

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr STELARA[®]

ustekinumab
injection

Solution stérile

45 mg/0,5 ml
90 mg/1,0 ml

Agent immunomodulateur sélectif

L'utilisation de STELARA[®] (ustekinumab) est réservée aux médecins qui ont des connaissances suffisantes en matière de psoriasis en plaques et/ou de rhumatisme psoriasique et qui se sont entièrement familiarisés avec le profil d'efficacité et d'innocuité de ce médicament.

Janssen Inc.
19 Green Belt Drive
Toronto (Ontario)
M3C 1L9

www.janssen.ca

Date de préparation :
12 décembre 2008

Date de révision :
10 décembre 2015

Numéro de contrôle de la présentation : 180654

Marques de commerce utilisées sous licence.

© 2015 Janssen Inc.

Table des matières

| | |
|---|-----------|
| PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ..... | 3 |
| RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT | 3 |
| DESCRIPTION..... | 3 |
| INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE..... | 4 |
| CONTRE-INDICATIONS | 4 |
| MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS | 4 |
| EFFETS INDÉSIRABLES | 8 |
| INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES | 13 |
| POSOLOGIE ET ADMINISTRATION..... | 14 |
| SURDOSAGE..... | 16 |
| MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE..... | 17 |
| ENTREPOSAGE ET STABILITÉ..... | 21 |
| INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION | 21 |
| FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT | 21 |
| | |
| PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES..... | 22 |
| RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES | 22 |
| ESSAIS CLINIQUES | 22 |
| PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE | 46 |
| TOXICOLOGIE | 46 |
| RÉFÉRENCES | 48 |
| | |
| PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR | 50 |

PrSTELARA®
ustekinumab
injection

Solution stérile

45 mg/0,5 ml
90 mg/1,0 ml

Agent immunomodulateur sélectif

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

| Voie d'administration | Forme posologique et teneur | Ingrédients non médicamenteux cliniquement importants |
|------------------------------|---|--|
| Injection sous-cutanée | Solution stérile en seringue préremplie ou en fiole [‡] à usage unique : 45 mg/0,5 ml 90 mg/1,0 ml | Aucun <i>Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.</i> |

[‡] La présentation en fiole à usage unique de 90 mg/1,0 ml n'est pas offerte au Canada.

DESCRIPTION

STELARA® (ustekinumab) est un anticorps monoclonal IgG1κ entièrement humain, dont le poids moléculaire est d'environ 148 600 daltons. STELARA® est obtenu à partir d'une lignée cellulaire recombinante cultivée en perfusion continue et il est purifié en plusieurs étapes comprenant des mesures d'inactivation et d'élimination virales.

STELARA® est présenté sous forme de solution stérile dans une seringue de verre, à usage unique, à laquelle est fixée une aiguille de calibre 27 et de 0,5 pouce avec un protège-aiguille. Le protège-aiguille est fabriqué à partir d'un caoutchouc naturel sec (un dérivé du latex) (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Réactions d'hypersensibilité**). La seringue est munie d'une gaine de protection passive. STELARA® ne contient aucun agent de conservation. STELARA® contient 90 mg d'ustekinumab par millilitre.

STELARA[®] est également présenté sous forme de solution stérile d'ustekinumab pour administration sous-cutanée, dans une fiole en verre à usage unique munie d'un bouchon enrobé[‡].

[‡] La présentation en fiole à usage unique de 90 mg/1,0 ml n'est pas offerte au Canada.

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Psoriasis en plaques

Adultes

STELARA[®] (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.

Pédiatrie

STELARA[®] (ustekinumab) est indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques chronique de sévérité modérée à élevée chez les patients adolescents âgés de 12 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.

Rhumatisme psoriasique

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

CONTRE-INDICATIONS

- Patients présentant une hypersensibilité connue à STELARA[®] (ustekinumab) ou à l'un de ses composants (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Réactions d'hypersensibilité**).
- Patients présentant des infections graves telles que sepsis, tuberculose ou infections opportunistes (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Infections**).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Infections

STELARA[®] (ustekinumab) est un immunomodulateur sélectif et possède de ce fait le potentiel d'augmenter le risque d'infection ou de réactiver des infections latentes.

STELARA[®] 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 STELARA[®] doit être reportée jusqu'à ce que l'infection soit enrayerée ou jusqu'à ce qu'elle soit convenablement traitée. Il convient d'être prudent lorsque l'utilisation de STELARA[®] 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 STELARA[®], les patients doivent faire l'objet d'un dépistage de la tuberculose. STELARA[®] ne doit pas être administré aux patients présentant une tuberculose active. Un traitement de toute tuberculose latente doit être instauré avant l'administration de STELARA[®]. Un traitement antituberculeux doit également être envisagé avant l'instauration de STELARA[®] 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 STELARA[®] 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 STELARA[®]. Des cas d'infections graves nécessitant une hospitalisation ont été signalés dans le cadre de programmes de développement pour le traitement du psoriasis et du rhumatisme psoriasique et comprenaient des cas de diverticulite, de cellulite, de pneumonie, d'appendicite, de cholécystite et de sepsis (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**).

Carcinogenèse et mutagenèse

Néoplasies malignes

STELARA[®] (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 **EFFETS INDÉSIRABLES, Néoplasies malignes**).

STELARA[®] n'a pas été étudié chez les patients présentant des antécédents de néoplasies malignes. La prudence est de mise lorsqu'un traitement par STELARA[®] est envisagé chez des patients ayant des antécédents cancéreux ou lorsque la poursuite du traitement par STELARA[®] 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 immunodépresseurs, 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 **EFFETS INDÉSIRABLES**).

Fonctions hépatique/biliaire/pancréatique

Aucune étude n'a été menée spécifiquement chez des insuffisants hépatiques.

Réactions d'hypersensibilité

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 STELARA[®] doit être arrêtée (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**).

Le protège-aiguille de la seringue préremplie contient un caoutchouc naturel sec (un dérivé du latex) qui peut causer des réactions allergiques chez les personnes sensibles au latex.

Système immunitaire

Immunisation

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

Avant l'instauration du traitement par STELARA[®], 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 STELARA[®] ne semble pas inhiber la réponse immunitaire aux vaccins antitétanique ou antipneumococcique de type polysaccharidique. Toutefois, les vaccins non vivants administrés pendant un traitement par STELARA[®] pourraient ne pas donner lieu à une réponse immunitaire adéquate à la prévention de la maladie (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Immunisation**).

Immunosuppression

Dans les études de phase III sur le psoriasis, l'innocuité et l'efficacité de STELARA[®] en association avec des immunodépresseurs 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 et l'efficacité de STELARA[®]. On doit faire preuve de prudence lorsque l'emploi concomitant d'un immunodépresseur et de STELARA[®] est envisagé.

Immunothérapie

STELARA[®] n'a pas été évalué chez des patients ayant subi une immunothérapie contre des allergies. STELARA[®] 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.

Fonction neurologique

Syndrome de leucoencéphalopathie postérieure réversible

Un cas de syndrome de leucoencéphalopathie postérieure réversible (SLPR) a été observé pendant le programme de développement clinique auquel 5 418 sujets traités par STELARA[®] ont pris part. Le sujet, qui avait reçu 12 doses de STELARA[®] 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 STELARA[®] 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 STELARA[®].

Fonction rénale

Aucune étude n'a été menée spécifiquement chez des insuffisants rénaux.

Populations particulières

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

On ignore si STELARA[®] peut constituer un danger pour le fœtus lorsqu'il est administré à une femme enceinte ou s'il peut nuire à la capacité de reproduction. 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 pour déterminer si l'ustekinumab est lui-même capable de franchir la barrière placentaire chez les femmes enceintes. Lors d'études de toxicité développementale chez le singe, l'ustekinumab a été décelé dans le sérum fœtal après des doses répétées administrées à des guenons gravides au cours de la période d'organogenèse. Bien que l'ustekinumab soit passé à travers le placenta simien, on n'a relevé aucun signe de tératogénicité dans le cadre de ces études. STELARA[®] ne doit être administré à une femme enceinte que si les avantages l'emportent nettement sur le risque.

Femmes qui allaitent : L'ustekinumab est excrété dans le lait de guenons allaitantes qui ont reçu ce médicament. On ignore si l'ustekinumab est absorbé par l'organisme après ingestion. Puisque bon nombre de médicaments et d'immunoglobulines passent dans le lait maternel humain et 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.

Pédiatrie (< 18 ans) : L'efficacité de STELARA[®] (ustekinumab) a été étudiée chez 110 patients âgés de 12 à 17 ans. La majorité des patients (77/110) atteints de psoriasis pédiatrique qui ont pris part à l'étude avaient entre 15 et 17 ans. STELARA[®] n'a pas été étudié chez les patients pédiatriques âgés de moins de 12 ans.

Gériatrie (> 65 ans) : Parmi les 4 135 patients qui ont reçu STELARA[®] dans le cadre des études de phase II et de phase III sur le psoriasis et le rhumatisme psoriasique, un total de 252 patients avaient 65 ans et plus (183 patients atteints de psoriasis et 69 patients atteints de rhumatisme psoriasique). 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 qu'aucune différence n'ait été observée entre les patients plus âgés et les patients plus jeunes quant à l'innocuité et à l'efficacité du traitement, il n'y avait pas suffisamment de patients âgés de 65 ans et plus pour déterminer si leur réponse au médicament différerait de celle des patients plus jeunes. Les patients âgés de plus de 60 ans doivent faire l'objet d'une surveillance étroite en cas d'apparition d'un cancer de la peau (voir **Carcinogenèse et mutagenèse**).

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

Les effets indésirables les plus fréquents (> 5 %) dans les périodes contrôlées des études cliniques menées sur STELARA[®] (ustekinumab) dans le traitement du psoriasis et du rhumatisme psoriasique étaient la nasopharyngite, les céphalées et l'infection des voies respiratoires supérieures. Dans la plupart des cas, ces effets étaient d'intensité légère et n'ont pas nécessité l'interruption du traitement. Des cas d'infections graves et de néoplasies malignes ont également été signalés dans des études cliniques (voir **Effets indésirables du médicament déterminés au cours des essais cliniques; Infections** et **Néoplasies malignes**).

Effets indésirables du médicament déterminés au cours des essais cliniques

Les essais cliniques étant menés dans des conditions très particulières, les taux d'effets indésirables observés dans les essais peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne devraient pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les événements indésirables d'un médicament tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour déterminer les événements indésirables liés aux médicaments et pour en estimer les taux.

Adultes

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

Le tableau 1.1 résume les effets indésirables survenus à raison d'au moins 1 % dans le groupe ayant reçu STELARA[®] pendant la période contrôlée par placebo des études de phase III (PHOENIX 1, PHOENIX 2, PSUMMIT 1 et PSUMMIT 2).

Tableau 1.1 Effets indésirables signalés par ≥ 1 % des patients pendant la période contrôlée par placebo des études PHOENIX 1 et 2, et PSUMMIT 1 et 2*

| | Placebo | STELARA [®] (ustekinumab) | |
|--|------------|------------------------------------|------------|
| | | 45 mg | 90 mg |
| Patients traités | 974 | 972 | 974 |
| Infections et infestations | | | |
| Nasopharyngite | 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 musculo-squelettiques 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 STELARA[®] survenus dans le cadre de l'essai ACCEPT sont présentés au tableau 1.2.

Tableau 1.2 Effets indésirables médicamenteux signalés par ≥ 1 % des patients jusqu'à la fin de la semaine 12 de l'essai ACCEPT

| | ENBREL [®] (étanercept) | STELARA [®] (ustekinumab) | |
|--|-------------------------------------|------------------------------------|-------------|
| | | 45 mg | 90 mg |
| Patients traités | 347 | 209 | 347 |
| Infections et infestations | | | |
| Nasopharyngite | 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 musculo-squelettiques et du tissu conjonctif | | | |
| Arthralgie | 9 (2,6 %) | 11 (5,3 %) | 10 (2,9 %) |
| Dorsalgie | 7 (2,0 %) | 14 (6,7 %) | 15 (4,3 %) |
| Myalgie | 7 (2,0 %) | 3 (1,4 %) | 7 (2,0 %) |
| 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 %) |

Infections

Dans les études contrôlées par placebo menées auprès de patients atteints de psoriasis ou de rhumatisme psoriasique, les taux d'infections et d'infections graves se sont révélés similaires entre les patients traités par STELARA[®] et ceux ayant reçu un placebo. Dans la phase contrôlée par placebo des études cliniques sur le traitement du psoriasis et du rhumatisme psoriasique, le taux d'infection s'est établi à 1,27 par année-patient de suivi chez les patients traités par STELARA[®] et à 1,17 par année-patient de suivi chez ceux ayant reçu un placebo. Le taux d'infections graves était de 0,01 par année-patient de suivi chez les patients sous STELARA[®] (5 infections graves pour 616 années-patients de suivi) et de 0,02 par année-patient de suivi chez les patients sous placebo (4 infections graves pour 287 années-patients de suivi) (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Dans les volets contrôlés et non contrôlés des études cliniques contrôlées par placebo sur le psoriasis et le rhumatisme psoriasique, représentant 9 848 années-patients d'exposition chez 4 135 patients, le suivi médian s'élevait à 1,1 an soit, 3,2 ans dans les études sur le psoriasis et 1,0 an dans les études sur le rhumatisme psoriasique. Des infections ont été signalés chez 64,1 % (2 650/4 135) des patients traités par STELARA[®] pendant une période allant jusqu'à 5 ans. Cela

représente un taux de 0,86 par année-patient de suivi chez les patients traités par l'ustekinumab. Des infections graves ont été signalés chez 2,3 % (95/4 135) des patients, soit 1,9 % (36/1 896) dans le groupe recevant la dose de 45 mg et 2,4 % (60/2 498) dans le groupe recevant la dose de 90 mg. Ces données représentent un taux de 0,01 par année-patient de suivi chez les patients traités par STELARA[®] (107 infections graves pour 9 848 années-patients de suivi), soit 0,01 par année-patient de suivi à la fois dans le groupe recevant la dose de 45 mg et celui recevant la dose de 90 mg. Ces infections comprenaient la diverticulite, la cellulite, la pneumonie, le sepsis, l'appendicite et la cholécystite.

Néoplasies malignes

Dans la période contrôlée par placebo des études cliniques sur le psoriasis et le rhumatisme psoriasique, l'incidence du cancer de la peau autre que le mélanome (CPAM) a été de 0,65 pour 100 années-patients de suivi chez les patients traités par STELARA[®] (4 patients pour 615 années-patients de suivi) et de 0,70 pour 100 années-patients de suivi chez les patients ayant reçu un placebo (deux patients pour 287 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'éta nercept 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'éta nercept. 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 éta nercept, 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 **ESSAIS CLINIQUES**).

L'incidence des néoplasies malignes excluant CPAM s'est établie à 0,16 pour 100 années-patients de suivi chez les patients traités par STELARA[®] (1 patient pour 615 années-patients de suivi) comparativement à 0,35 pour 100 années-patients de suivi chez les patients sous placebo (1 patient pour 287 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 éta nercept.

Pendant les périodes contrôlées et non contrôlées des études cliniques sur le psoriasis et le rhumatisme psoriasique, représentant 9 848 années-patients d'exposition chez 4 135 patients, le suivi médian s'élevait à 1,1 an, soit 3,2 ans dans les études sur le psoriasis et 1,0 an dans les études sur le rhumatisme psoriasique. Des cas de néoplasies malignes à l'exclusion des CPAM ont été signalés chez 1,3 % (55/4 135) patients pour 9 830 années-patients de suivi, ce qui représente une incidence de 0,56 pour 100 années-patients de suivi chez les patients traités par STELARA[®]. Cette incidence de néoplasies malignes signalées chez les patients traités par STELARA[®] s'est révélée comparable à celle attendue dans la population générale (rapport d'incidence standardisé = 0,92 [intervalle de confiance à 95 % : 0,69 à 1,20]). Les néoplasies malignes observées le plus souvent, à l'exclusion du CPAM, étaient le cancer de la prostate (14), le mélanome (6), le cancer colorectal (5), et le cancer du sein (5). L'incidence des cancers de la peau autres que le mélanome était de 1,2 % (49/4 135 pour 9 815 années-patients de suivi) parmi les patients traités par STELARA[®], soit une incidence de 0,50 pour 100 années-patients de suivi chez les patients traités par STELARA[®]. Le rapport entre le nombre de patients atteints d'un

cancer basocellulaire et d'un cancer squameux (4 : 1) est comparable à celui attendu dans la population générale.

Parmi les 1 569 patients traités par STELARA® 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

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.

Immunogénicité

Un total de 2 818 patients ont fait l'objet de tests de dépistage d'anticorps dirigés contre l'ustekinumab. Dans les études cliniques, moins de 8 % des patients traités par l'ustekinumab ont développé des anticorps dirigés contre l'ustekinumab. 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.

Effets indésirables signalés moins souvent au cours des essais cliniques (< 1 %)

Les effets indésirables suivants sont survenus à une fréquence inférieure à 1 % pendant la période contrôlée des essais PHOENIX I et II, et PSUMMIT I et II :

Infections et infestations : cellulite, zona

Troubles psychiatriques : dépression

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

Observations anormales en hématologie et en chimie clinique

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), les augmentations suivantes de la glycémie non à jeun ont été observées : tous les sujets ayant présenté une valeur anormale : 49 (6,7 %) sous placebo par rapport à 83 (5,3 %) dans les groupes sous ustekinumab confondus; sujets ayant présenté > 1 valeur anormale : 9 (1,2 %) sous placebo par rapport à 35 (2,2 %) dans les groupes sous ustekinumab confondus. 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.

Pédiatrie (de 12 à 17 ans)

L'innocuité de STELARA® a été étudiée chez 110 patients âgés de 12 à 17 ans pendant une période allant jusqu'à 60 semaines.

Tableau 1.3 Effets indésirables signalés par > 5 % des patients pendant la période contrôlée par placebo de l'étude CADMUS

| | Placebo | STELARA® (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 %) |

Effets indésirables du médicament post-commercialisation

| | |
|---|--|
| Affections du système immunitaire | Peu fréquentes – réactions d'hypersensibilité (dont éruption cutanée, urticaire) Rares – réactions allergiques graves (dont une réaction anaphylactique et un œdème de Quincke) |
| Affections de la peau et du tissu sous-cutané | Peu fréquentes : psoriasis pustuleux Rares : dermatite exfoliative, psoriasis érythrodermique |

*La fréquence d'un effet indésirable en période de post-commercialisation est tirée des 7 essais cliniques lorsque l'effet indésirable en question avait été observé lors de ces essais. Sinon, on a estimé la fréquence inférieure à une certaine valeur en fonction de l'exposition dans les 7 essais lorsque l'effet indésirable n'avait pas été observé.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

STELARA® (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. La prise antérieure de méthotrexate, de cyclosporine ou d'autres thérapies biologiques utilisées dans le traitement du psoriasis n'a pas modifié les paramètres pharmacocinétiques de l'ustekinumab. L'utilisation concomitante du MTX, d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), de corticostéroïdes oraux, ou l'exposition antérieure à des inhibiteurs du TNF α chez les patients atteints de rhumatisme psoriasique n'a pas modifié les paramètres pharmacocinétiques.

Interactions médicament-médicament

Vaccins vivants

Il faut éviter d'administrer des vaccins vivants pendant un traitement par STELARA[®] (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Immunodépresseurs

L'innocuité et l'efficacité de STELARA[®] en association avec des immunodépresseurs ou une photothérapie n'ont pas été évaluées (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

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.

Interactions médicament-aliment

Aucune interaction avec les aliments n'a été établie.

Interactions médicament-plante médicinale

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

Effets du médicament sur les essais de laboratoire

Aucun effet sur les résultats aux épreuves de laboratoire n'a été mis en évidence.

Interaction entre le médicament et le style de vie

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

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

STELARA[®] (ustekinumab) s'administre par injection sous-cutanée.

Considérations posologiques

STELARA[®] doit être utilisé sous la supervision d'un médecin. Chez les patients pédiatriques, il est recommandé que STELARA[®] soit administré par un professionnel de la santé. Le patient peut s'injecter lui-même STELARA[®] si le médecin juge que l'auto-administration est appropriée, après une formation adéquate à la technique d'injection sous-cutanée et de mise en rebus (voir **Renseignements pour le consommateur, Utilisation appropriée de ce médicament**).

Avant l'injection sous-cutanée de STELARA[®], il faut inspecter visuellement la solution afin de vérifier l'absence de particules et de coloration anormales. Le produit est incolore à jaune pâle et peut contenir quelques petites particules de protéine translucides ou blanches. Cet aspect n'a rien d'anormal dans le cas des solutions protéinées. Il ne faut pas utiliser le produit si la solution est trouble, colorée ou contient des particules d'aspect différent. STELARA[®] 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.

Le protège-aiguille de la seringue préremplie contient un caoutchouc naturel sec (un dérivé du latex) qui peut causer des réactions allergiques chez les personnes sensibles au latex.

[‡] La présentation en fiole à usage unique de 90 mg/1,0 ml n'est pas offerte au Canada.

Il faut demander aux patients de s'injecter la quantité prescrite de STELARA[®] conformément aux directives fournies dans la section RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR (voir *Monographie de produit, PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR*).

Posologie recommandée et modification posologique

Psoriasis en plaques chez l'adulte

La dose recommandée de STELARA[®] 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 **ESSAIS CLINIQUES, Résultats des études, Efficacité de la reprise du traitement**).

Psoriasis en plaques chez l'enfant (de 12 à 17 ans)

La dose recommandée de STELARA[®] déterminée selon le poids corporel est indiquée ci-dessous (Tableau 1.4). STELARA[®] 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.

| 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 < 60 kg, appliquer la formule suivante : *poids corporel* (kg) x 0,0083 (ml/kg). Le volume calculé doit être arrondi au 0,01 ml le plus proche 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 seulement.

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

Rhumatisme psoriasique chez l'adulte

La dose recommandée de STELARA[®] 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.

SURDOSAGE

Des doses uniques atteignant 4,5 mg/kg ont été administrées par voie intraveineuse chez des patients atteints de psoriasis 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 (voir **PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE, TOXICOLOGIE**).

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

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

STELARA[®] (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. STELARA[®] 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. STELARA[®] 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 STELARA[®] 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 entèses d'un modèle murin d'arthrite inflammatoire dans lequel l'IL-23 provoque l'inflammation des entèses. 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.

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

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, STELARA[®] 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 STELARA[®] 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.

Immunsation

Pendant la phase de prolongation à long terme de l'étude PHOENIX 2 de phase III sur le psoriasis, les patients traités par STELARA[®] pendant au moins 3,5 ans, ayant reçu le vaccin antitétanique ainsi que le vaccin antipneumococcique de type polysaccharidique, ont obtenu des réponses immunitaires similaires aux patients du groupe témoin ayant reçu un traitement non systémique pour le traitement du psoriasis. Une proportion similaire de patients dans les deux groupes présentaient des taux protecteurs d'anticorps anti-pneumococciques et antitétaniques, et les titres d'anticorps étaient similaires parmi les patients traités par STELARA[®] et ceux du groupe témoin (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système immunitaire, Immunsation.**)

Pharmacocinétique

Les paramètres pharmacocinétiques médians de l'ustekinumab après une administration unique par voie SC chez des patients adultes atteints de psoriasis sont présentés au tableau 1.5. Les paramètres pharmacocinétiques de l'ustekinumab (Cl/F, Vd_z/F et t_{1/2}) ont été généralement comparables aux doses sous-cutanées de 45 mg et de 90 mg.

| Tableau 1.5 Résumé des paramètres pharmacocinétiques de l'ustekinumab après une administration unique par voie sous-cutanée de 45 mg ou de 90 mg chez des patients adultes atteints de psoriasis | | | | | | |
|---|-------|--------------------------|--------------------|-------|-------------------------|--------------------|
| Dose | 45 mg | | | 90 mg | | |
| Paramètre pharmacocinétique | n | Médiane (intervalle) | Moyenne (± ÉT) | n | Médiane (intervalle) | Moyenne (± ÉT) |
| C_{max} (µg/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 (µg·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) |
| Vd_z/F (ml/kg) | 18 | 154,2 (32,6 à 280,5) | 160,5 (± 64,5) | 21 | 160,5 (37,3 à 354,1) | 178,7 (± 85,2) |

Source des données : C0379T04 CSR

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 ($n = 17$).

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 (Vd_z/F) a varié de 76 à 161 ml/kg ($n = 4$ à 21).

Métabolisme : La voie métabolique précise de l'ustekinumab est inconnue.

Excrétion : 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 ou de rhumatisme psoriasique et variait de 15 à 32 jours dans l'ensemble des études sur le psoriasis et le rhumatisme psoriasique ($n = 4$ à 55).

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. 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 µg/ml (dose de 45 mg; n = 242 à 390) et de 0,47 à 0,49 µg/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.

Incidence du poids sur la pharmacocinétique :

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

Parmi les facteurs démographiques (tels que sexe, race, âge, morphologie), les caractéristiques physiques ou biochimiques des patients au départ, leurs antécédents médicaux ou pharmaco-thérapeutiques 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 faudrait évaluer la pertinence clinique des effets de ces covariables importantes en même temps que l'efficacité clinique et les données d'innocuité.

Populations et états pathologiques particuliers

Pédiatrie (< 18 ans) : STELARA[®] n'a pas fait l'objet d'études portant sur les patients pédiatriques âgés de moins de 12 ans.

Gériatrie (> 65 ans) : Aucune étude n'a été menée spécifiquement chez les patients âgés.

Sexe, race et polymorphisme génétique : Le sexe, l'âge et la race 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.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

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

INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Après l'administration de STELARA[®] (ustekinumab), 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.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

STELARA[®] (ustekinumab) est présenté sous forme de solution stérile dans une seringue de verre de type 1, à usage unique, à laquelle est fixée une aiguille de calibre 27 et de 0,5 pouce avec un protège-aiguille. Le protège-aiguille est fabriqué à partir d'un caoutchouc naturel sec (un dérivé du latex) (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Réactions d'hypersensibilité**). La seringue est munie d'une gaine de protection passive. STELARA[®] est également présenté sous forme de solution stérile dans une fiole de verre (type 1) à usage unique, munie d'un bouchon enrobé[‡].

Chaque millilitre de STELARA[®] renferme 90 mg d'ustekinumab.

STELARA[®] contient les ingrédients inactifs suivants : sucrose, L-histidine, monochlorhydrate monohydraté de L-histidine, polysorbate 80 et eau pour préparations injectables.

STELARA[®] ne contient aucun agent de conservation.

STELARA[®] existe en deux dosages : 45 mg d'ustekinumab dans 0,5 ml et 90 mg d'ustekinumab dans 1,0 ml.

STELARA[®] est offert en solution pour administration sous-cutanée dans les présentations suivantes :

- 1 seringue préremplie à usage unique,
- 1 fiole à usage unique[‡].

[‡] La présentation en fiole à usage unique de 90 mg/1,0 ml n'est pas offerte au Canada.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom propre : STELARA[®]

Nom chimique : Ustekinumab

Formule moléculaire et masse moléculaire : L'ustekinumab est un anticorps monoclonal IgG1κ entièrement humain ayant un poids moléculaire approximatif de 148 600 daltons.

Propriétés physicochimiques : STELARA[®] est une solution transparente à légèrement opalescente, incolore à jaune pâle, avec un pH approximatif de 6,0.

Caractéristiques du produit

STELARA[®] (ustekinumab) est présenté sous forme de solution stérile dans une seringue de verre de type 1, à usage unique, à laquelle est fixée une aiguille de calibre 27 et de 0,5 pouce avec un protège-aiguille. Le protège-aiguille est fabriqué à partir d'un caoutchouc naturel sec (un dérivé du latex) (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Réactions d'hypersensibilité**). La seringue est munie d'une gaine de protection passive. STELARA[®] est également présenté sous forme de solution stérile dans une fiole de verre (type 1) à usage unique pour administration par voie sous-cutanée[‡].

STELARA[®] est offert sous deux formes posologiques : 45 mg dans 0,5 ml de solution et 90 mg dans 1,0 ml de solution. Chaque millilitre de STELARA[®] renferme 90 mg d'ustekinumab et ne contient aucun agent de conservation.

[‡] La présentation en fiole à usage unique de 90 mg/1,0 ml n'est pas offerte au Canada.

Inactivation virale

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

ESSAIS CLINIQUES

Psoriasis en plaques - Adultes

L'innocuité et l'efficacité de l'ustekinumab ont été évaluées dans le cadre de deux études multicentriques (PHOENIX 1 et PHOENIX 2) randomisées et contrôlées par placebo à double insu, portant sur des patients âgés de 18 ans ou plus qui présentaient un psoriasis en plaques

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

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

Données démographiques de l'étude et plan d'essai

Les caractéristiques pathologiques au départ étaient similaires dans les études PHOENIX 1 et 2 (Tableaux 2.1 et 2.2). 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 (Tableaux 2.1 et 2.2).

Tableau 2.1 : Résumé des caractéristiques démographiques des patients ayant pris part aux essais PHOENIX 1, PHOENIX 2 et ACCEPT

| N° d'étude | Plan d'essai | Posologie, voie d'administration et durée | Sujets (n = nombre) | Âge moyen (intervalle) | 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 sem (n = 255) 90 mg SC, semaines 0 et 4 puis q 12 sem (n = 256) | n = 766 | 45,3 (19 à 76) | M = 531 F = 235 |

Tableau 2.1 : Résumé des caractéristiques démographiques des patients ayant pris part aux essais PHOENIX 1, PHOENIX 2 et ACCEPT (suite)

| N° d'étude | Plan d'essai | Posologie, voie d'administration et durée | Sujets (n = nombre) | Âge moyen (intervalle) | 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 sem (n = 409) 90 mg SC, semaines 0 et 4 puis q 12 sem (n = 411) | n = 1 230 | 46,2 (18 à 86) | M = 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) | M = 613 F = 290 |

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

Tableau 2.2 : Caractéristiques pathologiques au départ des essais PHOENIX 1, PHOENIX 2 et ACCEPT

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

Tableau 2.2 : Caractéristiques pathologiques au départ des essais PHOENIX 1, PHOENIX 2 et ACCEPT

| | PHOENIX 1 | | PHOENIX 2 | | ACCEPT | |
|---|------------|-------------|------------|-------------|-------------|-------------|
| | Placebo | Ustekinumab | Placebo | Ustekinumab | Étanercept | Ustekinumab |
| 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 %) |

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

L'essai PHOENIX 1 a évalué l'innocuité et l'efficacité de l'ustekinumab contre placebo chez 766 patients atteints de psoriasis en plaques. Les patients ont été randomisés en proportions égales au placebo, à l'ustekinumab à 45 mg et à l'ustekinumab à 90 mg. Les patients randomisés à l'ustekinumab ont reçu des doses de 45 ou de 90 mg aux semaines 0 et 4 et ensuite la même dose toutes les 12 semaines. Les patients randomisés au groupe placebo ont pris le placebo aux semaines 0 et 4 et sont passés à l'ustekinumab (45 ou 90 mg) aux semaines 12 et 16, puis à la même dose toutes les 12 semaines. Afin d'évaluer l'efficacité du traitement administré toutes les 12 semaines, les patients ayant obtenu une réponse PASI 75 aux semaines 28 et 40 ont été de nouveau randomisés soit au traitement par l'ustekinumab toutes les 12 semaines, soit au placebo (c.-à-d. interruption du traitement). Les patients qui avaient cessé de recevoir de l'ustekinumab à la semaine 40 ont repris le traitement par l'ustekinumab à la dose d'origine dès qu'ils avaient perdu au moins 50 % de l'amélioration PASI enregistrée à la semaine 40. Les patients ont été suivis pendant au moins 76 semaines.

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

Ajustement posologique (administration toutes les 8 semaines)

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

Dans l'étude PHOENIX 2, les patients ayant obtenu une réponse partielle à la semaine 28 ont été de nouveau randomisés, soit pour poursuivre le traitement par 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'étanercept et évalué l'innocuité de l'ustekinumab et de l'étanercept chez les patients atteints de psoriasis modéré à sévère. La phase contrôlée par témoin actif de l'étude, durant laquelle ont été évaluées l'efficacité et l'innocuité de l'étanercept et des deux posologies d'ustekinumab, s'est déroulée de la semaine 0 à la semaine 12. Cet essai a été conçu pour tester la supériorité de chaque posologie d'ustekinumab sur l'étanercept et le critère d'évaluation principal était la proportion de patients qui obtenaient un score PASI 75 à la semaine 12.

Résultats des études

Le tableau 2.3 présente les résultats des études PHOENIX 1 et PHOENIX 2 au regard des principales évolutions cliniques en matière de psoriasis.

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

Le début d'action de l'ustekinumab s'est avéré rapide : une amélioration a été observée dans les deux semaines suivant l'administration de la première dose. Dans les études PHOENIX 1 et PHOENIX 2, un pourcentage nettement plus important de patients randomisés pour recevoir l'ustekinumab ont obtenu une réponse PASI 75 à la semaine 12 par rapport aux patients sous placebo (Tableau 2.3). Dans l'étude PHOENIX 1, 67 % et 66 % des patients ayant reçu de l'ustekinumab à raison de 45 mg et 90 mg respectivement, ont obtenu une réponse PASI 75 à la semaine 12, comparativement à 3 % des patients ayant reçu un placebo. Pour ce qui est de l'étude PHOENIX 2, 67 % et 76 % des patients ayant reçu de l'ustekinumab à raison de 45 mg et 90 mg respectivement, ont obtenu une réponse PASI 75 à la semaine 12, comparativement à 4 % des patients ayant reçu un placebo.

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

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

Tableau 2.3 : Résultats cliniques – PHOENIX 1 et PHOENIX 2

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

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

Autres mesures d'efficacité à la semaine 12

Dans les études PHOENIX 1 et PHOENIX 2, le pourcentage de patients randomisés aux groupes traités par l'ustekinumab à 45 mg ou à 90 mg qui ont obtenu un score PGA résolu ou minime et le pourcentage de patients ayant obtenu une réponse PASI 50, PASI 90 ou PASI 100 à la semaine 12 étaient nettement plus élevés par rapport aux patients sous placebo (Tableau 2.3). Dans l'étude PHOENIX 1, 60 % et 62 % des patients ayant reçu de l'ustekinumab à raison de 45 mg et 90 mg respectivement, ont obtenu un score PGA résolu ou minime comparativement à 4 % des patients sous placebo. En ce qui a trait à l'étude PHOENIX 2, 68 % et 73 % des patients ayant reçu de l'ustekinumab respectivement à 45 mg et 90 mg ont obtenu un score PGA résolu ou minime comparativement à 5 % des patients ayant reçu un placebo. Dans PHOENIX 1, 42 % et 37 % des patients ayant reçu de l'ustekinumab respectivement à 45 mg et 90 mg ont obtenu une réponse PASI 90, par rapport à 2 % des patients ayant reçu un placebo. De plus, un pourcentage significativement plus élevé de sujets ayant reçu de l'ustekinumab à 45 mg (13 %) ou à 90 mg (11 %) ont obtenu un score PASI de résolution des lésions (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 de l'ustekinumab à 45 mg, et de 18 % et 51 % dans celui ayant reçu de l'ustekinumab à raison de 90 mg, et ce comparativement à 1 % dans le groupe placebo. Le pourcentage de patients ayant obtenu une réponse PASI 50 dans l'étude PHOENIX 1 était de 84 % et de 86 % dans les groupes ayant reçu de l'ustekinumab respectivement à 45 mg et à 90 mg et de 10 % dans le groupe placebo. De la même manière, 84 % des patients ayant reçu de l'ustekinumab à 45 mg, 89 % de ceux ayant reçu de l'ustekinumab à 90 mg et 10 % de ceux ayant reçu un placebo ont obtenu une réponse PASI 50 dans l'étude PHOENIX 2 (Tableau 2.3).

Réponse dans le temps

Dans l'étude PHOENIX 1, le pourcentage de patients ayant obtenu une réponse PASI 50 à la semaine 2 était significativement plus élevé dans les groupes traités par l'ustekinumab (respectivement 9 % et 10 % dans les groupes à 45 mg et à 90 mg) que dans le groupe placebo (2 %) ($p < 0,001$). Le pourcentage de patients ayant obtenu une réponse PASI 75 à la semaine 4 était significativement plus élevé dans les groupes traités par l'ustekinumab (9 % et 12 % dans les groupes ayant reçu 45 mg et 90 mg, respectivement) comparativement au placebo (0,4 %) ($p < 0,001$). La réponse maximale a été obtenue le plus souvent à la semaine 24 dans les groupes traités par l'ustekinumab à 45 mg ou à 90 mg et, en général, les taux de réponse se sont maintenus jusqu'à la semaine 36 (Figure 2.1). 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.

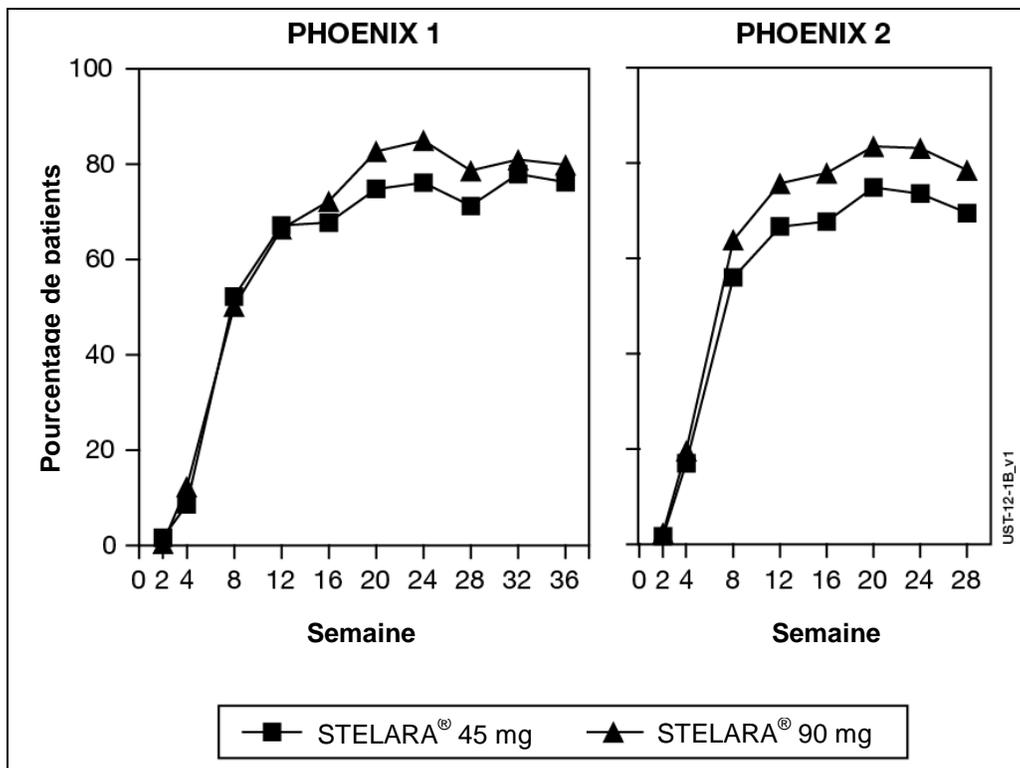


Figure 2.1 : Réponse PASI 75 dans le temps aux études PHOENIX 1 et 2

Les analyses prédéterminées de l'efficacité en fonction du poids corporel réalisées dans le cadre des études PHOENIX 1 et PHOENIX 2 n'ont mis en évidence aucune relation dose-réponse systématique chez les patients qui pesaient ≤ 100 kg. Chez les patients de poids supérieur à 100 kg, un taux plus élevé de réponse PASI 75 a été observé avec la dose de 90 mg qu'avec celle de 45 mg et un pourcentage plus élevé de patients ayant reçu la dose de 90 mg ont obtenu des scores PGA résolu ou minime comparativement à ceux ayant reçu la dose de 45 mg (Tableau 2.4).

Tableau 2.4 : 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 |

Tableau 2.4 : 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 |
| Réponse PASI 75 | 2 (2 %) | 47 (54 %) | 63 (68 %) | 3 (3 %) | 55 (49 %) | 86 (71 %) |
| Score PGA résolu ou minime en fonction du poids | | | | | | |
| ≤ 100 kg | | | | | | |
| n | 166 | 168 | 164 | 290 | 297 | 289 |
| Réponse PGA | 7 (4 %) | 110 (65 %) | 104 (63 %) | 16 (6 %) | 219 (74 %) | 217 (75 %) |
| > 100 kg | | | | | | |
| n | 89 | 87 | 92 | 120 | 112 | 121 |
| Réponse PGA | 3 (3 %) | 44 (51 %) | 54 (59 %) | 4 (3 %) | 59 (53 %) | 85 (70 %) |
| Semaine 28 | | | | | | |
| | PHOENIX 1 | | | PHOENIX 2 | | |
| | Ustekinumab | | | Ustekinumab | | |
| | 45 mg | 90 mg | | 45 mg | 90 mg | |
| n | 250 | 243 | | 397 | 400 | |
| Réponse PASI 75 en fonction du poids | | | | | | |
| ≤ 100 kg | | | | | | |
| n | 164 | 153 | | 287 | 280 | |
| Réponse PASI 75 | 130 (79 %) | 124 (81 %) | | 217 (76 %) | 226 (81 %) | |
| > 100 kg | | | | | | |
| n | 86 | 90 | | 110 | 119 | |
| Réponse PASI 75 | 48 (56 %) | 67 (74 %) | | 59 (54 %) | 88 (74 %) | |
| Score PGA résolu ou minime en fonction du poids | | | | | | |
| ≤ 100 kg | | | | | | |
| n | 164 | 153 | | 287 | 280 | |
| Réponse PGA | 107 (65 %) | 107 (70 %) | | 194 (68 %) | 208 (74 %) | |
| > 100 kg | | | | | | |
| n | 86 | 90 | | 110 | 119 | |
| Réponse PGA | 40 (47 %) | 54 (60 %) | | 49 (45 %) | 71 (60 %) | |

Bénéfice thérapeutique de l'utilisation continue à long terme

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

À la première année (semaine 52), 89 % des patients de nouveau randomisés vers le traitement d'entretien avaient obtenu une réponse PASI 75 comparativement à 63 % des patients randomisés vers le placebo (retrait du traitement) ($p < 0,001$) (Tableau 2.5). 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 2.5 : Résumé de la réponse PASI de la semaine 40 à la semaine 76 chez les sujets randomisés à la semaine 40 dans le cadre de l'étude PHOENIX 1

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

Efficacité de la reprise du traitement

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

Modification de l'intervalle posologique

Dans l'étude PHOENIX 1, les répondeurs partiels aux semaines 28 et 40 et les non-répondeurs à la semaine 40 sont passés du schéma posologique toutes les 12 semaines à celui de toutes les huit semaines. Environ 40 à 50 % des répondeurs partiels à la semaine 28 au schéma toutes les

12 semaines ont obtenu une réponse PASI 75 après être passés à toutes les huit semaines, pourcentage qui s'est maintenu jusqu'à la semaine 52. Une proportion semblable de réponders PASI 75 à la semaine 28 qui étaient devenus par la suite réponders partiels ou non-réponders à la semaine 40 ont 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 réponders 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 réponders 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 réponders 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 réponders partiels à la semaine 28, les taux de réponse n'ont pas été plus élevés dans le groupe de patients dont le schéma posologique était passé à toutes les huit semaines comparativement aux patients qui avaient continué à suivre le schéma posologique de toutes les 12 semaines.

Qualité de vie

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

Dans l'étude PHOENIX 1, 65 % et 71 % des patients traités par l'ustekinumab respectivement à 45 mg et 90 mg ont obtenu une réduction cliniquement significative (5 points ou plus) du score DLQI à la semaine 12 par rapport au départ, comparativement à 18 % des patients du groupe placebo ($p < 0,001$ pour les deux groupes p/r au placebo). De plus, 33 % et 34 % des patients ayant reçu respectivement 45 mg et 90 mg d'ustekinumab ont obtenu un score DLQI de 0, comparativement à 1 % des patients du groupe placebo ($p < 0,001$ pour les deux groupes p/r au placebo), ce qui signifie que ces patients n'ont connu aucune baisse de la qualité de vie due à la maladie ou au traitement. Quant à l'étude PHOENIX 2, 72 % et 77 % des patients traités par l'ustekinumab respectivement à 45 mg et 90 mg ont affiché une réduction cliniquement significative (5 points ou plus) du score DLQI à la semaine 12 par rapport au départ, comparativement à 21 % des patients du groupe placebo ($p < 0,001$ pour les deux groupes p/r au placebo). De plus, 37 % et 39 % des patients ayant reçu respectivement 45 mg et 90 mg d'ustekinumab ont affiché un score DLQI de 0 comparativement à 1 % des patients du groupe placebo ($p < 0,001$ pour les deux groupes p/r au placebo).

Dans l'étude PHOENIX 1, le score NAPSI médian de départ pour le psoriasis des ongles était de 4,0 et le nombre médian d'ongles touchés était de 8,0. Le psoriasis des ongles évalué par le score NAPSI s'est amélioré de manière significative chez les patients randomisés aux groupes traités

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

ACCEPT

Des pourcentages significativement plus élevés de sujets traités par l'ustekinumab à 45 mg (67 %; $p = 0,012$) ou à 90 mg (74 %; $p < 0,001$) ont obtenu une réponse PASI 75 à la semaine 12 comparativement au groupe étanercept (56,8 %). Une réponse PASI 90 a été observée respectivement chez 36 % et 45 % des patients dans les groupes ustekinumab à 45 mg et à 90 mg, comparativement à 23 % des patients qui recevaient l'étanercept ($p < 0,001$ pour chaque comparaison par rapport à l'étanercept). Une réponse PASI 100 a été observée respectivement chez 12 % et 21 % des patients dans les groupes ustekinumab à 45 mg et 90 mg, comparativement à 6 % des patients recevant l'étanercept (Tableau 2.6). De plus, un pourcentage plus élevé de patients des groupes thérapeutiques sous ustekinumab à 45 mg et à 90 mg ont atteint un score PGA « résolu » ou « minime » (65 % et 71 % respectivement) comparativement aux patients du groupe thérapeutique sous étanercept (49 %) ($p < 0,001$ pour chaque comparaison par rapport à l'étanercept).

Tableau 2.6 : Résultats cliniques à la semaine 12 - ACCEPT

| | ACCEPT | | |
|--|--|-----------------------------------|-------------------------|
| | Étanercept (50 mg deux fois par semaine) | Ustekinumab (aux semaines 0 et 4) | |
| | | 45 mg | 90 mg |
| Patients randomisés | 347 | 209 | 347 |
| Réponse PASI | | | |
| PASI 50 | 286 (82 %) | 181 (87 %) | 320 (92 %) ^a |
| PASI 75 | 197 (57 %) | 141 (67 %) ^b | 256 (74 %) ^a |
| PASI 90 | 80 (23 %) | 76 (36 %) ^a | 155 (45 %) ^a |
| PASI 100 | 22 (6 %) | 25 (12 %) ^c | 74 (21 %) ^a |
| Score PGA résolu ou minime ^a | 170 (49 %) | 136 (65 %) ^a | 245 (71 %) ^a |
| RÉPONSE PASI 75 EN FONCTION DU POIDS | | | |
| ≤ 100 kg | | | |
| n | 251 | 151 | 244 |
| Réponse PASI 75 | 154 (61 %) | 109 (72 %) | 189 (77 %) |
| > 100 kg | | | |
| n | 96 | 58 | 103 |
| Réponse PASI 75 | 43 (45 %) | 32 (55 %) | 67 (65 %) |
| SCORE PGA RESOLU OU MINIME EN FONCTION DU POIDS | | | |
| ≤ 100 kg | | | |
| n | 251 | 151 | 244 |
| Réponse PGA | 131 (52 %) | 110 (73 %) | 185 (76 %) |
| > 100 kg | | | |
| n | 96 | 58 | 103 |
| Réponse PGA | 39 (41 %) | 26 (45 %) | 60 (58 %) |

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

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

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

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

Psoriasis en plaques – Enfants (de 12 à 17 ans)

Données démographiques de l'étude et plan d'essai

L'efficacité de STELARA[®] 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 STELARA[®] administrées par voie sous-cutanée en fonction du poids des patients. Les patients randomisés ont été stratifiés selon le centre de recherche et leur poids initial (≤ 60 kg ou > 60 kg).

À la semaine 0, les patients ont été randomisés dans 1 des 4 groupes de traitement suivants (groupes 1, 2, 3a et 3b) :

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

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

Groupe 3 : Administration d'un placebo aux semaines 0 et 4. Aux semaines 12 et 16, les sujets ont permuté pour recevoir soit la moitié de la posologie standard 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 \geq 12, un PGA \geq 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 un stéroïde topique 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 2.7 Résumé des caractéristiques démographiques des patients ayant pris part à l'étude CADMUS

| N° Étude | Méthodologie | Posologie, voie d'administration et durée | Sujets (n=nombre) | Âge moyen (intervalle) | Sexe n (%) |
|---------------------------|---|--|-------------------|------------------------|--------------------------------------|
| CNT01275PS O3006 (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 sem (n = 37) Posologie standard aux semaines 0, 4 puis q12 sem (n = 36) | n = 110 | 15,2 (12 à 17) | M = 54 (49 %) F = 56 (51 %) |

Résultats de l'étude

À la semaine 12, les sujets traités avec STELARA[®] ont montré une amélioration significativement plus importante de leur psoriasis en comparaison aux sujets sous placebo (Tableau 2.8).

Tableau 2.8 Résumé des critères d'évaluation principal et secondaires à la semaine 12

| | <u>Placebo</u> | <u>STELARA[®] Moitié de la posologie standard</u> | <u>STELARA[®] Posologie standard</u> |
|--|----------------|--|---|
| | 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 2.9.

Tableau 2.9 Résumé des critères d'évaluation secondaires à la semaine 52

| | <u>STELARA[®] Moitié de la posologie standard</u> | <u>STELARA[®] Posologie standard</u> |
|--|--|---|
| 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 %) |

Rhumatisme psoriasique

Données démographiques et méthodologie des études

L'innocuité et l'efficacité de STELARA® (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 STELARA® 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 2.10 Résumé des caractéristiques démographiques des patients ayant pris part aux études PSUMMIT I et PSUMMIT II

| N° d'étude | Méthodologie | Posologie, voie d'administration et durée | Sujets de l'étude (n = nombre) | Âge moyen (intervalle) | 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) | M = 330 F = 285 |
| 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) | M = 148 F = 164 |

Résultats de l'étude

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 STELARA[®] à 45 mg et à 90 mg que dans le groupe sous placebo (voir tableau 2.8). 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 STELARA[®] à 45 mg et à 90 mg que dans le groupe sous placebo (voir tableau 2.11).

| Tableau 2.11 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) | STELARA[®] | | Placebo (n = 104) | STELARA[®] | |
| | | 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 $p = n.s.$

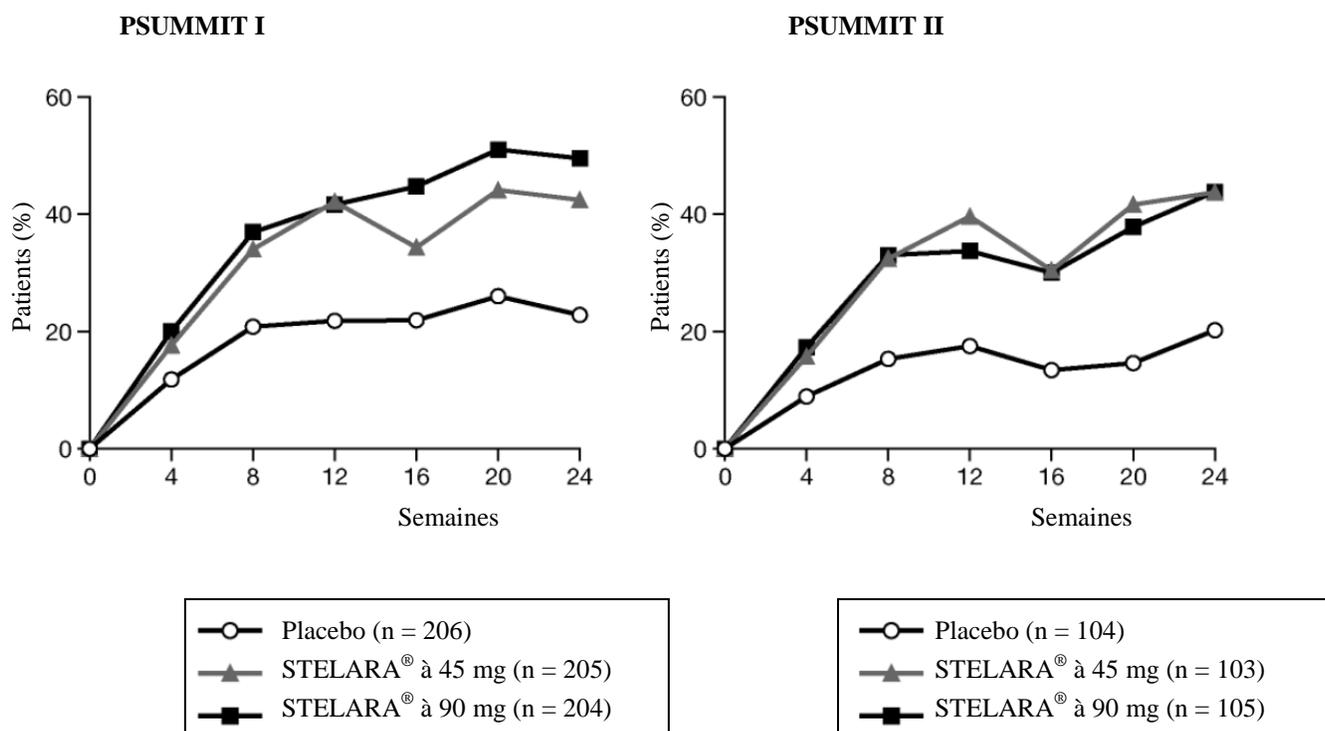
Une réponse ACR 20 (Felson *et al.*, 1995) correspond à :

1. Une amélioration de $\geq 20\%$ sur le plan du nombre d'articulations enflées (66 articulations) et du nombre d'articulations sensibles (68 articulations); et
2. Une amélioration de $\geq 20\%$ 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 2.2 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 STELARA[®] 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 2.2 : 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 STELARA[®] 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 STELARA[®] 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 STELARA® 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 STELARA® 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 STELARA® à 45 mg et à 90 mg que chez ceux sous placebo (voir tableau 2.12).

| | PSUMMIT I | | | PSUMMIT II | | |
|--|----------------------|--------------------|--------------------|----------------------|--------------------|--------------------|
| | Placebo (n = 206) | STELARA® | | Placebo (n = 104) | STELARA® | |
| | | 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 STELARA® a entraîné une amélioration à la semaine 24 significativement plus importante que celle obtenue avec le placebo (voir tableau 2.13).

| | PSUMMIT I | | | PSUMMIT II | | |
|--|----------------------|--------------------|--------------------|----------------------|--------------------|--------------------|
| | Placebo (n = 206) | STELARA® | | Placebo (n = 104) | STELARA® | |
| | | 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 ^c | 33,69 ^a |

^a $p < 0,001$

^b $p < 0,05$

^c $p < 0,01$

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

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

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

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

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

Lors des études PSUMMIT I et PSUMMIT II, le pourcentage de sujets qui ont obtenu une bonne réponse ou une réponse modérée selon le Disease Activity Index Score (indice du score d'activité de la maladie) pour 28 articulations fondé sur la protéine C réactive (DAS28-PCR) et le pourcentage de sujets en rémission selon le score DAS28 étaient plus élevés, à la semaine 24, dans les deux groupes traités par STELARA[®] 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 STELARA[®] que chez ceux qui recevaient le placebo, et ce, indépendamment de l'utilisation concomitante de MTX. Les réponses obtenues dans les groupes traités par STELARA[®] étaient similaires chez les patients qui recevaient du MTX en concomitance et chez ceux qui n'en recevaient pas. Les réponses ACR se sont maintenues jusqu'à la semaine 52.

| Tableau 2.14 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> | | |
| | STELARA[®] | | | STELARA[®] | | |
| | Placebo (n = 206) | 45 mg (n = 205) | 90 mg (n = 204) | Placebo (n = 206) | 45 mg (n = 205) | 90 mg (n = 204) |
| Patients randomisés | 96 | 99 | 101 | 110 | 106 | 103 |
| ACR 20 | 25 (26 %) | 43 (43 %) | 46 (46 %) | 22 (20 %) | 44 (42 %) | 55 (53 %) |
| ACR 50 | 8 (8 %) | 23 (23 %) | 27 (27 %) | 10 (9 %) | 28 (26 %) | 30 (29 %) |
| ACR 70 | 2 (2 %) | 11 (11 %) | 13 (13 %) | 3 (3 %) | 14 (13 %) | 16 (16 %) |
| PSUMMIT II | | | | | | |
| | <i>Patients recevant du MTX au départ</i> | | | <i>Patients ne recevant pas de MTX au départ</i> | | |
| | STELARA[®] | | | STELARA[®] | | |
| | Placebo (n = 104) | 45 mg (n = 103) | 90 mg (n = 105) | Placebo (n = 104) | 45 mg (n = 103) | 90 mg (n = 105) |
| Patients randomisés | 49 | 54 | 52 | 55 | 49 | 53 |

| | | | | | | |
|--------|-----------|-----------|-----------|----------|-----------|-----------|
| ACR 20 | 14 (29 %) | 27 (50 %) | 21 (40 %) | 7 (13 %) | 18 (37 %) | 25 (47 %) |
| ACR 50 | 4 (8 %) | 10 (19 %) | 12 (23 %) | 3 (5 %) | 8 (16 %) | 12 (23 %) |
| ACR 70 | 2 (4 %) | 4 (7 %) | 3 (6 %) | 1 (2 %) | 3 (6 %) | 6 (11 %) |

Traitement anti-TNF α antérieur

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

Parmi les patients ayant déjà reçu des agents anti-TNF α , un plus grand pourcentage de patients traités par STELARA[®], 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 % p/r 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 STELARA[®] 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 STELARA[®], et une amélioration plus importante du score relatif à la dactylite dans le groupe traité par STELARA[®] 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 STELARA[®] à 45 mg et à 90 mg que dans le groupe sous placebo (voir tableau 2.15). La proportion de patients ayant obtenu une réponse PASI 75 s'est maintenue jusqu'à la semaine 52 dans les deux études.

| | PSUMMIT I | | | PSUMMIT II | | |
|--|----------------------|------------------------|--------------------|----------------------|------------------------|--------------------|
| | Placebo (n = 206) | STELARA ^{® a} | | Placebo (n = 104) | STELARA ^{® 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 STELARA[®] 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 STELARA[®] 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 STELARA[®] 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 STELARA[®] 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 STELARA[®] 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 STELARA[®] 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 STELARA[®] à 45 mg et à 90 mg que dans le groupe sous

placebo, et ce, indépendamment de l'utilisation concomitante de MTX. L'amélioration par rapport aux valeurs de départ du score HAQ-DI était toujours présente à la semaine 52.

| Tableau 2.16 Amélioration de la fonction physique telle que mesurée par l'HAQ-DI à la semaine 24 | | | | | | |
|---|------------------------------|----------------------------|----------------------------|------------------------------|----------------------------|----------------------------|
| | PSUMMIT I | | | PSUMMIT II | | |
| | | STELARA[®] | | | STELARA[®] | |
| | Placebo (n = 206) | 45 mg (n = 205) | 90 mg (n = 204) | Placebo (n = 104) | 45 mg (n = 103) | 90 mg (n = 105) |
| Score HAQ-DI initial | | | | | | |
| n | 204 | 205 | 204 | 104 | 103 | 104 |
| Moyenne (É.-T.) | 1,24 (0,647) | 1,22 (0,610) | 1,22 (0,634) | 1,25 (0,723) | 1,34 (0,704) | 1,29 (0,666) |
| Médiane | 1,25 | 1,25 | 1,25 | 1,25 | 1,38 | 1,25 |
| Amélioration du score HAQ-DI | | | | | | |
| n ^c | 206 | 205 | 204 | 104 | 103 | 105 |
| Moyenne (É.-T.) | 0,10 (0,390) | 0,31 (0,521) | 0,40 (0,514) | 0,03 (0,380) | 0,21 (0,461) | 0,22 (0,436) |
| Médiane | 0,00 | 0,25 ^a | 0,25 ^a | 0,00 | 0,13 ^b | 0,25 ^a |
| Sujets ayant obtenu une réponse selon le score HAQ-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 STELARA[®] 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 STELARA[®] 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 STELARA[®] 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 STELARA[®] 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 STELARA[®] 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 STELARA[®] 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 STELARA[®] (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 STELARA[®] 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 STELARA[®] 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.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

TOXICOLOGIE

La toxicité de l'ustekinumab a fait l'objet d'un certain nombre d'études non cliniques. Le tableau 2.17 donne un aperçu de ces études de toxicité.

Études de toxicité 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.

Reproduction et 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 2.17 Études de toxicologie non clinique de l'ustekinumab

| Étude | Espèce/souche | Voie d'administration | Durée de l'administration | Doses (mg/kg) | Résultats |
|---|-------------------------|-----------------------|---|----------------------------|--|
| Toxicité à doses répétées | | | | | |
| Toxicité subchronique | Singe/macaque de Buffon | IV | 1 mois | 9 et 45, hebdomadaire | Aucun signe de toxicité liée au traitement |
| Toxicité subchronique | Singe/macaque de Buffon | IV | 1 mois | 9 et 45, hebdomadaire | Aucun signe de toxicité liée au traitement |
| Toxicité chronique | Singe/macaque de Buffon | SC | 6 mois | 22,5 et 45, bihebdomadaire | Aucun signe de toxicité liée au traitement. Aucune altération préneoplasique à l'histopathologie |
| Reproduction et développement | | | | | |
| Développement embryofœtal | Singe/macaque de Buffon | IV | Femelles gravides : du jour 20 au jour 50 de gestation | 9 et 45, hebdomadaire | Aucune anomalie maternelle ou fœtale observée |
| Développement embryofœtal | Singe/macaque de Buffon | SC | Femelles gravides : du jour 20 au jour 51 de gestation | 22,5 et 45, bihebdomadaire | Une augmentation statistiquement significative des taux maternels de 17β-estradiol a été observée aux jours 80 et 100 de la gestation dans les groupes recevant 22,5 et 45 mg/kg, comparativement au groupe témoin. Cependant, les taux fœtaux de 17β-estradiol n'ont pas été modifiés et il n'a pas été observé d'autre anomalie maternelle ou fœtale liée au traitement, quelle que soit la posologie. |
| Fertilité mâle | Singe/macaque de Buffon | SC | Mâles : 13 semaines | 22,5 et 45, bihebdomadaire | Aucun changement observé des paramètres de fertilité |
| Fertilité femelle | Souris/CD-1 | SC | à compter de 15 jours avant la cohabitation jusqu'à 7 jours de gestation présumée | 25 et 50, bihebdomadaire | Aucune anomalie maternelle ou fœtale observée |
| Développement embryofœtal et développements prénatal et postnatal | Singe/macaque de Buffon | SC | Femelles gravides : du jour 20 de gestation au jour 30 postpartum | 22,5 et 45, bihebdomadaire | Aucun effet sur la gravidité ou la mise bas; aucun effet sur le développement morphologique, fonctionnel ou immunologique de la progéniture. L'ustekinumab a été décelé dans le lait des guenons. |
| Tolérance locale | | | | | |
| Pharmacocinétique et irritation au site d'injection | Singe/macaque de Buffon | SC | 18 jours | 45, bihebdomadaire | Signes minimes d'irritation locale aux sites d'injection; aucun effet histopathologique associé |
| Autres études de toxicité | | | | | |
| Réactivité croisée tissulaire | Tissus humains | <i>In vitro</i> | | 1,13, 11,3, 113, 225 mg/ml | Aucune liaison aux tissus humains normaux non ciblés |
| Réactivité croisée tissulaire | Tissus humains | <i>In vitro</i> | | 1,13, 11,3, 113, 225 mg/ml | Aucune liaison aux tissus humains normaux non ciblés |
| Modèle d'asthme | Singe/macaque de Buffon | IV | Dose unique | 9 et 45 | Aucune exacerbation de la fonction pulmonaire ou des réponses cellulaires |
| Modèle d'asthme | Singe/macaque de Buffon | IV | 1 semaine | 45 | Aucune exacerbation de la fonction pulmonaire ou des réponses cellulaires |

RÉFÉRENCES

1. Piskin G *et al.* In vitro and in situ expression of IL-23 by keratinocytes in healthy skin and psoriasis lesions: enhanced expression in psoriatic skin. *J Immunol* 2006; 176(3): 1908-1915.
2. Lee E *et al.* Increased expression of interleukin 23 p19 and p40 in lesional skin of patients with psoriasis vulgaris. *J Exp Med* 2004; 199(1): 125-130.
3. Chen X *et al.* The expression of interleukin-23 (p19/p40) and interleukin-12 (p35/p40) in psoriasis skin. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci* 2006; 26(6): 750-752.
4. Cheng J *et al.* A study on the expression of interleukin (IL)-10 and IL-12 P35, P40 mRNA in the psoriatic lesions. *J Tongji Med Univ* 2001; 21(1): 86-88.
5. Yawalkar N *et al.* Expression of interleukin-12 is increased in psoriatic skin. *J Invest Dermatol* 1998; 111(6): 1053-1057.
6. Krueger GG *et al.* A human interleukin-12/23 monoclonal antibody for the treatment of psoriasis. *N Engl J Med* 2007; 356(6): 580-592. (Essai clinique de phase II)
7. Reddy M *et al.* Modulation of CLA, IL-12R, CD40L, and IL-2Ralpha expression and inhibition of IL-12- and IL-23-induced cytokine secretion by CNTO 1275. *Cell Immunol* 2007 May; 247(1):1-11.
8. Toichi E *et al.* An anti-IL-12p40 antibody down-regulates type 1 cytokines, chemokines, and IL-12/IL-23 in psoriasis. *J Immunol* 2006; 177(7): 4917-4926. (Essai de phase I, administration IV)
9. Torti DC, Feldman SR. Interleukin-12, interleukin-23, and psoriasis: Current prospects. *J Am Acad Dermatol* 2007 Dec; 57(6):1059-1068.
10. Gottlieb AB *et al.* A phase 1, double-blind, placebo-controlled study evaluating single subcutaneous administrations of a human interleukin-12/23 monoclonal antibody in subjects with plaque psoriasis. *Curr Med Res Opin* 2007; 23(5): 1081-1092.
11. Kauffman CL *et al.* A Phase I study evaluating the safety, pharmacokinetics, and clinical response of a human IL-12 p40 antibody in subjects with plaque psoriasis. *J Invest Dermatol* 2004; 123:1037-1044.
12. National Cancer Institute. Surveillance, Epidemiology, and End Results Database (SEER) Program. Seer Incidence Crude Rates, 17 Registries, 2000-2004. Disponible à l'adresse : <http://seer.cancer.gov/popdata/>.
13. Nestle FO and Conrad C. The IL-12 Family Member p40 Chain as a Master Switch and Novel Therapeutic Target in Psoriasis. *Society for Invest Dermatol* 2004; Dec.123, 6, pp. xiv-xv.

14. Leonardi CL *et al.* Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1). *Lancet* 2008; 371:p.1665-74.
15. Papp KA *et al.* Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 52-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 2). *Lancet* 2008; 317:1675-84.
16. Griffiths CEM *et al.* A phase 3 multicenter, randomized study comparing the ustekinumab and etanercept for the treatment of moderate to severe plaque psoriasis. Affiche présentée à la 17^e réunion de l'European Academy of Dermatology and Venereology; 2008 (résumé FP1336).

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Pr **STELARA**[®]
ustekinumab
injection

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une « Monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de STELARA[®] et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de STELARA[®]. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

Adultes atteints de psoriasis en plaques

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

Adultes atteints de rhumatisme psoriasique

STELARA[®] 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 STELARA[®] 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.

Enfants de 12 à 17 ans atteints de psoriasis en plaques

STELARA[®] est un médicament délivré sur ordonnance approuvé pour le traitement des patients adolescents âgés de 12 à 17 ans atteints de psoriasis en plaques modéré à sévère à l'état chronique (qui ne disparaît pas) et ne répondant pas de façon adéquate aux autres traitements.

Les effets de ce médicament :

STELARA[®] bloque l'action de deux protéines dans votre organisme qui s'appellent interleukine 12 (IL-12) et interleukine 23 (IL-23). Chez les personnes atteintes de psoriasis ou de rhumatisme psoriasique, 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 et les articulations.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

- après la date de péremption figurant sur l'étiquette;
- 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);
- si vous avez déjà eu une réaction allergique à STELARA[®] ou à l'un des ingrédients qu'il contient. Voir ci-dessous la liste complète des ingrédients de STELARA[®];
- 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).

Vous ne devez pas recevoir de vaccin vivant pendant que vous prenez STELARA[®].

Gardez toujours les médicaments hors de la portée des enfants.

L'ingrédient médicamenteux est :

l'ustekinumab.

Les ingrédients non médicamenteux importants sont :

sucrose, L-histidine, monochlorhydrate monohydraté de L-histidine, polysorbate 80 et eau pour préparations injectables; ne contient aucun agent de conservation.

Les formes posologiques sont :

Seringue préremplie ou fiole[‡] à usage unique : 45 mg/0,5 ml et 90 mg/1,0 ml.

[‡] La présentation en fiole à usage unique de 90 mg/1,0 ml n'est pas offerte au Canada.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Votre médecin évaluera votre santé avant chaque traitement.

AVANT de commencer un traitement par STELARA[®], informez votre médecin ou pharmacien si :

- vous avez déjà eu une réaction allergique à STELARA[®]. Parlez-en à votre médecin si vous n'êtes pas certain;
- vous avez une infection quelconque, même très mineure;
- vous avez une infection qui ne disparaît pas ou des antécédents d'infection qui ne cesse de réapparaître;
- vous avez eu la tuberculose ou vous avez été récemment en contact avec quelqu'un qui pourrait avoir la tuberculose;
- vous avez ou avez eu un cancer, quel qu'en soit le type;
- si vous présentez des lésions cutanées nouvelles ou changeantes sur la surface atteinte de psoriasis ou la peau normale;

- vous avez récemment reçu ou prévoyez de recevoir un vaccin. Informez votre médecin si quelqu'un dans votre famille a besoin d'une vaccination. Les virus contenus dans certains vaccins peuvent être transmis à des personnes dont le système immunitaire est affaibli, ce qui pourrait avoir des conséquences graves;
- vous recevez actuellement ou avez reçu des injections contre des allergies, surtout pour des réactions allergiques graves;
- vous êtes enceinte ou avez l'intention de devenir enceinte, ou si vous allaitez.

Communiquez immédiatement avec votre médecin si :

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

Le protège-aiguille de la seringue préremplie contient un caoutchouc naturel sec (un dérivé du latex). Cette substance peut causer des réactions allergiques chez les personnes sensibles au latex. Avertissez votre médecin si vous avez déjà eu une réaction allergique au latex ou à une injection de STELARA®.

STELARA® ne doit être administré pendant une grossesse qu'en cas de nécessité. Les femmes qui allaitent doivent demander à leur médecin si elles devraient ou non utiliser STELARA®.

Indiquez à votre médecin tous les médicaments que vous prenez, y compris les médicaments sur et sans ordonnance, les vitamines et les suppléments à base de plantes.

Sachez quels médicaments vous prenez. Dressez la liste des médicaments que vous prenez et montrez-la à votre médecin et à votre pharmacien lorsqu'on vous prescrit un nouveau médicament.

INTERACTIONS AVEC LE MÉDICAMENT

STELARA® peut modifier la manière dont votre organisme réagit aux vaccins vivants.

STELARA® peut interagir avec d'autres médicaments qui réduisent l'activité du système immunitaire.

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

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

- STELARA® s'administre au moyen d'une injection sous la peau.
- STELARA® doit être utilisé sous la supervision d'un médecin. Chez les enfants âgés de 12 à 17 ans, il est recommandé que STELARA® soit administré par un professionnel de la santé. Si votre médecin le juge approprié, vous pouvez vous administrer STELARA® vous-même, après que l'on vous ait montré la technique d'injection en utilisant le type de seringue approprié et la quantité (volume) exacte qui doit être injectée (voir « **Instructions pour injecter STELARA® sous la peau** »).

Dose habituelle :

Votre médecin déterminera la dose de STELARA® qui vous convient, la quantité pour chaque injection et la fréquence à laquelle vous devez la recevoir. Assurez-vous de discuter avec votre médecin du calendrier des injections et de vous présenter à tous les rendez-vous de suivi prévus.

Surdose :

Si, par inadvertance, vous vous injectez STELARA® plus souvent que prévu, communiquez avec votre médecin.

En cas de surdosage, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, l'urgence d'un centre hospitalier ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous oubliez une dose et que votre psoriasis ne s'est pas manifesté à nouveau, faites l'injection suivante dès que vous vous rappelez votre oubli. Ne doublez pas la dose. Si vous oubliez une dose et que votre psoriasis revient, appelez votre médecin avant de faire une autre injection.

Instructions pour injecter STELARA® sous la peau :

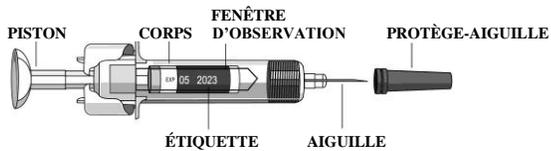
Au début du traitement, STELARA® peut vous être administré par votre fournisseur de soins de santé. Chez les enfants âgés de 12 à 17 ans, il est recommandé que toutes les doses de STELARA® soient administrées par un professionnel de la santé. Toutefois, il est possible que votre médecin juge que vous ou votre aidant pouvez apprendre la technique d'injection de STELARA® sous la peau (injection sous-cutanée). Avant de vous injecter STELARA®, vous devez recevoir une formation par un professionnel de la santé. Si vous n'avez pas reçu de formation, veuillez communiquer avec 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. STELARA® ne doit pas être mélangé à un autre liquide pour injection.

INSTRUCTIONS POUR INJECTER STELARA® 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 STELARA®. 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 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 si la date de péremption est dépassée.

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 pâle. NE PAS l'utiliser s'il est congelé, anormalement coloré ou trouble, ou s'il contient des particules. Communiquez avec votre fournisseur de soins de santé pour obtenir de l'aide.

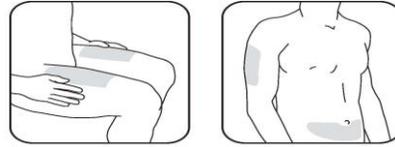
NE PAS retirer le protège-aiguille de la seringue préremplie.

NE tirer sur la tête du piston à aucun moment.

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.

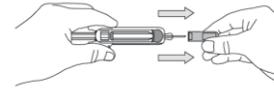


[†] Les zones ombrées sont les sites d'injection recommandés.

Préparer le site d'injection

Se laver soigneusement les mains au savon et à l'eau chaude. Nettoyer le site d'injection avec un tampon antiseptique. NE PLUS toucher le site d'injection 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 sur 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 et éviter qu'elle entre 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 laissée échapper alors que le protège-aiguille n'était pas en place. Dans une telle situation, veuillez communiquer avec 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 site d'injection, ce qui est normal. Vous pouvez exercer une pression sur le site d'injection avec un tampon d'ouate ou de gaze pendant 10 secondes. Ne pas frotter le site d'injection. Au besoin, vous pouvez recouvrir le site d'injection avec un petit pansement adhésif.

INSTRUCTIONS POUR INJECTER STELARA® À PARTIR D'UNE FIOLE‡

‡La présentation en fiole à usage unique de 90 mg/1,0 ml n'est pas offerte au Canada.

Ne jamais agiter STELARA®. Une agitation vigoureuse et prolongée risque d'endommager le produit. Ne pas utiliser le produit s'il a été agité vigoureusement. STELARA® 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 une fiole de 90 mg ou deux fioles de 45 mg. Si vous avez reçu 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 nécessaires pour l'injection. Si vous ne connaissez pas la quantité ou le type de seringue requis, contacter 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 sur 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. Communiquez avec votre fournisseur de soins de santé pour obtenir de l'aide.

Rassembler les autres accessoires

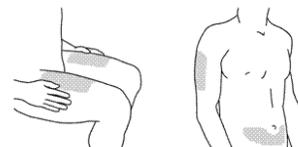
Rassembler les articles nécessaires pour faire l'injection : un tampon antiseptique, un tampon d'ouate ou de gaze, et un contenant imperforable pour y jeter la seringue.



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.



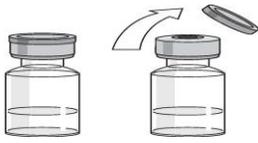
*Les zones ombrées sont les sites d'injection recommandés.

Préparer le site d'injection

Se laver soigneusement les mains au savon et à l'eau chaude. Nettoyer le site d'injection avec un tampon antiseptique. **NE PLUS** toucher le site d'injection 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 et éviter qu'elle entre 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 12 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 (de 0,5 ml à 1,0 ml). 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 12 à 17 ans qui pèsent moins de 60 kg, la quantité de liquide prescrite par votre fournisseur de soins de santé peut 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. Si des bulles sont présentes, tapoter 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 éviter que l'aiguille entre 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 site d'injection en exerçant une pression pendant quelques secondes.

Jeter la seringue et la fiole vide

Jeter toute portion inutilisée de STELARA®. 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 site d'injection, ce qui est normal. Vous pouvez exercer une pression sur le site d'injection avec un tampon d'ouate ou de gaze pendant 10 secondes. Ne pas frotter le site d'injection. Au besoin, vous pouvez recouvrir le site d'injection avec un petit pansement adhésif.

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

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

- infections des voies respiratoires supérieures, comme un rhume
- maux de tête

STELARA® est un médicament qui peut réduire l'activité de votre système immunitaire, ce qui peut augmenter votre risque de présenter des effets secondaires graves, notamment :

Infections graves

- STELARA® peut diminuer votre capacité à combattre les infections. Certaines infections pourraient s'aggraver au point de nécessiter une hospitalisation. Si vous avez une infection, veuillez en aviser votre fournisseur de soins de santé avant de commencer à utiliser STELARA®. 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, si vous avez des coupures ouvertes ou des plaies chaudes, rouges ou douloureuses, veuillez en aviser immédiatement votre fournisseur de soins de santé.
- Votre médecin vous examinera pour déterminer si vous avez la tuberculose et vous fera passer un test de

dépistage de la tuberculose. Si votre médecin pense que vous risquez de développer une tuberculose, il se peut que vous deviez suivre un traitement antituberculeux avant de commencer le traitement par STELARA® et au cours du traitement par STELARA®.

Cancers

- De nombreux médicaments comme STELARA® qui sont capables de réduire l'activité du système immunitaire sont susceptibles d'augmenter le risque de cancer. Informez votre médecin si vous remarquez des changements inhabituels de la peau ou toute modification de votre état de santé au cours de votre traitement par STELARA®.

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 médecin immédiatement si vous remarquez l'un de ces signes.

Très fréquents : au moins 1 patient sur 10; fréquents : au moins 1 patient sur 100 et moins de 1 patient sur 10; peu fréquents : au moins 1 patient sur 1 000 et moins de 1 patient sur 100; rares : au moins 1 patient sur 10 000 et moins de 1 patient sur 1 000.

En général, les effets secondaires de STELARA® observés chez les enfants âgés de 12 à 17 ans sont semblables à ceux observés chez les adultes.

Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. Pour tout effet inattendu ressenti lors de la prise de STELARA®, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Si vous utilisez STELARA® à la maison, il est important de garder le produit au réfrigérateur, mais pas dans le compartiment de congélation. STELARA® 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.

| EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE | | | | |
|---|--|--|--------------|--|
| Symptômes/effets | | Communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien | | Cessez de prendre le médicament et appelez votre médecin immédiatement |
| | | Cas graves seulement | Tous les cas | |
| Très fréquents | Infections des voies respiratoires supérieures | ✓ | | |
| Fréquents | Mal de gorge, congestion nasale | ✓ | | |
| | Réaction allergique (éruption cutanée) | | ✓ | |
| Peu fréquents | Cellulite (infection cutanée) | | ✓ | |
| Rares | Réactions allergiques graves (p.ex. : gonflement du visage ou difficulté à respirer) | | | ✓ |
| | Augmentation de la rougeur et de la desquamation de la peau | | ✓ | |

DÉCLARATION DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :

- En ligne à www.santecanada.gc.ca/medeffet
- Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345
- En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir
 - par télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678-6789, ou
 - par la poste à :

Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice postal 0701E
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet® Canada à www.santecanada.gc.ca/medeffet.

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la gestion des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Pour toute question ou préoccupation, ou pour obtenir la monographie complète du produit, consulter le site www.janssen.ca ou communiquer avec le fabricant, Janssen Inc., au : 1-800-567-3331 ou 1-800-387-8781

Ce dépliant a été préparé par Janssen Inc., Toronto (Ontario) M3C 1L9.

Dernière révision : décembre 2015