sous la ou les formes pharmaceutiques suivantes :

Seringue préremplie :

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

Fiole à usage unique :

- 45 mg / 0,5 mL

N'utilisez pas OTULFI dans les cas suivants :

- si vous avez une infection grave, telle que la tuberculose, des infections dues à des bactéries ou à des champignons ou des infections bactériennes qui se sont répandues dans tout le corps (sepsis);
- si vous avez déjà eu une réaction allergique à OTULFI, OTULFI I.V., ou à l'un des ingrédients de OTULFI. Voir Les ingrédients de OTULFI sont la liste complète des ingrédients de OTULFI;
- 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 OTULFI.

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

Gardez toujours les médicaments hors de la portée des enfants.

Consultez votre professionnel de la santé avant d'utiliser OTULFI, afin d'assurer l'utilisation adéquate du médicament et d'aider à éviter les effets secondaires. Informez votre professionnel de la santé de votre état actuel et de vos problèmes de santé, notamment :

- si vous avez déjà eu une réaction allergique à OTULFI ou OTULFI I.V. Parlez-en à votre professionnel de la santé si vous n'êtes pas certain;
- si vous avez une infection quelconque, même très mineure;
- si vous avez une infection qui ne disparaît pas ou des antécédents d'infection qui ne cesse de réapparaître;
- si vous ressentez une brûlure lorsque vous urinez;
- si vous avez la diarrhée ou des douleurs abdominales;
- si vous avez eu la tuberculose, observez du sang dans vos expectorations ou vous avez été récemment en contact avec quelqu'un qui pourrait avoir la tuberculose;
- si vous avez ou avez eu un cancer, quel qu'en soit le type;
- si vous présentez des lésions nouvelles ou changeantes de la peau;
- si vous avez récemment reçu ou prévoyez 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 OTULFI peuvent passer dans le lait maternel.

Contactez immédiatement votre professionnel de la santé :

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

Nous disposons d'une expérience limitée sur l'utilisation de OTULFI 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 OTULFI 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 OTULFI est approprié dans votre cas.

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

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

Les produits suivants pourraient interagir avec OTULFI :

- OTULFI peut modifier la manière dont votre corps réagit aux vaccins vivants.

- OTULFI peut interagir avec d'autres médicaments qui réduisent l'activité du système immunitaire. Votre professionnel de la santé évaluera votre état de santé avant chaque traitement.

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

Comment utiliser OTULFI :

Instructions pour injecter vous-même OTULFI sous la peau :

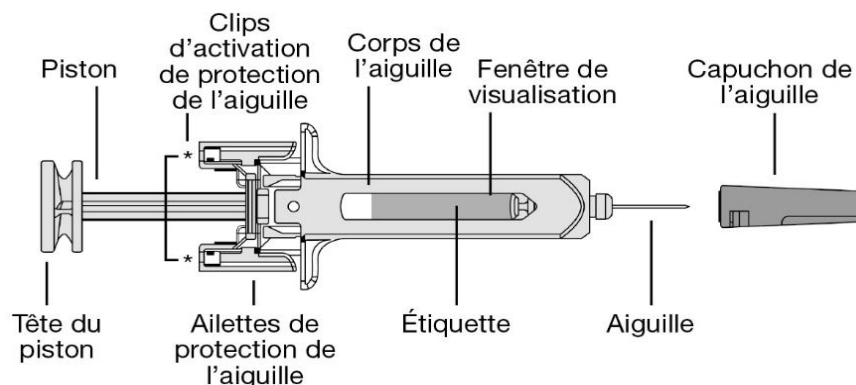
OTULFI peut vous être administré par votre fournisseur de soins de santé. Chez les enfants âgés de 6 à 17 ans, il est recommandé que toutes les doses de OTULFI soient administrées par un professionnel de la santé. Toutefois, il est possible que votre professionnel de la santé juge que vous ou votre aidant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

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

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

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

1: PRÉPARATION POUR UTILISER LA SERINGUE PRÉREMPLIE



Sortir la seringue du réfrigérateur

Si votre dose est de 90 mg et que vous recevez deux seringues de 45 mg dans deux emballages séparés, vous devrez procéder à une deuxième injection immédiatement après la première. Choisissez un autre site pour la deuxième injection. Les enfants qui pèsent 60 kg ou plus peuvent utiliser la seringue préremplie.

Vérifier la date de péremption

Ouvrir la boîte et retirer la seringue préremplie. Vérifier la date de péremption sur la seringue préremplie et sur l'étiquette de la boîte. NE PAS utiliser la seringue préremplie si la date de péremption

est dépassée, si la seringue préremplie a été conservée à température ambiante (jusqu'à 30 °C) pendant plus de 30 jours ou si la seringue préremplie a été conservée à des températures supérieures à 30 °C.

Rassembler les autres accessoires

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

Vérifier la solution dans la seringue

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

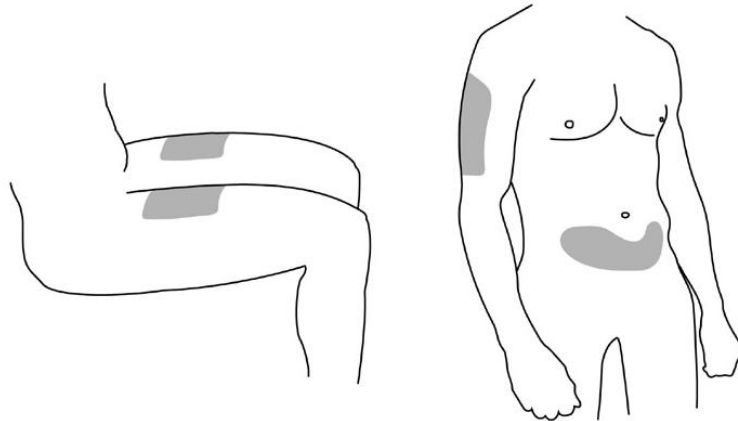
NE PAS retirer le protège-aiguille de la seringue préremplie.

NE JAMAIS tirer sur la tête du piston.

2: CHOIX ET PRÉPARATION DU SITE D'INJECTION

Choisir le site d'injection

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

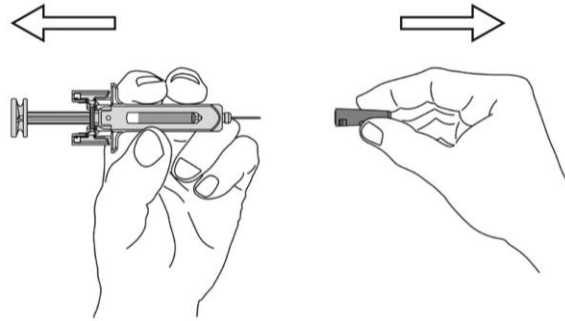


*Les zones ombrées sont les sites d'injection recommandés

Préparer le site d'injection

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

3: INJECTION DU MÉDICAMENT



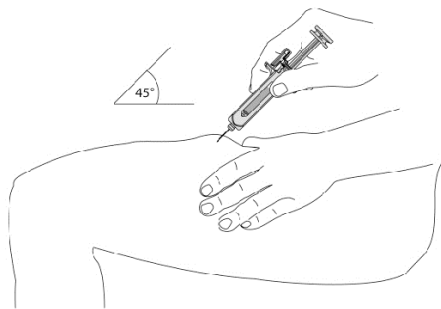
Retirer le protège-aiguille

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

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

Injecter le médicament

Pincer doucement la peau désinfectée entre le pouce et l'index, sans trop serrer.



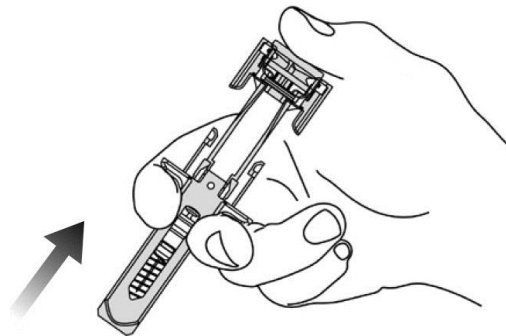
Piquer l'aiguille de la seringue dans la peau pincée.

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

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



Lorsque le piston touche le fond du corps de la seringue et que tout le médicament a été injecté, relâcher la peau pincée et retirer doucement l'aiguille. Après une injection complète, la gaine de l'aiguille recouvrira automatiquement l'aiguille et se bloquera lorsque vous enlèverez la main du piston.



4: APRÈS L'INJECTION

Jeter la seringue vide

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

Utiliser un tampon d'ouate ou de gaze

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

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

Ne jamais agiter OTULFI en solution pour injection sous-cutanée. Une agitation vigoureuse et prolongée risque d'endommager le produit. Ne pas utiliser le produit s'il a été agité vigoureusement. OTULFI ne doit pas être mélangé à un autre liquide pour injection.

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

Sortir la ou les fioles du réfrigérateur

Si votre dose est de 45 mg, vous recevrez une fiole de 45 mg. Si votre dose est de 90 mg, vous recevrez deux fioles de 45 mg. Si vous recevez deux fioles de 45 mg pour faire une dose de 90 mg,

vous devrez vous administrer deux injections l'une immédiatement après l'autre. Utilisez une nouvelle aiguille et une nouvelle seringue. Choisissez un autre site pour la deuxième injection.

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

Vérifier la date de péremption

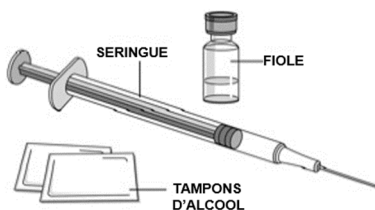
Ouvrir la boîte et retirer la fiole. Vérifier la date de péremption sur la fiole et sur l'étiquette de la boîte. Ne pas utiliser la fiole si la date de péremption est dépassée.

Vérifier la solution dans la fiole

Vérifier que la fiole n'est pas endommagée. Examiner la solution ou le liquide dans la fiole pour s'assurer qu'il est transparent à légèrement opalescent, et incolore à jaune pâle. NE PAS l'utiliser s'il est congelé, anormalement coloré ou trouble, ou s'il contient des particules. Contactez votre fournisseur de soins de santé pour obtenir de l'aide.

Rassembler les autres accessoires

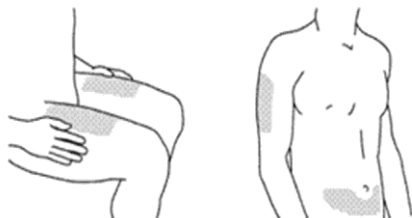
Rassembler les articles nécessaires pour faire l'injection : un tampon antiseptique, un tampon d'ouate ou de gaze, et un contenant imperforable pour y jeter la seringue.



2. CHOIX ET PRÉPARATION DU SITE D'INJECTION

Choisir le site d'injection†

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



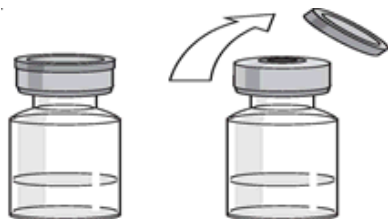
†Les zones en gris sont les sites d'injection recommandés.

Préparer le site d'injection

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

3. PRÉPARATION DE LA DOSE

Enlever le capuchon de la fiole sans ôter le bouchon. Nettoyer le bouchon avec un tampon antiseptique.



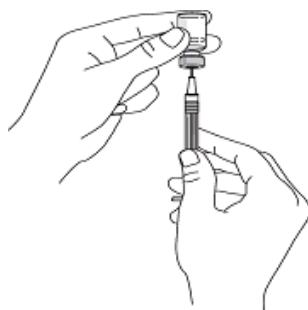
Retirer le protège-aiguille de la seringue. Ne pas toucher l'aiguille. Ne pas laisser l'aiguille entrer en contact avec quoi que ce soit.

Poser la fiole sur une surface plane et enfoncer l'aiguille de la seringue à travers le bouchon de caoutchouc.

Renverser la fiole et la seringue.

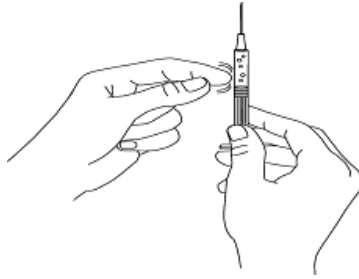
Chez les adultes et les enfants âgés de 6 à 17 ans, qui pèsent 60 kg ou plus, tirer sur le piston de la seringue pour la remplir avec toute la quantité (volume) de liquide prescrite par votre fournisseur de soins de santé. Il est important que l'aiguille reste baignée dans le liquide pour éviter la formation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

Chez les enfants âgés de 6 ans ou plus qui pèsent moins de 60 kg, la quantité de liquide prescrite par votre fournisseur de soins de santé pourrait être inférieure à 0,5 mL. Celui-ci recommandera la quantité de liquide nécessaire.



Retirer l'aiguille de la fiole

Tenir la seringue, l'aiguille dirigée vers le haut, pour vérifier l'absence de bulles d'air à l'intérieur. Si des bulles sont présentes, tapoter doucement le côté de la seringue pour les faire remonter à la surface, puis appuyer sur le piston jusqu'à ce que tout l'air (mais aucun liquide) soit expulsé. Ne pas déposer la seringue et ne pas laisser l'aiguille entrer en contact avec quoi que ce soit.



4. INJECTION DU MÉDICAMENT

Pincer doucement la peau désinfectée entre le pouce et l'index, sans trop serrer.



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

Enfoncer le piston à fond à l'aide du pouce de façon à injecter tout le liquide. Appuyer lentement et régulièrement, en continuant de pincer le pli de peau.

Lorsque le piston est complètement enfoncé, retirer l'aiguille et relâcher la peau.

Appliquer un tampon antiseptique sur le point d'injection en exerçant une pression pendant quelques secondes.

Jeter la seringue et la ou les fioles vides

Jeter toute portion inutilisée de OTULFI conformément aux exigences locales. Jeter immédiatement la seringue vide dans le contenant imperforable. Pour votre propre sécurité et votre santé, et pour la sécurité des autres, les fioles, les aiguilles et les seringues ne doivent JAMAIS être réutilisées. Jeter le contenant imperforable conformément aux règlements locaux. Les fioles vides, les tampons antiseptiques et autres fournitures peuvent être jetés dans une poubelle normale.

Utiliser un tampon d'ouate ou de gaze

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

Dose habituelle :

Psoriasis

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

Adultes :

La dose recommandée de OTULFI 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 OTULFI 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 OTULFI	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.

Volume d'injection de OTULFI chez les patients pédiatriques 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

Volume d'injection de OTULFI chez les patients pédiatriques atteints de psoriasis et dont le poids est < 60 kg		
30	22,5	0,25
31	23,3	0,26
32	24,0	0,27
33	24,8	0,27
34	25,5	0,28
35	26,3	0,29
36	27,0	0,30
37	27,8	0,31
38	28,5	0,32
39	29,3	0,32
40	30,0	0,33
41	30,8	0,34
42	31,5	0,35
43	32,3	0,36
44	33,0	0,37
45	33,8	0,37
46	34,5	0,38
47	35,3	0,39
48	36,0	0,40
49	36,8	0,41
50	37,5	0,42
51	38,3	0,42
52	39,0	0,43
53	39,8	0,44
54	40,5	0,45
55	41,3	0,46
56	42,0	0,46
57	42,8	0,47
58	43,5	0,48
59	44,3	0,49

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

Rhumatisme psoriasique

Pour le traitement du rhumatisme psoriasique, OTULFI est administré par injection sous la peau. La dose recommandée de OTULFI 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 OTULFI I.V. basée sur le poids corporel (comme indiqué ci-dessous) suivie de 90 mg de OTULFI administré par injection sous la peau (sous-cutanée).

Poids	Dose recommandée de OTULFI 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 :

Nombre de traitements	Moment du traitement Voie d'administration
Traitement 1	Semaine 0 Perfusion intraveineuse OTULFI I.V.
Traitement 2	8 semaines après le traitement 1 injection sous-cutanée de OTULFI
Traitements suivants	Toutes les 8 semaines* Injection sous-cutanée de OTULFI

* 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.

Le Réseau de cliniques KabiCare a été créé pour faciliter l'administration de OTULFI. Ce réseau regroupe des cliniques réparties dans tout le Canada. Le personnel de ce réseau est composé de professionnels de la santé qualifiés, spécialement formés dans l'administration des perfusions de OTULFI. Pour toute question, veuillez contacter votre médecin. Vous pouvez obtenir des renseignements sur le Réseau de cliniques de perfusion KabiCare en communiquant avec KabiCare au 1-888-304-2034 ou à l'adresse info@kabicare.ca.

Surdose :

Si, par inadvertance, vous vous injectez OTULFI 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 OTULFI, contactez immédiatement votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital, votre centre antipoison régional ou le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669), même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

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

Effets secondaires qui pourraient être associés à OTULFI :

Lorsque vous recevez OTULFI, 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 OTULFI 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

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

Infections graves

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

Cancers

- OTULFI 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 OTULFI.

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

Fréquence / Effet secondaire / Symptôme	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
TRÈS FRÉQUENT (> 10 %)			

Fréquence / Effet secondaire / Symptôme	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
Infection du nez, des sinus ou de la gorge (rhume)	✓		
FRÉQUENT (≥ 1 % et < 10 %)			
Mal de gorge, congestion nasale	✓		
Réaction allergique (éruption cutanée)		✓	
PEU FRÉQUENT (≥ 0,1 % et < 1 %)			
Cellulite (infection cutanée)		✓	
Infections vaginales aux levures	✓		
Abcès dentaire/infection dentaire		✓	
RARE (≥ 0,01 % et < 0,1 %)			
Réactions allergiques graves (p. ex. : enflure au visage ou difficulté à respirer; les symptômes, tels que la toux, l'essoufflement ou la fièvre, peuvent indiquer une réaction allergique pulmonaire)			✓
Augmentation de la rougeur et de la desquamation de la peau (peau qui pèle)		✓	

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

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

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- En consultant la page Web sur la déclaration des effets secondaires (Canada.ca/medicament-instrument-declaration) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- En composant le numéro sans frais 1 866 234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous souhaitez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation :

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

Au besoin, des seringues préremplies individuelles OTULFI 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 30 jours. Noter la date à laquelle la seringue préremplie 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 a été conservée à température ambiante, elle ne doit pas être remise au réfrigérateur. Jeter la seringue si elle n'est pas utilisée dans les 30 jours suivant le début de la conservation à température ambiante.

Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir plus sur OTULFI :

- Communiquez 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://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant (<https://www.fresenius-kabi.com/fr-ca>), ou peut être obtenu en téléphonant au 1-877-821-7724.

Le présent dépliant a été rédigé par :

Fresenius Kabi Canada Ltée
165 Galaxy Blvd, bureau 100
Toronto, ON M9W 0C8

Dernière révision : 2026-02-02

Renseignements destinés aux patient·e·s

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

Pr **OTULFI™ I.V.**

Ustekinumab pour injection

Solution pour perfusion intraveineuse

130 mg / 26 mL (5 mg / mL)

Fiole

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **OTULFI I.V** et lors de chaque renouvellement de votre ordonnance. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **OTULFI I.V**.

OTULFI I.V. est 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.

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

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

OTULFI I.V./OTULFI est un médicament délivré sur ordonnance approuvé pour le traitement des adultes atteints de maladie de Crohn modérément à sévèrement active ou atteints de colite ulcéreuse modérément à sévèrement active. Chez les patients atteints de maladie de Crohn ou de colite ulcéreuse, la première dose, c'est-à-dire celle de OTULFI I.V., est administrée par perfusion intraveineuse, au moyen d'une aiguille insérée dans une veine. Les doses suivantes de OTULFI 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 OTULFI I.V./OTULFI pour aider à réduire vos symptômes et à maîtriser la maladie. OTULFI I.V./OTULFI pourrait permettre de réduire ou de cesser l'emploi de corticostéroïdes.

Comment OTULFI I.V. agit-il?

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

Quels sont les ingrédients de OTULFI I.V.?

Ingrédients médicinal : ustekinumab

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

OTULFI I.V. se présente sous la ou les formes pharmaceutiques suivantes :

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

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

- si vous avez une infection grave, telle que la tuberculose, des infections dues à des bactéries ou à des champignons ou des infections bactériennes qui se sont répandues dans tout le corps (sepsis);
- si vous avez déjà eu une réaction allergique à OTULFI I.V. ou OTULFI ou à l'un des ingrédients de OTULFI I.V. Voir Les ingrédients de OTULFI sont la liste complète des ingrédients de OTULFI 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 OTULFI I.V.

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

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

- si vous avez déjà eu une réaction allergique à OTULFI I.V. ou OTULFI. 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 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 OTULFI 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 OTULFI I.V./OTULFI 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 OTULFI 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 OTULFI I.V./OTULFI 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.

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

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

- OTULFI I.V. peut modifier la manière dont votre corps réagit aux vaccins vivants.
- OTULFI 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.

Comment utiliser OTULFI I.V. :

OTULFI I.V. vous sera administré par un professionnel de santé, au moyen d'une perfusion dans une veine de votre bras (perfusion intraveineuse) pendant au moins une heure dans un établissement de santé. Parlez à votre médecin pour savoir quand vous recevrez vos injections et quels seront vos rendez-vous de suivi.

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

Poids	Dose recommandée de OTULFI 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 :

Nombre de traitements	Moment du traitement Voie d'administration
Traitement 1	Semaine 0 Perfusion intraveineuse de OTULFI I.V.
Traitement 2	8 semaines après le traitement 1 injection sous-cutanée de OTULFI I.V.
Traitements suivants	Toutes les 8 semaines* Injection sous-cutanée de OTULFI I.V.

* 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 OTULFI 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.

Le Réseau de cliniques KabiCare a été mis en place pour faciliter l'administration de OTULFI. Ce réseau est constitué de cliniques situées à travers le Canada et dont le personnel est composé de professionnels de la santé qualifiés et spécialement formés à l'administration de OTULFI. Communiquez avec votre médecin si vous avez des questions. Vous pouvez obtenir des renseignements sur le Réseau de cliniques de perfusion KabiCare en communiquant avec KabiCare au 1-888-304-2034 ou info@kabicare.ca.

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 OTULFI, contactez immédiatement votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital, votre centre antipoison régional ou le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669), même en l'absence de symptômes.

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

Lorsque vous recevez OTULFI 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 OTULFI 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

OTULFI 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

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

Cancers

- OTULFI 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 OTULFI 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

Fréquence / Effet secondaire / Symptôme	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
TRÈS FRÉQUENT (> 10 %)			
Infection du nez, des sinus ou de la gorge (rhume)	✓		
FRÉQUENT (≥ 1 % et < 10 %)			

Fréquence / Effet secondaire / Symptôme	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
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 incommode qui n'est pas mentionné ici ou qui s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

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

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (Canada.ca/medicament-instrument-declaration) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur ; ou
- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

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

Conservation :

Si vous utilisez OTULFI I.V. à la maison, il est important de garder le produit au réfrigérateur entre 2 °C et 8 °C, mais pas dans le congélateur. OTULFI 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.

Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir plus sur OTULFI I.V. :

- Communiquez 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 pour les patients sur les médicaments. Vous pouvez vous procurer ce document en visitant le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web de Fresenius Kabi Canada (<https://www.fresenius-kabi.com/fr-ca>), ou en téléphonant au 1-877-821-7724.

Le présent dépliant a été rédigé par :

Fresenius Kabi Canada Ltée
165 Galaxy Blvd, bureau 100
Toronto, ON M9W 0C8

Dernière révision : 2026-02-02