

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Taltz 40 mg solution injectable en seringue pré-remplie

Taltz 80 mg solution injectable en seringue pré-remplie

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

L'ixékizumab est produit sur des cellules ovariennes de hamster chinois (CHO) par la technologie de l'ADN recombinant.

Taltz 40 mg solution injectable en seringue pré-remplie

Chaque seringue pré-remplie contient 40 mg d'ixékizumab dans 0,5 mL.

Excipient à effet notoire :

Un mL de solution contient 0,30 mg de polysorbate 80.

Taltz 80 mg solution injectable en seringue pré-remplie

Chaque seringue pré-remplie contient 80 mg d'ixékizumab dans 1 mL.

Excipient à effet notoire :

Un mL de solution contient 0,30 mg de polysorbate 80.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable (injection).

La solution est limpide et incolore à légèrement jaune, avec un pH d'au moins 5,2 et au plus 6,2, et une osmolalité d'au moins 235 mOsm/kg et au plus 360 mOsm/kg.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Psoriasis en plaques

Taltz est indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'adulte qui nécessite un traitement systémique.

Psoriasis en plaques de l'enfant et de l'adolescent

Taltz est indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'enfant à partir de 6 ans et ayant un poids corporel d'au moins 25 kg et l'adolescent qui nécessitent un traitement systémique.

Rhumatisme psoriasique

Taltz, seul ou en association avec le méthotrexate, est indiqué dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif chez les patients adultes qui ont présenté une réponse inadéquate, ou une intolérance, à un ou plusieurs traitements de fond (DMARDs) (voir rubrique 5.1).

Spondyloarthrite axiale

Spondylarthrite ankylosante (spondyloarthrite axiale radiographique)

Taltz est indiqué dans le traitement de la spondylarthrite ankylosante active chez les patients adultes, en cas de réponse inadéquate à un traitement conventionnel.

Spondyloarthrite axiale non radiographique

Taltz est indiqué dans le traitement de la spondyloarthrite axiale non radiographique active chez les patients adultes, avec des signes objectifs d'inflammation, se traduisant par un taux élevé de protéine C réactive (CRP) et/ou de signes visibles à l'imagerie par résonance magnétique (IRM), en cas de réponse inadéquate aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).

Arthrite juvénile idiopathique (AJI)

Arthrite juvénile psoriasique

Taltz, seul ou en association avec le méthotrexate, est indiqué dans le traitement de l'arthrite juvénile psoriasique active chez les patients âgés de 6 ans et plus et ayant un poids corporel d'au moins 25 kg, qui ont présenté une réponse inadéquate, ou une intolérance, à un traitement conventionnel.

Arthrite juvénile liée à l'enthésite

Taltz, seul ou en association avec le méthotrexate, est indiqué dans le traitement de l'arthrite juvénile liée à l'enthésite active chez les patients âgés de 6 ans et plus et ayant un poids corporel d'au moins 25 kg, qui ont présenté une réponse inadéquate, ou une intolérance, à un traitement conventionnel.

4.2 Posologie et mode d'administration

Ce médicament est destiné à être utilisé sous la conduite et la surveillance d'un médecin expérimenté dans le diagnostic et le traitement des pathologies pour lesquelles il est indiqué.

Posologie

Psoriasis en plaques chez l'adulte

La dose recommandée est de 160 mg en injection sous-cutanée à la semaine 0, suivie de 80 mg aux semaines 2, 4, 6, 8, 10 et 12, puis d'une dose d'entretien de 80 mg toutes les 4 semaines (1x/4 sem.).

Psoriasis en plaques chez l'enfant et l'adolescent (âgés de 6 ans et plus)

Les données d'efficacité et de sécurité chez l'enfant âgé de moins de 6 ans ne sont pas disponibles (voir rubrique 5.1). Les données disponibles ne soutiennent pas une posologie pour un poids corporel inférieur à 25 kg.

La dose recommandée en injection sous-cutanée chez l'enfant est basée sur les catégories de poids suivantes :

Poids corporel de l'enfant	Dose initiale recommandée (semaine 0)	Dose recommandée toutes les 4 semaines (1x/4 sem.) par la suite
Supérieur à 50 kg	160 mg (deux injections de 80 mg)	80 mg
De 25 à 50 kg	80 mg	40 mg

Dans le cas d'une prescription d'une dose de 80 mg chez l'enfant, Taltz peut être utilisé directement à partir de la seringue pré-remplie.

Si la seringue pré-remplie de 40 mg n'est pas disponible, les doses inférieures à 80 mg doivent être préparées par un professionnel de santé. Pour les instructions de préparation des doses d'ixékizumab de 40 mg, voir rubrique 6.6.

Taltz n'est pas recommandé chez l'enfant ayant un poids corporel inférieur à 25 kg. Le poids corporel de l'enfant et de l'adolescent doit être noté et régulièrement vérifié avant administration.

Rhumatisme psoriasique

La dose recommandée est de 160 mg en injection sous-cutanée à la semaine 0, suivie de 80 mg toutes les 4 semaines. Chez les patients atteints de rhumatisme psoriasique avec un psoriasis en plaques modéré à sévère concomitant, la posologie recommandée est identique à celle du traitement du psoriasis en plaques.

Spondyloarthrite axiale (radiographique et non-radiographique)

La dose recommandée est de 160 mg en injection sous-cutanée à la semaine 0, suivie de 80 mg toutes les 4 semaines (voir rubrique 5.1 pour plus d'informations).

Arthrite juvénile idiopathique (âge de 6 ans et plus)

Arthrite juvénile psoriasique ou arthrite juvénile liée à l'enthésite

Les données d'efficacité et de sécurité chez l'enfant âgé de moins de 6 ans ne sont pas disponibles (voir rubrique 5.1).

Les données disponibles ne soutiennent pas une posologie pour un poids corporel inférieur à 25 kg.

La dose recommandée en injection sous-cutanée chez l'enfant est basée sur les catégories de poids suivantes :

Poids corporel de l'enfant	Dose initiale recommandée (semaine 0)	Dose recommandée toutes les 4 semaines (1x/4 sem.) par la suite
Supérieur à 50 kg	160 mg (deux injections de 80 mg)	80 mg
De 25 à 50 kg	80 mg	40 mg

Dans le cas d'une prescription d'une dose de 80 mg chez l'enfant, Taltz peut être utilisé directement à partir de la seringue pré-remplie.

Si la seringue pré-remplie de 40 mg n'est pas disponible, les doses inférieures à 80 mg doivent être préparées par un professionnel de santé. Pour les instructions de préparation des doses de Taltz 40 mg, voir rubrique 6.6.

Taltz n'est pas recommandé chez l'enfant ayant un poids corporel inférieur à 25 kg. Le poids corporel de l'enfant et de l'adolescent doit être noté et régulièrement vérifié avant administration.

Dans toutes les indications (psoriasis en plaques chez l'adulte et l'enfant, rhumatisme psoriasique, spondyloarthrite axiale, arthrite juvénile idiopathique incluant l'arthrite juvénile psoriasique et l'arthrite juvénile liée à l'enthésite), un arrêt du traitement doit être envisagé en l'absence de réponse au bout de 16 à 20 semaines. Certains patients ayant une réponse initiale partielle peuvent obtenir une amélioration en poursuivant le traitement au-delà de 20 semaines.

Populations particulières

Sujets âgés

Aucune adaptation de la dose n'est requise chez les patients âgés de ≥ 65 ans (voir rubrique 5.2). Les informations sur les patients de 75 ans et plus sont limitées.

Insuffisance rénale ou hépatique

Taltz n'a pas été étudié dans ces populations de patients. Aucune recommandation posologique ne peut donc être faite.

Population pédiatrique

Psoriasis en plaques chez l'enfant et arthrite juvénile idiopathique (arthrite juvénile psoriasique ou arthrite juvénile liée à l'enthésite) (poids corporel inférieur à 25 kg et âge de moins de 6 ans)

Il n'y a pas d'indication pertinente à l'utilisation de Taltz chez les enfants ayant un poids corporel inférieur à 25 kg et âgés de moins de 6 ans dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère et de l'arthrite juvénile idiopathique incluant l'arthrite juvénile psoriasique ou l'arthrite juvénile liée à l'enthésite.

Mode d'administration

Voie sous-cutanée.

Taltz doit être administré en injection sous-cutanée. Il est possible d'alterner les sites d'injection. Dans la mesure du possible, il convient d'éviter d'effectuer les injections dans les zones de peau présentant des lésions psoriasiques. La solution/la seringue ne doit pas être secouée.

Après une formation adaptée à la technique d'injection sous-cutanée, les patients peuvent eux-mêmes s'injecter Taltz si un professionnel de santé estime que c'est approprié. Toutefois, le médecin doit assurer un suivi adéquat des patients. Des instructions détaillées pour l'administration sont fournies dans la notice et le manuel d'utilisation.

Si la seringue pré-remplie de 40 mg n'est pas disponible, les doses inférieures à 80 mg qui nécessitent une préparation de la dose doivent être administrées uniquement par un professionnel de santé.

Pour les instructions concernant la préparation du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité sévère à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Infections actives cliniquement graves (par exemple une tuberculose active, voir rubrique 4.4).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

Infections

Le traitement par Taltz est associé à une augmentation du taux d'infections telles que les infections des voies respiratoires supérieures, la candidose buccale, la conjonctivite et les infections fongiques à dermatophytes (voir rubrique 4.8).

Taltz doit être administré avec précaution aux patients atteints d'une infection chronique cliniquement significative ou ayant des antécédents d'infection récidivante. Les patients doivent être informés de la nécessité de consulter un médecin en cas de signes ou symptômes évocateurs d'une infection. En cas d'apparition d'une infection, il convient de mettre en place une surveillance étroite et d'arrêter le traitement par Taltz si le patient ne répond pas à un traitement standard ou si l'infection s'aggrave. Le traitement par Taltz ne devrait pas être repris tant que l'infection n'est pas guérie.

Taltz ne doit pas être administré à des patients atteints de tuberculose (TB) active. Chez les patients présentant une TB latente, il faut envisager la mise en place d'un traitement anti-TB avant l'instauration du traitement par Taltz.

Hypersensibilité

Des réactions graves d'hypersensibilité, notamment des cas d'anaphylaxie, d'angioedème, d'urticaire et, rarement, des réactions graves d'hypersensibilité retardée (10-14 jours après l'injection) incluant urticaire généralisé, dyspnée et titres élevés d'anticorps, ont été signalées. En cas de réaction d'hypersensibilité grave, l'administration de Taltz doit être interrompue immédiatement et un traitement approprié instauré.

Maladie inflammatoire chronique de l'intestin (incluant la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique)

Des nouveaux cas ou des aggravations de maladie inflammatoire chronique de l'intestin ont été signalés avec l'ixékizumab (voir rubrique 4.8). L'ixékizumab n'est pas recommandé chez les patients atteints d'une maladie inflammatoire chronique de l'intestin. En cas d'apparition de signes et symptômes d'une maladie inflammatoire chronique de l'intestin chez un patient, ou en cas d'exacerbation d'une maladie inflammatoire chronique de l'intestin préexistante, l'ixékizumab devra être interrompu et une prise en charge médicale appropriée devra être mise en place.

Immunisations

Taltz ne doit pas être utilisé avec des vaccins vivants. On ne dispose d'aucune donnée sur la réponse à des vaccins vivants. Les données sur la réponse à des vaccins inactivés sont insuffisantes (voir rubrique 5.1).

Excipients à effet notoire

Sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose de 40 mg et par dose de 80 mg, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

Polysorbate

Ce médicament contient 0,15 mg de polysorbate 80 dans chaque seringue pré-remplie de 40 mg équivalent à 0,30 mg/mL. Ce médicament contient 0,3 mg de polysorbate 80 dans chaque seringue pré-remplie de 80 mg équivalent à 0,30 mg/mL. Les polysorbates peuvent provoquer des réactions allergiques.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Dans les études sur le psoriasis en plaques, la sécurité de Taltz en association à d'autres agents immunomodulateurs ou à la photothérapie n'a pas été évaluée.

Dans les analyses pharmacocinétiques de population, la clairance de l'ixékizumab n'a pas été affectée par l'administration concomitante de corticoïdes oraux, d'AINS, de sulfasalazine ou de méthotrexate.

Substrats du cytochrome P450

Les résultats d'une étude d'interactions chez des patients ayant un psoriasis modéré à sévère ont montré que l'administration d'ixékizumab pendant 12 semaines avec des substances métabolisées par le CYP3A4 (ex : le midazolam), le CYP2C9 (ex : la warfarine), le CYP2C19 (ex : l'oméprazole), le CYP1A2 (ex : la caféine) ou le CYP2D6 (ex : le dextrométhorphan) n'a pas d'impact cliniquement significatif sur la pharmacocinétique de ces substances.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement et pendant au moins 10 semaines après la fin du traitement.

Grossesse

Il existe des données limitées concernant l'utilisation de l'ixékizumab chez la femme enceinte. Les études réalisées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la grossesse, le développement embryonnaire/fœtal, l'accouchement ou le développement post-natal (voir rubrique 5.3). Par précaution, il est préférable d'éviter l'administration de Taltz pendant la grossesse.

Allaitement

On ne sait pas si l'ixékizumab est excrété dans le lait maternel ou s'il passe dans la circulation sanguine après ingestion. Cependant, l'ixékizumab est excrété à de faibles taux dans le lait des guenons *Cynomolgus*. Le cas échéant, il convient donc de décider soit d'arrêter l'allaitement, soit d'interrompre le traitement par Taltz en tenant compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et de celui du traitement pour la mère.

Fertilité

L'effet de l'ixékizumab sur la fertilité de l'homme n'a pas été évalué. Les études réalisées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la fertilité (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Taltz n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont été des réactions au site d'injection (15,5 %) et des infections des voies respiratoires supérieures (16,4 %) (le plus souvent, rhinopharyngite).

Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables observés dans le cadre des études cliniques et issus des notifications post-commercialisation (Tableau 1) sont répertoriés par classe de systèmes d'organes selon la classification MedDRA. Au sein de chaque classe de systèmes d'organes, les effets indésirables ont été classés par ordre décroissant de fréquence. Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont classés par ordre décroissant de gravité. De plus, la catégorie de fréquence correspondante pour chaque effet indésirable est basée sur la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$).

Au total, 8 956 patients ont été traités par Taltz au cours des études cliniques en aveugle et en ouvert dans le psoriasis en plaques, le rhumatisme psoriasique, la spondyloarthrite axiale et d'autres maladies auto-immunes. Sur l'ensemble de ces patients, 6 385 patients adultes et 196 enfants ont été exposés à Taltz pendant au moins un an, ce qui représente une exposition cumulée de 19 833 patients-années pour les adultes et 207 patients-années pour les enfants.

Tableau 1. Liste des effets indésirables observés dans les études cliniques et issus des notifications post-commercialisation

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effet indésirable
Infections et infestations	Très fréquent	Infection des voies respiratoires supérieures
	Fréquent	Infection fongique à dermatophytes, Herpès simplex (mucocutané)
	Peu fréquent	Grippe, Rhinite, Candidose buccale, Conjonctivite, Cellulite
	Rare	Candidose oesophagienne
Affections hématologiques et du système lymphatique	Peu fréquent	Neutropénie, Thrombopénie
Affections du système immunitaire	Peu fréquent	Angioedème
	Rare	Anaphylaxie
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Fréquent	Douleur oro-pharyngée
Affections gastro-intestinales	Fréquent	Nausées
	Peu fréquent	Maladie inflammatoire chronique de l'intestin
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Peu fréquent	Urticaire, Rash, Eczéma, Eczéma dyshidrosique
	Rare	Dermatite exfoliative
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent	Réactions au site d'injection ^a

^a Voir la rubrique Description d'effets indésirables sélectionnés.

Description d'effets indésirables sélectionnés

Réactions au site d'injection

Les réactions au site d'injection les plus fréquemment observées étaient érythème et douleur. Pour la majorité, ces réactions ont été d'intensité légère à modérée et n'ont pas donné lieu à l'arrêt de Taltz. Dans les études sur le psoriasis en plaques chez l'adulte, les réactions au site d'injection étaient plus fréquentes chez les sujets ayant un poids corporel < 60 kg comparés aux sujets ayant un poids corporel ≥ 60 kg (25 % *versus* 14 % pour les groupes combinés 1x/2 sem. et 1x/4 sem.). Dans les études sur le rhumatisme psoriasique, les réactions au site d'injection étaient plus fréquentes chez les sujets avec un poids corporel < 100 kg comparés aux sujets ayant un poids corporel ≥ 100 kg (24 % *versus* 13 % pour les groupes combinés 1x/2 sem. et 1x/4 sem.). Dans les études sur la spondyloarthrite axiale, les fréquences des réactions au site d'injection ont été similaires chez les sujets ayant un poids corporel < 100 kg comparés aux sujets ayant un poids corporel ≥ 100 kg (14 % *versus* 9 % pour les groupes combinés 1x/2 sem. et 1x/4 sem.). L'augmentation de la fréquence des réactions au site d'injection dans les groupes combinés 1x/2 sem. et 1x/4 sem. par rapport au groupe placebo n'a pas conduit à une augmentation des arrêts de traitements dans les études sur le psoriasis en plaques, sur le rhumatisme psoriasique ou sur la spondyloarthrite axiale.

Les résultats décrits ci-dessus sont obtenus avec la formulation d'origine de Taltz. Dans une étude croisée en simple aveugle, randomisée, menée chez 45 sujets sains, qui compare la formulation

d'origine à la nouvelle formulation sans citrate, les scores de douleur sur l'Echelle Visuelle Analogique (EVA) obtenus avec la formulation sans citrate ont été plus faibles de façon statistiquement significative par rapport aux scores EVA obtenus avec la formulation d'origine pendant l'injection (différence par la Méthode des Moindres Carrés (MMC) pour le score EVA de -21,69) et 10 minutes après l'injection (différence par la MMC pour le score EVA de -4,47).

Infections

Pendant la période contrôlée *versus* placebo des études cliniques de phase III dans le psoriasis en plaques chez les adultes, des infections ont été rapportées chez 27,2 % des patients traités par Taltz pendant une durée maximale de 12 semaines, contre 22,9 % des patients traités par placebo.

La majorité des infections était non grave et d'intensité légère à modérée, la plupart n'ont pas nécessité un arrêt de traitement. Des infections graves sont survenues chez 13 patients (0,6 %) traités par Taltz et chez 3 patients (0,4 %) traités par le placebo (voir rubrique 4.4). Sur la durée totale du traitement, les infections ont été rapportées chez 52,8 % des patients traités par Taltz (46,9 pour 100 patients-années). Les infections graves ont été rapportées chez 1,6 % des patients traités par Taltz (1,5 pour 100 patients-années).

Les taux d'infection observés dans les études cliniques sur le rhumatisme psoriasique et sur la spondyloarthrite axiale étaient similaires à ceux observés dans les études cliniques sur le psoriasis en plaques, à l'exception des effets indésirables grippe et conjonctivite, qui étaient fréquents chez les patients atteints de rhumatisme psoriasique.

Évaluation biologique de la neutropénie et thrombopénie

Dans les études sur le psoriasis en plaques chez l'adulte, 9 % des patients traités par Taltz ont développé une neutropénie. Dans la plupart des cas, le taux de polynucléaires neutrophiles dans le sang a été $\geq 1\ 000$ cellules/mm³. De tels niveaux de neutropénie peuvent persister, fluctuer ou être transitoires. 0,1 % des patients ayant reçu Taltz ont eu un taux de neutrophiles $< 1\ 000$ cellules/mm³. En général, la neutropénie n'a pas nécessité l'arrêt de Taltz.

3 % des patients exposés à Taltz ont eu une variation par rapport à une valeur initiale normale de plaquettes comprise entre $< 150\ 000$ plaquettes/mm³ et $\geq 75\ 000$ cellules/mm³.

La thrombopénie peut persister, fluctuer ou être transitoire.

La fréquence des neutropénies et des thrombopénies dans les études cliniques sur le rhumatisme psoriasique et sur la spondyloarthrite axiale est similaire à celle observée dans les études sur le psoriasis en plaques.

Immunogénicité

Environ 9 à 17 % des patients adultes atteints de psoriasis en plaques traités par Taltz à la posologie recommandée ont développé des anticorps anti-médicament. Dans la majorité des cas, les titres étaient faibles et n'ont pas été associés à une diminution de la réponse clinique jusqu'à 60 semaines de traitement. Cependant, environ 1 % des patients traités par Taltz ont présenté des anticorps neutralisants associés à de faibles concentrations du médicament et à une baisse de la réponse clinique.

Chez les patients atteints de rhumatisme psoriasique traités par Taltz à la posologie recommandée jusqu'à 52 semaines, environ 11 % ont développé des anticorps anti-médicament. Dans la majorité des cas les titres étaient faibles et environ 8 % ont présenté des anticorps neutralisants. Aucun lien apparent entre la présence d'anticorps neutralisants et l'impact sur la concentration du médicament ou sur son efficacité n'a été observé.

Parmi les enfants et adolescents atteints de psoriasis traités par Taltz à la posologie recommandée jusqu'à 12 semaines, 21 patients (18 %) ont développé des anticorps anti-médicament, dont les titres étaient faibles dans environ la moitié des cas et 5 patients (4 %) ont présenté des anticorps neutralisants associés à de faibles concentrations du médicament. Il n'a été établi aucun lien avec la réponse clinique ou avec des événements indésirables.

Chez les patients atteints de spondyloarthrite axiale radiographique traités par Taltz à la posologie recommandée jusqu'à 16 semaines, 5,2 % ont développé des anticorps anti-médicament. Dans la majorité des cas les titres étaient faibles et environ 1,5 % (3 patients) ont présenté des anticorps neutralisants. Chez ces 3 patients, les échantillons positifs pour les anticorps neutralisants contenaient de faibles concentrations d'ixékizumab et aucun de ces patients n'a atteint une réponse ASAS40. Chez les patients atteints de spondyloarthrite axiale non radiographique traités par Taltz à la posologie recommandée jusqu'à 52 semaines, 8,9 % ont développé des anticorps anti-médicament, dont les titres étaient faibles dans tous les cas ; aucun patient n'a présenté d'anticorps neutralisants ; et aucune association apparente n'a été observée entre la présence d'anticorps anti-médicament et la concentration, l'efficacité ou la sécurité d'emploi du médicament.

Chez les patients atteints d'arthrite juvénile idiopathique (arthrite juvénile psoriasique et arthrite juvénile liée à l'enthésite) traités par ixékizumab selon le schéma posologique recommandé jusqu'à 104 semaines, 18 patients (22,8 %) ont développé des anticorps anti-médicament, dont les titres étaient faibles à modérés dans tous les cas. Aucune association apparente n'a été observée entre la présence d'anticorps anti-médicaments et la concentration, l'efficacité ou la sécurité d'emploi du médicament.

Quelle que soit l'indication, un lien entre l'immunogénicité et les événements indésirables apparus sous traitement n'a pas clairement été établi.

Population pédiatrique

Le profil de sécurité observé chez les enfants atteints de psoriasis en plaques, traités par Taltz toutes les 4 semaines, est cohérent avec le profil de sécurité observé chez les patients adultes atteints de psoriasis en plaques, à l'exception des fréquences des effets indésirables conjonctivite, grippe et urticaire, qui étaient fréquents chez les enfants. Bien que peu fréquentes, les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin étaient également plus fréquentes chez les enfants et les adolescents. Dans l'étude clinique pédiatrique, la maladie de Crohn est survenue chez 0,9 % des patients du groupe Taltz et chez 0 % des patients du groupe placebo durant la période de 12 semaines contrôlée *versus* placebo. La maladie de Crohn est apparue chez un total de 4 patients (2,0 %) traités par Taltz au cours de la combinaison des périodes contrôlées *versus* placebo et de maintenance de l'étude clinique pédiatrique.

Dans l'essai clinique en ouvert sur l'arthrite juvénile idiopathique (arthrite juvénile psoriasique ou arthrite juvénile liée à l'enthésite) chez les enfants et adolescents traités à la dose recommandée d'ixékizumab en injection sous-cutanée, les effets indésirables étaient cohérents avec le profil de sécurité connu de l'ixékizumab dans l'ensemble des données de sécurité intégrées pour l'indication psoriasis en plaques de l'enfant et l'adolescent, ainsi que pour les indications chez l'adulte du psoriasis en plaques modéré à sévère, du rhumatisme psoriasique et de la spondyloarthrite axiale, à l'exception des fréquences des effets indésirables pour la grippe (fréquent), la rhinite (fréquent) et la conjonctivite (fréquent).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir Annexe V.

4.9 Surdosage

Des doses jusqu'à 180 mg ont été administrées par voie sous-cutanée dans le cadre d'essais cliniques sans toxicité dose-limitante. Dans le cadre d'essais cliniques, des surdosages jusqu'à 240 mg en une seule administration par voie sous-cutanée, ont été rapportés sans aucun événement indésirable grave.

En cas de surdosage, il est recommandé de surveiller l'apparition de signes ou de symptômes de réactions indésirables et si besoin d'instaurer immédiatement un traitement symptomatique.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Immunosuppresseurs, inhibiteurs de l'interleukine, Code ATC : L04AC13.

Mécanisme d'action

L'ixékizumab est un anticorps monoclonal IgG4 qui se lie spécifiquement et avec une affinité élevée (< 3 pM) à l'interleukine 17A (à la fois IL-17A et IL-17A/F). Des concentrations élevées d'IL-17A favorisant la prolifération et l'activation des kératinocytes ont été associées à la pathogenèse du psoriasis, ainsi qu'à la pathogenèse du rhumatisme psoriasique et de la spondyloarthrite axiale provoquant une inflammation qui entraîne des lésions osseuses érosives et une néoformation osseuse pathologique. La neutralisation de l'IL-17A par l'ixékizumab inhibe ces phénomènes. L'ixékizumab ne se lie pas aux ligands IL-17B, IL-17C, IL-17D, IL-17E ni IL-17F.

Les essais de liaison *in vitro* ont confirmé que l'ixékizumab ne se lie pas aux récepteurs humains Fcγ I, IIa et IIIa ni au composant du complément C1q.

Effets pharmacodynamiques

L'ixékizumab module les réponses biologiques induites ou régulées par l'IL-17A. Sur la base des données des biopsies de peau psoriasiques issues d'une étude de phase I, on observe une tendance liée à la dose en faveur d'une diminution de l'épaisseur de l'épiderme, du nombre de kératinocytes, de lymphocytes T et de cellules dendritiques en prolifération, ainsi que des diminutions des marqueurs d'inflammation locale entre le stade initial et le jour 43. En conséquence, le traitement par ixékizumab réduit l'érythème, l'induration et la desquamation présente dans les lésions de psoriasis en plaques.

Il a été observé que l'ixékizumab réduisait (au bout d'1 semaine de traitement) les taux de protéine C réactive, qui est un marqueur de l'inflammation.

Efficacité et sécurité cliniques

Psoriasis en plaques chez l'adulte

L'efficacité et la sécurité de l'ixékizumab ont été évaluées dans le cadre de trois études de phase III randomisées, en double-aveugle, contrôlées *versus* placebo chez des patients adultes (N = 3 866) atteints de psoriasis en plaques modéré à sévère, candidats à la photothérapie ou à un traitement systémique (UNCOVER-1, UNCOVER-2 et UNCOVER-3). L'efficacité et la sécurité de l'ixékizumab ont également été évaluées *versus* étanercept (UNCOVER-2 et UNCOVER-3). Les patients randomisés dans le groupe ixékizumab qui, à la 12^{ème} semaine, étaient répondeurs selon le score sPGA (static Physician Global Assessment ou Evaluation Globale du Médecin) (0 ou 1) ont été re-randomisés pour recevoir du placebo ou de l'ixékizumab pendant 48 semaines supplémentaires (UNCOVER-1 et UNCOVER-2) ; les patients randomisés dans le groupe placebo, étanercept ou ixékizumab, non-répondeurs selon le score sPGA de 0 ou 1, ont été traités par l'ixékizumab pendant 48 semaines maximum. De plus, l'efficacité et la sécurité à long terme ont été évaluées pour les trois études sur une durée totale de 5 ans chez les patients ayant participé à l'intégralité des études.

64 % des patients avaient reçu un traitement systémique antérieur (biologique, systémique conventionnel ou psoralène et ultraviolets A (PUVA)), 43,5 % avaient déjà été traités par photothérapie, 49,3 % avaient déjà reçu un traitement systémique conventionnel et 26,4 % une biothérapie. 14,9 % avaient reçu au moins un agent anti-TNF alfa et 8,7 % un anti-IL-12/IL-23. 23,4 % des patients avaient des antécédents de rhumatisme psoriasique au stade initial.

Dans ces trois études, les co-critères d'évaluation principaux étaient la proportion de patients ayant atteint une réponse PASI 75 (Psoriasis Area and Severity Index ou Indice d'étendue et de sévérité du

psoriasis) et une réponse sPGA 0 (« blanchi ») ou « 1 » (« minimal ») à la 12^{ème} semaine par rapport au placebo. Le score PASI médian était compris entre 17,4 et 18,3 ; 48,3 % à 51,2 % des patients présentaient un score sPGA initial de sévère ou très sévère et un score de prurit moyen compris entre 6,3 et 7,1 sur l'échelle d'évaluation numérique des démangeaisons (itch NRS [Numeric Rating Scale]).

Réponse clinique au bout de 12 semaines

1 296 patients ont été randomisés (1:1:1) dans l'étude UNCOVER-1 pour recevoir le placebo ou l'ixékizumab (80 mg toutes les deux ou quatre semaines [1x/2 sem. ou 1x/4 sem.] après une dose initiale de 160 mg) pendant 12 semaines.

Tableau 2. Résultats d'efficacité à la semaine 12 dans l'étude UNCOVER-1

Critères d'évaluation	Nombre de patients (%)			Différence du taux de réponse <i>versus</i> placebo (IC 95 %)	
	Placebo (N = 431)	Ixékizumab 80 mg 1x/4 sem. (N = 432)	Ixékizumab 80 mg 1x/2 sem. (N = 433)	Ixékizumab 80 mg 1x/4 sem.	Ixékizumab 80 mg 1x/2 sem.
sPGA de 0 (blanchi) ou de 1 (minimal)	14 (3,2)	330 (76,4) ^a	354 (81,8) ^a	73,1 (68,8 ; 77,5)	78,5 (74,5 ; 82,5)
sPGA de 0 (blanchi)	0	149 (34,5) ^a	160 (37,0) ^a	34,5 (30,0 ; 39,0)	37,0 (32,4 ; 41,5)
PASI 75	17 (3,9)	357 (82,6) ^a	386 (89,1) ^a	78,7 (74,7 ; 82,7)	85,2 (81,7 ; 88,7)
PASI 90	2 (0,5)	279 (64,6) ^a	307 (70,9) ^a	64,1 (59,6 ; 68,7)	70,4 (66,1 ; 74,8)
PASI 100	0	145 (33,6) ^a	153 (35,3) ^a	33,6 (29,1 ; 38,0)	35,3 (30,8 ; 39,8)
Diminution du score Itch NRS $\geq 4^b$	58 (15,5)	305 (80,5) ^a	336 (85,9) ^a	65,0 (59,5 ; 70,4)	70,4 (65,4 ; 75,5)

Abréviations : N = nombre de patients dans la population en intention de traiter

Note : les patients ayant des données manquantes ont été comptés comme non-répondeurs

^a $p < 0,001$ *versus* placebo

^b *Patients avec itch NRS ≥ 4 à l'initial : placebo N = 374, ixékizumab 80 mg 1x/4 sem. N = 379, ixékizumab 80 mg 1x/2 sem. N = 391*

1 224 patients ont été randomisés (1:2:2:2) dans l'étude UNCOVER-2 pour recevoir le placebo ou l'ixékizumab (80 mg toutes les deux ou quatre semaines [1x/2 sem. ou 1x/4 sem.] après une dose initiale de 160 mg) ou de l'étanercept 50 mg deux fois par semaine pendant 12 semaines.

Tableau 3. Résultats d'efficacité à la semaine 12 dans l'étude UNCOVER-2

Critères d'évaluation	Nombre de patients (%)				Différence du taux de réponse versus placebo (IC 95 %)	
	Placebo (N = 168)	Ixékizumab 80 mg 1x/4 sem. (N = 347)	Ixékizumab 80 mg 1x/2 sem. (N = 351)	Etanercept 50 mg deux fois par semaine (N = 358)	Ixékizumab 80 mg 1x/4 sem.	Ixékizumab 80 mg 1x/2 sem.
sPGA de 0 (blanchi) ou de 1 (minimal)	4 (2,4)	253 (72,9) ^{a,b}	292 (83,2) ^{a,b}	129 (36,0) ^a	70,5 (65,3 ; 75,7)	80,8 (76,3 ; 85,4)
sPGA de 0 (blanchi)	1 (0,6)	112 (32,3) ^{a,b}	147 (41,9) ^{a,b}	21 (5,9) ^c	31,7 (26,6 ; 36,7)	41,3 (36,0 ; 46,6)
PASI 75	4 (2,4)	269 (77,5) ^{a,b}	315 (89,7) ^{a,b}	149 (41,6) ^a	75,1 (70,2 ; 80,1)	87,4 (83,4 ; 91,3)
PASI 90	1 (0,6)	207 (59,7) ^{a,b}	248 (70,7) ^{a,b}	67 (18,7) ^a	59,1 (53,8 ; 64,4)	70,1 (65,2 ; 75,0)
PASI 100	1 (0,6)	107 (30,8) ^{a,b}	142 (40,5) ^{a,b}	19 (5,3) ^c	30,2 (25,2 ; 35,2)	39,9 (34,6 ; 45,1)
Diminution du score itch NRS ≥ 4 ^d	19 (14,1)	225 (76,8) ^{a,b}	258 (85,1) ^{a,b}	177 (57,8) ^a	62,7 (55,1 ; 70,3)	71,1 (64,0 ; 78,2)

Abréviations : N = nombre de patients dans la population en intention de traiter

Note : les patients ayant des données manquantes ont été comptés comme non-répondeurs

^a $p < 0,001$ versus placebo ; ^b $p < 0,001$ versus étanercept ;

^c $p < 0,01$ versus placebo

^d Patients avec itch NRS ≥ 4 à l'initial : placebo N = 135, ixékizumab 80 mg 1x/4 sem. N = 293, ixékizumab 80 mg 1x/2 sem. N = 303, étanercept N = 306

1 346 patients ont été randomisés (1:2:2:2) dans l'étude UNCOVER-3 pour recevoir le placebo ou l'ixékizumab (80 mg toutes les deux ou quatre semaines [1x/2 sem. ou 1x/4 sem.] après une dose initiale de 160 mg) ou de l'étanercept 50 mg deux fois par semaine pendant 12 semaines.

Tableau 4. Résultats d'efficacité à la semaine 12 dans l'étude UNCOVER-3

Critères d'évaluation	Nombre de patients (%)				Différence du taux de réponse <i>versus</i> placebo (IC 95 %)	
	Placebo (N = 193)	Ixékizumab 80 mg 1x/4 sem. (N = 386)	Ixékizumab 80 mg 1x/2 sem. (N = 385)	Etanercept 50 mg deux fois par semaine (N = 382)	Ixékizumab 80 mg 1x/4 sem.	Ixékizumab 80 mg 1x/2 sem.
sPGA de 0 (blanchi) ou de 1 (minimal)	13 (6,7)	291 (75,4) ^{a,b}	310 (80,5) ^{a,b}	159 (41,6) ^a	68,7 (63,1 ; 74,2)	73,8 (68,5 ; 79,1)
sPGA de 0 (blanchi)	0	139 (36,0) ^{a,b}	155 (40,3) ^{a,b}	33 (8,6) ^a	36,0 (31,2 ; 40,8)	40,3 (35,4 ; 45,2)
PASI 75	14 (7,3)	325 (84,2) ^{a,b}	336 (87,3) ^{a,b}	204 (53,4) ^a	76,9 (71,8 ; 82,1)	80,0 (75,1 ; 85,0)
PASI 90	6 (3,1)	252 (65,3) ^{a,b}	262 (68,1) ^{a,b}	98 (25,7) ^a	62,2 (56,8 ; 67,5)	64,9 (59,7 ; 70,2)
PASI 100	0	135 (35,0) ^{a,b}	145 (37,7) ^{a,b}	28 (7,3) ^a	35 (30,2 ; 39,7)	37,7 (32,8 ; 42,5)
Diminution du score itch NRS $\geq 4^c$	33 (20,9)	250 (79,9) ^{a,b}	264 (82,5) ^{a,b}	200 (64,1) ^a	59,0 (51,2 ; 66,7)	61,6 (54,0 ; 69,2)

Abréviations : N = nombre de patients dans la population en intention de traiter

Note : les patients ayant des données manquantes ont été comptés comme non-répondeurs

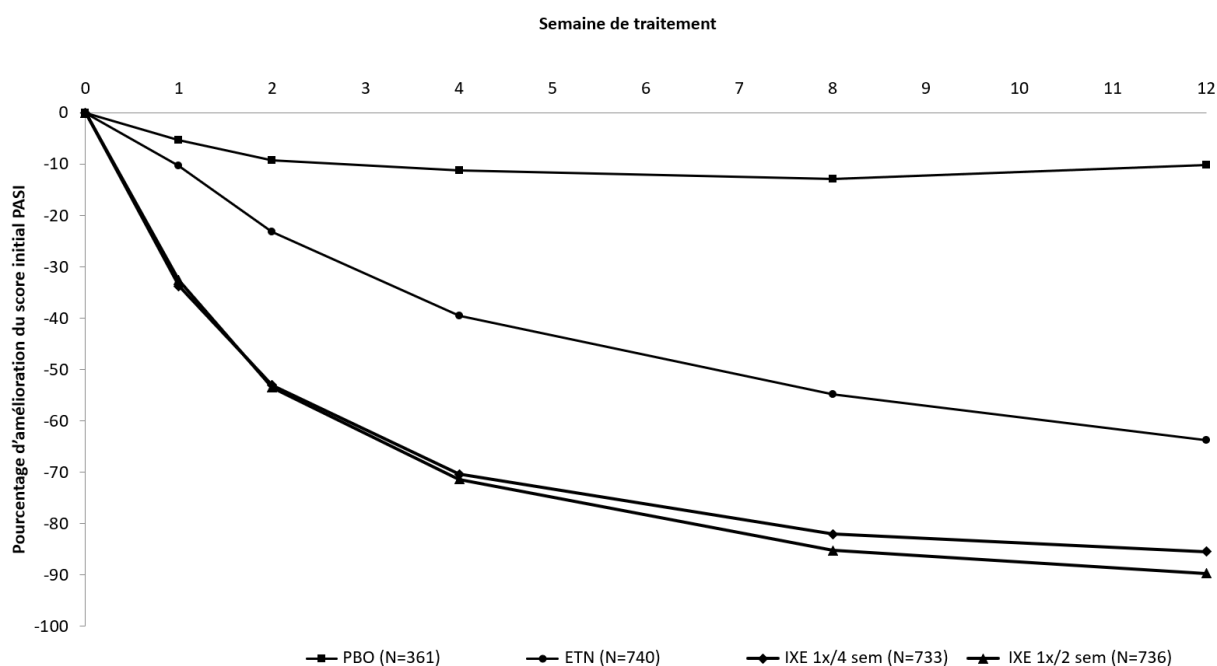
^a $p < 0,001$ *versus* placebo

^b $p < 0,001$ *versus* étanercept

^c *Patients avec itch NRS ≥ 4 à l'initial : placebo N = 158, ixékizumab 80 mg 1x/4 sem. N = 313, ixékizumab 80 mg 1x/2 sem. N = 320, étanercept N = 312*

L'ixékizumab a été associé à une efficacité précoce avec une diminution supérieure à 50 % du score PASI moyen à la semaine 2 (Figure 1). Le pourcentage de patients ayant atteint une réponse PASI 75 a été significativement plus élevé dans le groupe ixékizumab que dans les groupes placebo et étanercept dès la semaine 1. Environ 25 % des patients traités par l'ixékizumab ont obtenu un score PASI inférieur à 5 à la semaine 2, plus de 55 % ont obtenu un score PASI inférieur à 5 à la semaine 4 et jusqu'à 85 % à la semaine 12 (contre respectivement 3 %, 14 % et 50 % dans le groupe étanercept). Une amélioration significative de l'intensité des démangeaisons a été observée à la semaine 1 chez les patients traités par l'ixékizumab.

Figure 1. Score PASI, amélioration en pourcentage à chaque visite suivant la visite initiale (mBOCF) dans la population en intention de traiter pendant la phase d'induction - UNCOVER-2 et UNCOVER-3



L'efficacité et la sécurité de l'ixékizumab ont été démontrées quels que soient l'âge, le sexe, l'origine ethnique, le poids corporel, le score de gravité PASI initial, la localisation des plaques, indépendamment de la présence d'un rhumatisme psoriasique concomitant et de la prise d'un traitement antérieur biologique. L'ixékizumab s'est montré efficace chez les patients naïfs de tout traitement systémique, naïfs de tout traitement biologique, exposés à des traitements biologiques/anti-TNF et en échec aux traitements biologiques/anti-TNF.

Chez les patients identifiés comme non-répondeurs à l'étanercept selon le score sPGA de 0 ou 1 à la semaine 12 dans l'étude UNCOVER-2 (N = 200) puis traités par l'ixékizumab 80 mg 1x/4 sem. après une période de sevrage thérapeutique de 4 semaines, 73 % et 83,5 % ont obtenu un score sPGA de 0 ou 1 et un PASI 75, respectivement après 12 semaines de traitement par l'ixékizumab.

Dans les 2 études cliniques comprenant un comparateur actif (UNCOVER-2 et UNCOVER-3), le taux d'événements indésirables graves a été de 1,9 % pour les groupes étanercept et ixékizumab et le taux d'arrêt pour cause d'événement indésirable a été de 1,2 % dans le groupe étanercept et de 2,0 % dans le groupe ixékizumab. Le taux d'infections a été de 21,5 % dans le groupe étanercept et de 26,0 % dans le groupe ixékizumab, avec 0,4 % d'événements graves dans le groupe étanercept et 0,5 % dans le groupe ixékizumab.

Maintien de la réponse à la semaine 60 et jusqu'à 5 ans

Les patients initialement randomisés dans le groupe ixékizumab et considérés comme répondeurs à la semaine 12 (c'est-à-dire, score sPGA de 0 ou 1) dans les études UNCOVER-1 et UNCOVER-2 ont été re-randomisés pour 48 semaines supplémentaires de traitement par placebo ou par ixékizumab (80 mg toutes les quatre ou douze semaines ([1x/4 sem. ou 1x/12 sem.])).

Pour les patients répondeurs ayant un score sPGA de 0 ou 1 à la semaine 12 re-randomisés dans le groupe d'arrêt de traitement (c'est-à-dire placebo), le délai moyen de rechute (sPGA \geq 3) a été de 164 jours en regroupant les études UNCOVER-1 et UNCOVER-2. Parmi ces patients, 71,5 % ont de nouveau obtenu un score sPGA de 0 ou 1 dans les 12 semaines suivant la reprise du traitement par l'ixékizumab 80 mg 1x/4 sem.

Tableau 5. Maintien de la réponse et de l'efficacité au bout de 60 semaines (études UNCOVER-1 et UNCOVER-2)

Critères d'évaluation	Nombre de patients (%)				Différence de taux de réponse <i>versus</i> placebo (IC 95 %)	
	80 mg 1x/4 sem. (induction) / Placebo (entretien) (N = 191)	80 mg 1x/2 sem. (induction) / Placebo (entretien) (N = 211)	80 mg 1x/4 sem. (induction) / 80 mg 1x/4 sem. (entretien) (N = 195)	80 mg 1x/2 sem. (induction) / 80 mg 1x/4 sem. (entretien) (N = 221)	80 mg 1x/4 sem. (induction) / 80 mg 1x/4 sem. (entretien)	80 mg 1x/2 sem. (induction) / 80 mg 1x/4 sem. (entretien)
Score sPGA de 0 (blanchi) ou de 1 (minimal) conservé	12 (6,3)	16 (7,6)	134 (68,7) ^a	173 (78,3) ^a	62,4 (55,1 ; 69,8)	70,7 (64,2 ; 77,2)
Score sPGA de 0 (blanchi) conservé ou atteint	3 (1,6)	6 (2,8)	96 (49,2) ^a	130 (58,8) ^a	47,7 (40,4 ; 54,9)	56,0 (49,1 ; 62,8)
PASI 75 conservé ou atteint	15 (7,9)	19 (9,0)	145 (74,4) ^a	184 (83,3) ^a	66,5 (59,3 ; 73,7)	74,3 (68,0 ; 80,5)
PASI 90 conservé ou atteint	9 (4,7)	10 (4,7)	130 (66,7) ^a	169 (76,5) ^a	62,0 (54,7 ; 69,2)	71,7 (65,4 ; 78,0)
PASI 100 conservé ou atteint	3 (1,6)	6 (2,8)	97 (49,7) ^a	127 (57,5) ^a	48,2 (40,9 ; 55,4)	54,6 (47,7 ; 61,5)

Abréviations : N = nombre de patients dans la population analysée

Note : les patients ayant des données manquantes ont été comptés comme non-répondeurs

^a *p < 0,001 versus placebo*

L'ixékizumab a permis de maintenir la réponse chez les patients naïfs de traitement systémique, naïfs de traitement biologique, exposés à des traitements biologiques/anti-TNF et en échec aux traitements biologiques/anti-TNF.

Des améliorations significatives ont été observées entre l'inclusion et la semaine 12 *versus* placebo et étanercept pour le psoriasis unguéal (mesurées par le Nail Psoriasis Severity Index [NAPSI ou Indice de Gravité du Psoriasis Unguéal]), pour le psoriasis du cuir chevelu (mesurées par le Psoriasis Scalp Severity Index [PSSI ou Indice de Gravité du Psoriasis du Cuir Chevelu]) et pour le psoriasis palmoplantaire (mesurées par le Palmoplantar Psoriasis Severity Index [PPASI ou Indice de Gravité du Psoriasis Palmoplantaire]) et persistaient à la semaine 60 chez les patients traités par l'ixékizumab qui étaient répondeurs selon le score sPGA de 0 ou 1 à la semaine 12.

Sur 591 patients ayant été traités par l'ixékizumab une fois toutes les 2 semaines pendant la période d'induction, puis une fois toutes les 4 semaines par la suite dans les études cliniques UNCOVER-1, UNCOVER-2 et UNCOVER-3, 427 ont achevé 5 ans de traitement par l'ixékizumab. Parmi ces patients, 101 ont eu besoin d'une augmentation de la dose. Parmi les 427 patients ayant terminé l'évaluation à la semaine 264, 295 (69 %), 289 (68 %) et 205 (48 %) ont respectivement atteint une réponse sPGA de 0 ou 1, une réponse PASI 90 et une réponse PASI 100 à la semaine 264. Les scores DLQI ont été collectés après la période d'induction dans UNCOVER-1 et UNCOVER-2, 113 patients (66 %) ont obtenu une réponse DLQI de 0 ou 1.

Qualité de vie/résultats rapportés par les patients

A la semaine 12 et dans toutes les études, l'ixékizumab a été associé à une amélioration statistiquement significative de la qualité de vie liée à la santé, évaluée par la diminution moyenne à partir du stade initial dans les catégories de l'indice DLQI (Dermatology Quality of Life Index ou Indice Dermatologique de Qualité de Vie) (de -10,2 à -11,1 avec ixékizumab 80 mg 1x/2 sem., de -9,4 à -10,7 avec ixékizumab 80 mg 1x/4 sem., de -7,7 à -8,0 avec étanercept et de -1,0 à -2,0 avec le placebo). Une proportion significativement plus importante de patients traités par l'ixékizumab a atteint un DLQI de 0 ou 1. A travers les études, une proportion significativement plus importante de patients traités par l'ixékizumab a atteint une diminution de ce score ≥ 4 points à la semaine 12 (84,6 % pour l'ixékizumab 1x/2 sem., 79,2 % pour l'ixékizumab 1x/4 sem. et 16,5 % pour le placebo) et ce bénéfice s'est maintenu dans le temps jusqu'à la semaine 60 chez les patients traités par l'ixékizumab qui étaient répondeurs selon le score sPGA de 0 ou 1 à la semaine 12. Il n'a pas été mis en évidence une détérioration de la dépression jusqu'à 60 semaines de traitement par l'ixékizumab évaluée par le score du Quick Inventory of Depressive Symptomatology Self Report (Auto-évaluation par l'inventaire de symptomatologie dépressive).

Etudes post-commercialisation, de comparaison directe

IXORA-S : Dans une étude en double-aveugle, l'ixékizumab a été supérieur à l'ustékinumab sur l'objectif principal de l'étude de réponse PASI 90 à la semaine 12 (tableau 6). La réponse PASI 75 était supérieure dès la semaine 2 ($p < 0,001$) et les réponses PASI 90 et PASI 100 dès la semaine 4 ($p < 0,001$). La supériorité de l'ixékizumab sur l'ustékinumab a également été démontrée dans les sous-groupes stratifiés par poids.

Tableau 6. PASI -Taux de réponse issus de l'étude comparative évaluant l'ixékizumab versus l'ustékinumab

	semaine 12		semaine 24		semaine 52	
	Ixékizumab*	Ustékinumab**	Ixékizumab*	Ustékinumab**	Ixékizumab*	Ustékinumab**
Patients (n)	136	166	136	166	136	166
PASI 75, n (%)	120 (88,2 %)	114 (68,7 %)	124 (91,2 %)	136 (81,9 %)	120 (88,2 %)	126 (75,9 %)
PASI 90, n (%)	99 (72,8 %)§	70 (42,2 %)	113 (83,1 %)	98 (59,0 %)	104 (76,5 %)	98 (59,0 %)
PASI 100, n (%)	49 (36,0 %)	24 (14,5 %)	67 (49,3 %)	39 (23,5 %)	71 (52,2 %)	59 (35,5 %)

* Dose de 160 mg d'ixékizumab administrée en dose de charge suivie de 80 mg aux semaines 2, 4, 6, 8, 10 et 12, et 80 mg 1x/4 sem. par la suite

** Posologie en fonction du poids : les patients traités par ustékinumab ont eu une dose de 45 mg ou 90 mg aux semaines 0 et 4, puis toutes les 12 semaines jusqu'à la semaine 52 (dose en fonction du poids conformément à la posologie approuvée)

§ $p < 0,001$ versus ustékinumab (valeur de p mentionnée uniquement pour le critère principal)

IXORA-R : L'efficacité et la sécurité de l'ixékizumab ont également été étudiées dans une étude clinique sur 24 semaines, randomisée, en double aveugle, en groupes parallèles, comparant l'ixékizumab au guselkumab. L'ixékizumab a été supérieur dès la semaine 4 dans l'obtention d'un blanchiment cutané complet, ainsi que sur le critère principal de l'étude (PASI 100 à la semaine 12), et a été non-inférieur sur le PASI 100 à la semaine 24 (tableau 7).

Tableau 7. Résultats d'efficacité de l'étude comparative évaluant l'ixékizumab versus le guselkumab, Population en Intention de Traiter^a

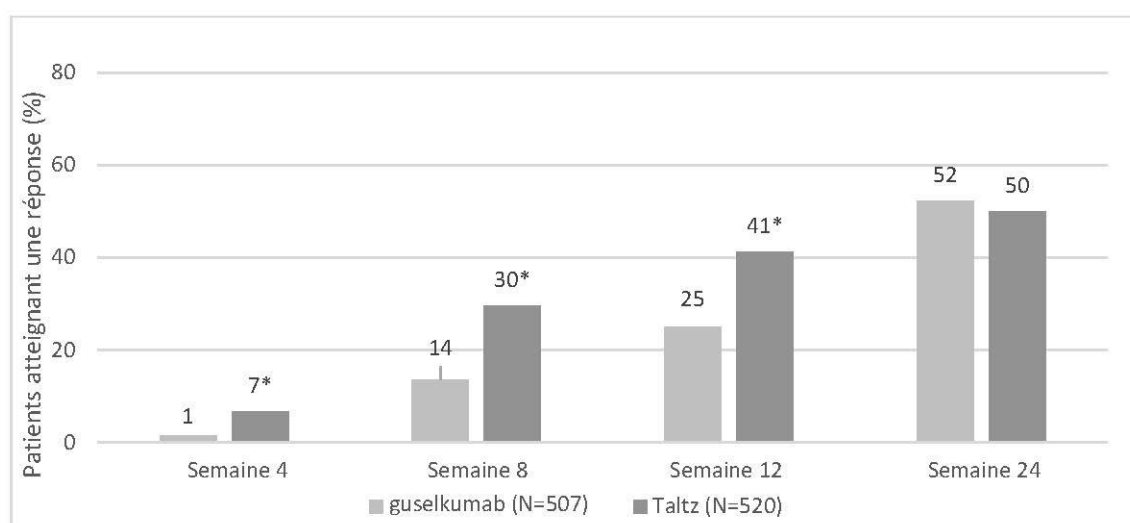
Critère	Temps d'évaluation	Guselkumab (N=507) réponse, n (%)	Ixékizumab (N=520) réponse, n (%)	Différence (IXE - GUS), % (IC)	Valeur de p
Objectif principal					
PASI 100	Semaine 12	126 (24,9)	215 (41,3)	16,5 (10,8 ; 22,2)	< 0,001
Objectifs secondaires majeurs					
PASI 75	Semaine 2	26 (5,1)	119 (22,9)	17,8 (13,7 ; 21,8)	< 0,001
PASI 90	Semaine 4	40 (7,9)	109 (21,0)	13,1 (8,9 ; 17,3)	< 0,001

Critère	Temps d'évaluation	Guselkumab (N=507) réponse, n (%)	Ixékizumab (N=520) réponse, n (%)	Différence (IXE - GUS), % (IC)	Valeur de p
PASI 100	Semaine 4	7 (1,4)	35 (6,7)	5,4 (3,0 ; 7,7)	< 0,001
PASI 90	Semaine 8	182 (35,9)	304 (58,5)	22,6 (16,6 ; 28,5)	< 0,001
sPGA (0)	Semaine 12	128 (25,2)	218 (41,9)	16,7 (11,0 ; 22,4)	< 0,001
PASI 50	Semaine 1	47 (9,3)	143 (27,5)	18,2 (13,6 ; 22,8)	< 0,001
PASI 100	Semaine 8	69 (13,6)	154 (29,6)	16,0 (11,1 ; 20,9)	< 0,001
PASI 100	Semaine 24	265 (52,3)	260 (50,0)	-2,3 (-8,4 ; 3,8)	0,414

Abbréviations: IC = intervalle de confiance ; GUS = guselkumab; IXE = ixékizumab; N = nombre de patients dans la population analysée ; n = nombre de patients dans la catégorie concernée ; PASI = Psoriasis Area Severity Index ou indice d'étendue et de sévérité du psoriasis ; sPGA = static Physician Global Assessment ou évaluation globale du médecin.

^a Les critères d'évaluation ont été ajustés dans cet ordre

Figure 2 : PASI 100 aux semaines 4, 8, 12 et 24, NRI



*p < 0,001 versus guselkumab aux semaines 4, 8 et 12

NRI = Non-Responder Imputation ou imputation d'absence de réponse

Efficacité dans le psoriasis génital

Une étude randomisée en double-aveugle, contrôlée *versus* placebo (IXORA-Q) a été conduite chez 149 adultes (24 % de femmes) présentant un psoriasis génital modéré à sévère (score du sPGA-Génital ≥ 3), avec une atteinte d'au moins 1 % de la surface corporelle (SC) (60,4 % avaient une SC ≥ 10 %) et un antécédent d'échec ou d'intolérance à au moins un traitement topique pour un psoriasis génital. Les patients présentaient un psoriasis en plaques au moins modéré (défini par un score sPGA ≥ 3 et candidats à une photothérapie et/ou à un traitement systémique) depuis au moins 6 mois.

Les patients randomisés dans le groupe ixékizumab ont reçu une dose initiale de 160 mg suivie de 80 mg toutes les 2 semaines pendant 12 semaines. Le critère principal était la proportion de patients ayant atteint une réponse du sPGA-Génital de 0 (« blanchi ») ou 1 (« minimal ») (sPGA-Génital de 0 ou 1). A la semaine 12, il y a eu significativement plus de patients dans le groupe ixékizumab comparé au groupe placebo qui ont atteint un sPGA-Génital de 0 ou 1 et un sPGA de 0 ou 1 indépendamment de la surface corporelle à l'inclusion (réponse sPGA-Génital de « 0 » ou « 1 » chez les patients présentant à l'inclusion respectivement une SC comprise entre 1 % - <10 %, et une SC ≥ 10 % était respectivement dans le groupe ixékizumab de 71 % et 75 % et dans le groupe placebo de 0 % et 13 %). Une proportion significativement plus élevée de patients traités par l'ixékizumab a obtenu une réduction dans les données rapportées par le patient de la sévérité de la douleur génitale, des démangeaisons génitales, de l'impact du psoriasis génital sur l'activité sexuelle et du score de l'indice dermatologique de qualité de vie ou Dermatology Quality of Life Index (DLQI).

Tableau 8. Résultats d'efficacité à la semaine 12 chez les adultes ayant un psoriasis génital dans l'étude IXORA-Q ; NRI^a

Critères	Ixékizumab	Placebo	Différence par rapport au placebo (IC à 95 %)
Nombre de patients randomisés (N)	N=75	N=74	
sPGA-Génital de « 0 » ou « 1 »	73 %	8 %	65 % (53 % ; 77 %)
sPGA de « 0 » ou « 1 »	73 %	3 %	71 % (60 % ; 81 %)
DLQI de 0 ou 1 ^b	45 %	3 %	43 % (31 % ; 55 %)
N ayant un score GPSS NRS d'évaluation des démangeaisons ≥ 3 à l'inclusion	N=62	N=60	
GPSS de démangeaisons génitales (≥ 3 points d'amélioration)	60 %	8 %	51 % (37 % ; 65 %)
N ayant un score pour la rubrique 2 du SFQ ≥ 2 à l'inclusion	N=37	N=42	
Score pour la rubrique 2 du SFQ de « 0 » (jamais limité) ou « 1 » (rarement limité)	78 %	21 %	57 % (39 % ; 75 %)

^a Abréviations : NRI = Non-Responder Imputation ou imputation d'absence de réponse ; sPGA = static Physician Global Assessment ou Evaluation Globale du Médecin ; GPSS = Genital Psoriasis Symptom Scale ou échelle d'évaluation des symptômes pour le psoriasis génital ; SFQ = Sexual Frequency Questionnaire ou questionnaire sur la fréquence sexuelle ; DLQI = Dermatology Quality of Life Index ou indice dermatologique de qualité de vie ; ^b Un score total DLQI de 0 ou 1 indique que l'état de la peau du patient n'a aucun effet sur sa vie. Une réponse sPGA de « 0 » ou « 1 » est équivalente à « blanchi » ou « minimal » ; NRS = Numeric Rating Scale ou échelle numérique d'évaluation

Psoriasis en plaques chez l'enfant et l'adolescent

Une étude clinique multicentrique, randomisée, en double-aveugle, contrôlée *versus* placebo (IXORA-Peds) a inclus 201 enfants âgés de 6 ans à moins de 18 ans, atteints de psoriasis en plaques modéré à sévère (défini par un score sPGA ≥ 3 avec une atteinte ≥ 10 % de la surface corporelle et un score PASI ≥ 12) qui étaient candidats à la photothérapie ou à un traitement systémique, ou qui étaient insuffisamment contrôlés par un traitement topique.

Les patients ont été randomisés pour recevoir le placebo (n = 56), l'étanercept (n = 30) ou l'ixékizumab (n = 115) avec une posologie stratifiée en fonction du poids :

- < 25 kg : 40 mg à la semaine 0 suivie de 20 mg 1x/4 sem. (n = 4)
- 25 kg à 50 kg : 80 mg à la semaine 0 suivie de 40 mg 1x/4 sem. (n = 50)
- > 50 kg : 160 mg à la semaine 0 suivie de 80 mg 1x/4 sem. (n = 147)

Les patients randomisés sous étanercept (patients atteints de psoriasis sévère) ont reçu une dose de 0,8 mg/kg, sans excéder 50 mg par administration, chaque semaine de la semaine 0 à la semaine 11.

La réponse au traitement a été évaluée après 12 semaines et définie par la proportion de patients ayant atteint le co-critère principal, par un score sPGA de « 0 » (blanchi) ou « 1 » (presque blanchi) avec une amélioration d'au moins 2 points par rapport au score à l'inclusion, ainsi que par la proportion de patients ayant atteint une réduction du score PASI d'au moins 75 % (PASI 75) par rapport au score à l'inclusion.

Les autres résultats évalués à la semaine 12 comprenaient la proportion de patients ayant atteint un score PASI 90, PASI 100, sPGA de « 0 » et une amélioration de la sévérité des démangeaisons, mesurée par une réduction d'au moins 4 points sur une échelle d'évaluation numérique des démangeaisons de 11 points (itch NRS).

Les patients avaient un score PASI médian de 17 à l'inclusion, les scores allant de 12 à 49. Le score sPGA à l'inclusion était sévère ou très sévère dans 49 % des cas. Sur l'ensemble des patients, 22 % avaient préalablement été traités par photothérapie et 32 % avaient préalablement reçu un traitement systémique conventionnel pour le traitement du psoriasis. 25 % des patients (n = 43) avaient moins de 12 ans (14 % des patients [n = 24] avaient entre 6 et 9 ans et 11 % des patients [n = 19] avaient entre 10 et 11 ans) ; 75 % (n = 128) avaient 12 ans ou plus.

Les données de réponse clinique sont présentées dans le Tableau 9.

Tableau 9. Résultats d'efficacité chez les enfants et les adolescents avec un psoriasis en plaques, NRI

Critères d'évaluation	Ixékizumab ^a (N=115) n (%)	Placebo (N=56) n (%)	Différence vs placebo (IC 95%)	Etanercept ^b (N=30) n (%)	Différence vs étanercept (IC 95%) ^b
sPGA « 0 » (blanchi) ou « 1 » (presque blanchi) ^c					
semaine 4	55 (48)	4 (7)	40,7 (29,3 ; 52,0) ^f	0(0)	36,8 (21,5 ; 52,2)
semaine 12 ^c	93 (81)	6 (11)	70,2 (59,3 ; 81,0) ^f	16 (53)	23,0 (0,6 ; 45,4)
sPGA « 0 » (blanchi) ^d	60 (52)	1 (2)	50,4 (40,6 ; 60,2) ^f	5 (17)	46,5 (26,2 ; 66,8)
PASI 75					
semaine 4	62 (54)	5 (9)	45,0 (33,2 ; 56,8) ^f	3 (10)	34,7 (15,6 ; 53,8)
semaine 12 ^c	102 (89)	14 (25)	63,7 (51,0 ; 76,4) ^f	19 (63)	20,9 (0,1 ; 41,7)
PASI 90 ^d	90 (78)	3 (5)	72,9 (63,3 ; 82,5) ^f	12 (40)	36,3 (14,2 ; 58,5)
PASI 100 ^d	57 (50)	1 (2)	47,8 (38,0 ; 57,6) ^f	5 (17)	43,9 (23,4 ; 64,3)
Score Itch NRS (amélioration ≥ 4 points) ^{d, e}	59 (71)	8 (20)	51,1 (35,3 ; 66,9) ^f	Non évalué	---

Abréviations : N = Nombre de patients dans la population en intention de traiter ; NRI = Non-Responder Imputation ou imputation d'absence de réponse.

^a À la semaine 0, les patients ont reçu une dose de 160 mg, 80 mg, ou de 40 mg d'ixékizumab, suivie de 80 mg, 40 mg, ou 20 mg toutes les 4 semaines, selon la catégorie de poids, pendant 12 semaines.

^b Des comparaisons avec l'etanercept ont été effectuées dans la sous-population de patients hors des États-Unis et du Canada atteints de psoriasis en plaques sévère (N pour ixékizumab = 38).

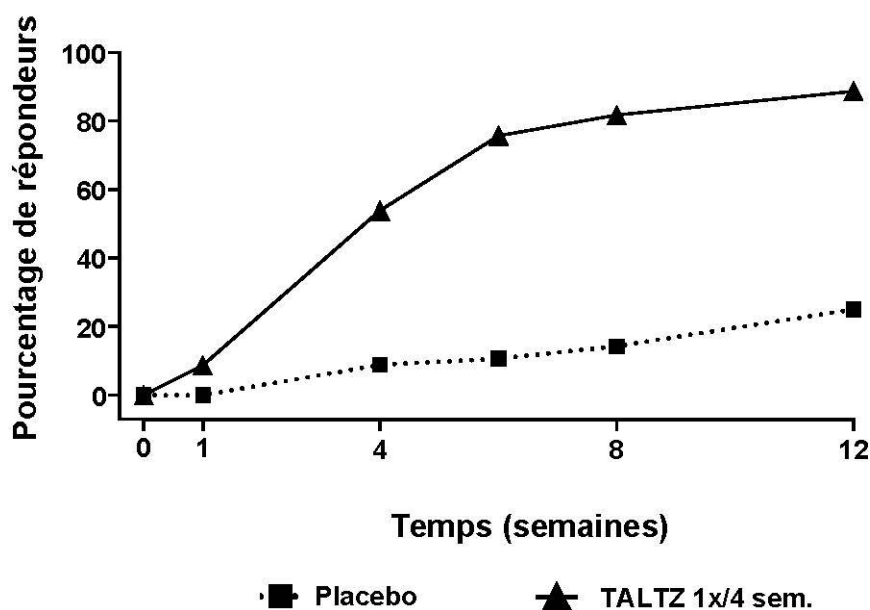
^c Co-critères d'évaluation principaux.

^d Résultats à la semaine 12.

^e Score Itch NRS (amélioration ≥ 4) chez les patients ayant un score Itch NRS ≥ 4 à l'inclusion. Le nombre de patients en ITT avec un score Itch NRS ≥ 4 à l'inclusion est le suivant : ixékizumab, n = 83 ; PBO, n = 40.

^f p < 0,001

Figure 3. Pourcentage de patients ayant atteint une réponse PASI 75 dans le psoriasis en plaques pédiatrique jusqu'à la semaine 12



Les patients du groupe ixékizumab ont présenté des améliorations cliniquement significatives des réponses CDLQI/DLQI (0,1) à la semaine 12 (NRI) comparativement à ceux du groupe placebo. La différence entre les groupes de traitement était observée dès la semaine 4.

Des améliorations plus importantes ont été observées entre l'inclusion et la semaine 12, par rapport au placebo, pour le psoriasis unguéal (mesuré par l'Indice de sévérité du psoriasis unguéal [Nail Psoriasis Severity Index ou NAPSI = 0 : 18 % (6/34) avec l'ixékizumab, 0 % (0/12) avec le placebo]), du psoriasis du cuir chevelu (mesuré par l'Indice de sévérité du psoriasis du cuir chevelu [Psoriasis Scalp Severity Index ou PSSI = 0 : 69 % (70/102) avec l'ixékizumab, 16 % (8/50) avec le placebo]), et du psoriasis palmoplantaire (mesuré par l'Indice de sévérité du psoriasis palmoplantaire [Psoriasis Palmoplantar Severity Index ou PPASI 75 : 53 % (9/17) avec l'ixékizumab, 11 % (1/9) avec le placebo]).

Rhumatisme psoriasique

L'ixékizumab a été évalué dans deux études de phase III randomisées, en double-aveugle, contrôlées *versus* placebo chez 780 patients atteints de rhumatisme psoriasique actif (au moins 3 articulations gonflées et au moins 3 articulations douloureuses). Les patients avaient un diagnostic de rhumatisme psoriasique (selon les critères de classification du rhumatisme psoriasique CASPAR (Classification Criteria for Psoriatic Arthritis)) depuis une médiane de 5,33 ans et présentaient des lésions cutanées de psoriasis en plaques en cours (94,0 %) ou des antécédents documentés de psoriasis en plaques, dont 12,1 % des patients atteints de psoriasis en plaques modéré à sévère à l'inclusion. Plus de 58,9 % et de 22,3 % des patients atteints de rhumatisme psoriasique avaient respectivement des enthésites et des dactylites à l'inclusion. Le critère principal d'évaluation dans les deux études était le taux de réponse ACR20 (American College of Rheumatology) à la semaine 24, suivi d'une période d'extension à long terme de la semaine 24 à la semaine 156 (3 ans).

Dans l'étude 1 dans le rhumatisme psoriasique (SPIRIT-P1), des patients atteints de rhumatisme psoriasique actif naïfs de traitement biologique ont été randomisés pour recevoir le placebo, l'adalimumab 40 mg toutes les 2 semaines (bras de référence active), l'ixékizumab 80 mg toutes les 2 semaines (1x/2 sem.), ou 80 mg toutes les 4 semaines (1x/4 sem.). Pour les deux schémas posologiques de l'ixékizumab, la dose initiale était de 160 mg. Dans cette étude, 85,3 % des patients avaient déjà été traités par au moins un traitement de fond conventionnel (cDMARDs). 53 % des patients étaient traités de façon concomitante par MTX à une dose hebdomadaire moyenne de 15,8 mg. 67 % des patients qui étaient traités de façon concomitante par MTX recevaient une dose

supérieure ou égale à 15 mg. Les patients ayant eu une réponse inadéquate à la semaine 16 ont reçu un traitement de secours (modification du traitement de fond). Les patients traités par l'ixékizumab 1x/2 sem. ou 1x/4 sem. ont conservé la dose initiale de l'ixékizumab. Les patients recevant adalimumab ou le placebo ont été re-randomisés selon un rapport 1:1 pour recevoir l'ixékizumab 1x/2 sem. ou 1x/4 sem. à la semaine 16 ou 24 en fonction du statut de répondeur. 243 patients ont terminé la période d'extension à long terme de 3 ans sous ixékizumab.

L'étude 2 dans le rhumatisme psoriasique (SPIRIT-P2) a inclus des patients ayant déjà été traités par un anti-TNF et ayant arrêté ce traitement en raison d'un manque d'efficacité ou d'une intolérance (patients anti-TNF-IR). Les patients ont été randomisés pour recevoir le placebo, l'ixékizumab 80 mg toutes les 2 semaines (1x/2 sem.), ou 80 mg toutes les 4 semaines (1x/4 sem.). Pour les deux schémas posologiques de l'ixékizumab, la dose initiale était de 160 mg. 56 % et 35 % des patients ne répondaient pas de façon adéquate à respectivement 1 anti-TNF ou à 2 anti-TNF. L'étude SPIRIT-P2 a évalué 363 patients, parmi lesquels 41 % recevaient un traitement concomitant par MTX à une dose hebdomadaire moyenne de 16,1 mg. 73,2 % des patients traités de façon concomitante par MTX avaient une dose supérieure ou égale à 15 mg. Les patients ayant eu une réponse inadéquate à la semaine 16 ont reçu un traitement de secours (modification du traitement de fond). Les patients traités par l'ixékizumab 1x/2 sem. ou 1x/4 sem. ont conservé la dose initiale de l'ixékizumab. Les patients recevant le placebo ont été re-randomisés selon un rapport 1:1 pour recevoir l'ixékizumab 1x/2 sem. ou 1x/4 sem. à la semaine 16 ou 24 en fonction du statut de répondeur. 168 patients ont terminé la période d'extension à long terme de 3 ans sous ixékizumab.

Signes et symptômes

Le traitement par l'ixékizumab a montré une amélioration significative des mesures de l'activité de la maladie par rapport au placebo à la semaine 24 (voir Tableau 10).

Tableau 10. Résultats d'efficacité des études SPIRIT-P1 et SPIRIT-P2 à la semaine 24

Résultats d'efficacité des études SPIRIT-P1 et SPIRIT-P2 à la semaine 24											
	SPIRIT-P1						SPIRIT-P2				
Critères d'évaluation					Différence de taux de réponse <i>versus</i> placebo (IC 95 %)					Différence de taux de réponse <i>versus</i> placebo (IC 95 %)	
	PBO (N = 106)	Ixékizumab 1x/4 sem. (N = 107)	Ixékizumab 1x/2sem. (N = 103)	ADA (N = 101)	Ixékizumab 1x/4 sem.	Ixékizumab 1x/2 sem.	PBO (N = 118)	Ixékizumab 1x/4 sem. (N = 122)	Ixékizumab 1x/2 sem. (N = 123)	Ixékizumab 1x/4 sem.	Ixékizumab 1x/2 sem.
Taux de réponse ACR 20, n (%)											
semaine 24	32 (30,2)	62 (57,9)	64 (62,1)	58 (57,4)	27,8 (15,0 ; 40,6) ^c	31,9 (19,1 ; 44,8) ^c	23 (19,5)	65 (53,3)	59 (48,0)	33,8 (22,4 ; 45,2) ^c	28,5 (17,1 ; 39,8) ^c
Taux de réponse ACR 50, n (%)											
semaine 24	16 (15,1)	43 (40,2)	48 (46,6)	39 (38,6)	25,1 (13,6 ; 36,6) ^c	31,5 (19,7 ; 43,3) ^c	6 (5,1)	43 (35,2)	41 (33,3)	30,2 (20,8 ; 39,5) ^c	28,3 (19,0 ; 37,5) ^c
Taux de réponse ACR 70, n (%)											
semaine 24	6 (5,7)	25 (23,4)	35 (34,0)	26 (25,7)	17,7 (8,6 ; 26,8) ^c	28,3 (18,2 ; 38,5) ^c	0	27 (22,1)	15 (12,2)	22,1 (14,8 ; 29,5) ^c	12,2 (6,4 ; 18,0) ^c
Activité minimale de la maladie (MDA), n (%)											
semaine 24	16 (15,1)	32 (29,9)	42 (40,8)	32 (31,7)	14,8 (3,8 ; 25,8) ^a	25,7 (14,0 ; 37,4) ^c	4 (3,4)	34 (27,9)	29 (23,6)	24,5 (15,9 ; 33,1) ^c	20,2 (12,0 ; 28,4) ^c
Réponse ACR 50 et PASI 100 chez les patients ayant une atteinte psoriasique cutanée sur au moins 3 % de la surface corporelle (SC) à l'inclusion, n (%)											
semaine 24	1 (1,5)	21 (28,8)	19 (32,2)	9 (13,2)	27,3 (16,5 ; 38,1) ^c	30,7 (18,4 ; 43,0) ^b	0 (0,0)	12 (17,6)	10 (14,7)	17,6 (8,6 ; 26,7) ^c	14,7 (6,3 ; 23,1) ^c

Abréviations : ACR 20/50/70 = Taux de réponse de 20 %/50 %/70 % de l'American College of Rheumatology ; ADA = adalimumab ; SC = surface corporelle ; IC = intervalle de confiance ; 1x/4 sem. = ixékizumab 80 mg une fois toutes les 4 semaines ; 1x/2 sem. = ixékizumab 80 mg une fois toutes les 2 semaines ; N = nombre de patients dans la population analysée ; n = nombre de patients dans la catégorie concernée ; NRI = non-responder imputation ou imputation d'absence de réponse ; PASI 100 = indice d'étendue et de sévérité du psoriasis (Psoriasis Area and Severity Index) amélioration de 100 % ; PBO = placebo.

Note : les patients ayant reçu un traitement de secours à la semaine 16 ou ayant arrêté le traitement ou ayant des données manquantes ont été imputés comme non-répondeurs pour les analyses à la semaine 24.

Les DMARDs conventionnels concomitants incluaient le MTX, le léflunomide et la sulfasalazine.

a p < 0,05 ; b p < 0,01 ; c p < 0,001 par rapport au placebo.

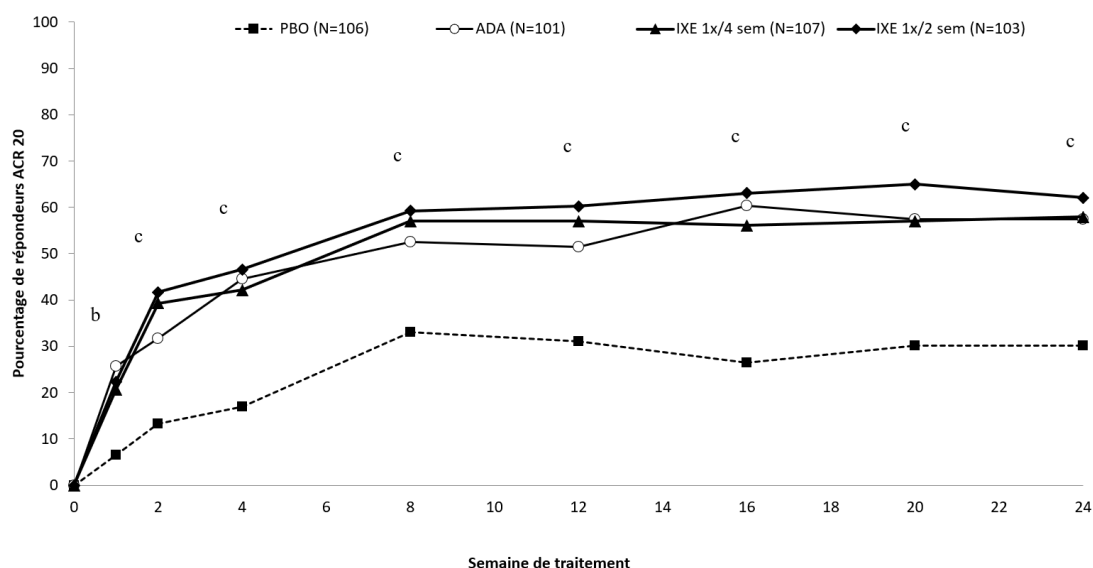
Chez les patients avec des dactylites ou des enthésites préexistantes, le traitement par l'ixékizumab 1x/4 sem. a entraîné une amélioration des dactylites et des enthésites à la semaine 24 comparée au placebo (résolution : 78 % *versus* 24 % ; p < 0,001, et 39 % *versus* 21 % ; p < 0,01, respectivement).

Chez les patients ayant une surface corporelle atteinte ≥ 3 %, la proportion des patients ayant une amélioration de leur blanchiment cutané à la semaine 12 avec une réponse PASI 75 (Psoriasis Area and Severity Index), était de 67 % (94/141) pour ceux traités avec la posologie de 1x/4 sem., et de 9 % (12/134) pour ceux recevant le placebo (p < 0,001). La proportion des patients ayant atteint une réponse PASI 75, PASI 90 et PASI 100 à la semaine 24 était plus importante pour l'ixékizumab 1x/4 sem. par rapport au placebo (p < 0,001). Pour les patients atteints à la fois d'un psoriasis modéré à sévère et d'un rhumatisme psoriasique, le schéma posologique de l'ixékizumab 1x/2 sem. a montré un taux de réponse significativement plus élevé pour PASI 75, PASI 90 et PASI 100 par rapport au

placebo ($p < 0,001$) et a démontré un bénéfice cliniquement significatif par rapport au schéma posologique de l'ixékizumab 1x/4 sem.

Les réponses au traitement avec l'ixékizumab étaient significativement plus élevées que celles avec placebo dès la semaine 1 pour l'ACR 20, dès la semaine 4 pour l'ACR 50 et dès la semaine 8 pour l'ACR 70, et ces réponses ont persisté jusqu'à la semaine 24. Ces effets se sont maintenus pendant 3 ans pour les patients qui sont restés dans l'étude clinique.

Figure 4. Taux de réponse ACR 20 dans l'étude SPIRIT-P1 jusqu'à la semaine 24



Pour ixékizumab 1x/2 sem. et 1x/4 sem. : ^b $p < 0,01$ et ^c $p < 0,001$ par rapport au placebo.

Dans SPIRIT-P1 et SPIRIT-P2, des taux de réponses similaires pour les ACR 20/50/70 ont été observés chez les patients atteints de rhumatisme psoriasique indépendamment du fait qu'ils recevaient ou non un traitement concomitant par cDMARDs, incluant un traitement par MTX ou non.

Dans SPIRIT-P1 et SPIRIT-P2, des améliorations ont été observées pour toutes les composantes des scores ACR, y compris pour le critère d'évaluation de la douleur par le patient. A la semaine 24, la proportion de patients ayant atteint une réponse du PsARC modifié (Psoriatic Arthritis Response Criteria ou critère de réponse du rhumatisme psoriasique) était plus élevée chez les patients traités par l'ixékizumab par rapport au placebo.

Dans SPIRIT-P1, l'efficacité a été maintenue jusqu'à la semaine 52 telle qu'évaluée par les taux de réponses ACR 20/50/70, de MDA (activité minimale de la maladie), de résolution des enthésites, de résolution des dactylytes et de PASI 75/90/100.

L'efficacité et la sécurité de l'ixékizumab ont été démontrées quels que soient l'âge, le sexe, l'origine ethnique, la durée de la maladie, le poids corporel à l'inclusion, la présence de psoriasis à l'inclusion, la CRP à l'inclusion, le score DAS28-CRP à l'inclusion, la prise concomitante de corticoïdes et un traitement antérieur par un biologique. L'ixékizumab a été efficace chez les patients naïfs de traitement biologique, ayant déjà été exposés à un traitement biologique et en échec de traitement biologique.

Dans SPIRIT-P1, 63 patients ont achevé 3 ans de traitement par ixékizumab une fois toutes les 4 semaines. Parmi les 107 patients qui ont été randomisés dans le groupe ixékizumab une fois toutes les 4 semaines (analyse NRI dans la population en ITT), 54 (50 %), 41 (38 %), 29 (27 %) et

36 patients (34 %) ont atteint respectivement des réponses ACR20, ACR50, ACR70 et de MDA à la semaine 156.

Dans SPIRIT-P2, 70 patients ont achevé 3 ans de traitement par ixékizumab une fois toutes les 4 semaines. Parmi les 122 patients qui ont été randomisés dans le groupe ixékizumab une fois toutes les 4 semaines (analyse NRI dans la population en ITT), 56 (46 %), 39 (32 %), 24 (20 %) et 33 patients (27 %) ont atteint respectivement des réponses ACR20, ACR50, ACR70 et de MDA à la semaine 156.

Réponse radiographique

Dans SPIRIT-P1, l'inhibition de la progression des atteintes structurales a été évaluée par radiographie et exprimée au moyen du Score total de Sharp modifié (mTSS) et de ses composantes, le score d'érosion (ES ou Erosion Score) et le score de pincement articulaire (JSN ou Joint Space Narrowing) aux semaines 24 et 52, par rapport à l'inclusion. Les données obtenues à la semaine 24 sont présentées dans le tableau 11.

Tableau 11. Changement du score total Sharp modifié dans l'étude SPIRIT-P1

					Différence <i>versus</i> placebo (IC 95 %)	
	PBO (N = 106)	Ixékizumab 1x/4 sem. (N = 107)	Ixékizumab 1x/2 sem. (N = 103)	ADA (N = 101)	Ixékizumab 1x/4 sem.	Ixékizumab 1x/2 sem.
Score à l'inclusion, moyenne (SD)	17,6 (28,62)	19,2 (32,68)	15,2 (28,86)	15,9 (27,37)	NA	NA
Changement depuis l'inclusion à la semaine 24, MMC (SE)	0,51 (0,092)	0,18 (0,090)	0,09 (0,091)	0,13 (0,093)	-0,33 (-0,57 ; - 0,09) ^b	-0,42 (-0,66 ; - 0,19) ^c

Abréviations : ADA = adalimumab ; IC = intervalle de confiance ; 1x/4 sem = ixékizumab 80 mg une fois toutes les 4 semaines ; 1x/2 sem = ixékizumab 80 mg une fois toutes les 2 semaines ; MMC = moyenne des moindres carrés ; N = nombre de patients dans la population analysée ; PBO = placebo ; SE = erreur standard, SD = écart-type.

^b $p < 0,01$; ^c $p < 0,001$ par rapport au placebo.

La progression des atteintes articulaires radiographiques était inhibée par l'ixékizumab (Tableau 11) à la semaine 24 et le pourcentage de patients ne présentant pas de progression des atteintes articulaires radiographiques (définie par une variation du mTSS par rapport à l'inclusion $\leq 0,5$) entre la randomisation et la semaine 24 était de 94,8 % chez les patients traités par l'ixékizumab 1x/2 sem. ($p < 0,001$), de 89,0 % chez les patients traités par l'ixékizumab 1x/4 sem. ($p = 0,026$), de 95,8 % chez les patients traités par l'adalimumab ($p < 0,001$), tous comparés à 77,4 % chez les patients recevant le placebo. A la semaine 52, la variation moyenne depuis l'inclusion du score mTSS était de 0,27 pour le groupe placebo/ixékizumab 1x/4 sem., de 0,54 pour le groupe ixékizumab 1x/4 sem./ixékizumab 1x/4 sem. et de 0,32 pour le groupe adalimumab/ixékizumab 1x/4 sem. Le pourcentage de patients ne présentant aucune progression radiographique des dommages structuraux depuis la randomisation jusqu'à la semaine 52 était de 90,9 % pour le groupe placebo/ixékizumab 1x/4 sem., de 85,6 % pour le groupe ixékizumab 1x/4 sem./ixékizumab 1x/4 sem. et de 89,4 % pour le groupe adalimumab/ixékizumab 1x/4 sem. Les patients n'ont pas présenté de progression des atteintes structurales par rapport à l'inclusion (définie par un mTSS $\leq 0,5$) dans les bras de traitement comme suit : Placebo/ixékizumab 1x/4 sem. 81,5 % (N = 22/27), ixékizumab 1x/4 sem./ixékizumab 1x/4 sem. 73,6 % (N = 53/72), et adalimumab/ixékizumab 1x/4 sem. 88,2 % (N = 30/34).

Capacité fonctionnelle et qualité de vie liée à la santé

Dans SPIRIT-P1 et SPIRIT-P2, les patients traités par l'ixékizumab 1x/2 sem. ($p < 0,001$) et 1x/4 sem. ($p < 0,001$) ont présenté une amélioration significative de leur capacité fonctionnelle par rapport aux patients recevant le placebo, évaluée à l'aide de l'indice HAQ-DI (Health Assessment Questionnaire – Disability Index) à la semaine 24 et maintenue à la semaine 52 dans l'étude SPIRIT-P1.

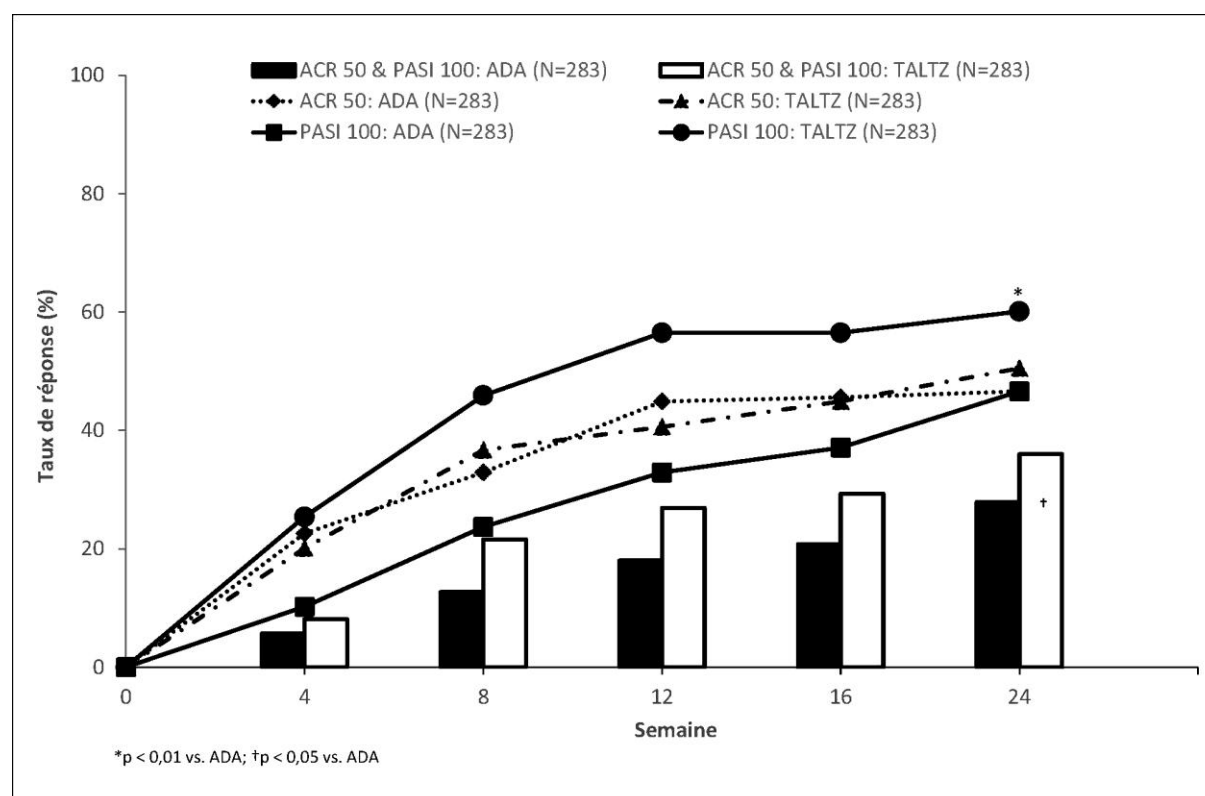
Les patients traités par l'ixékizumab ont rapporté des améliorations de la qualité de vie liée à la santé évaluée par le score SF-36 PCS (Physical Component Summary of the Short Form-36 Health Survey) ($p < 0,001$). Des améliorations ont été démontrées pour le critère de la fatigue évaluée au moyen des scores NRS de sévérité de la fatigue ($p < 0,001$).

Etude de phase IV post-commercialisation, de comparaison directe

L'efficacité et la sécurité de l'ixékizumab ont été évaluées dans une étude multicentrique, randomisée, menée en ouvert, avec évaluateur en aveugle, en groupes parallèles (SPIRIT-H2H), en comparaison à l'adalimumab (ADA), chez 566 patients atteints de rhumatisme psoriasique, naïfs de traitement de fond biologique (bDMARD). Les patients étaient stratifiés à l'inclusion en fonction de l'utilisation d'un cDMARD et de la présence d'un psoriasis modéré à sévère ($\text{PASI} \geq 12$, $\text{SC} \geq 10$ et $\text{sPGA} \geq 3$).

L'ixékizumab était supérieur à ADA sur le critère principal : atteinte simultanée d'une réponse ACR 50 et d'une réponse PASI 100 à la semaine 24 (36,0 % pour ixékizumab *versus* 27,9 % pour ADA, $p = 0,036$, intervalle de confiance à 95 % [0,5 % ; 15,8 %]). L'ixékizumab a également montré une non-infériorité (marge pré-spécifiée de -12 %) par rapport à ADA sur l'ACR 50 (analyse en ITT : 50,5 % pour ixékizumab *versus* 46,6 % pour ADA, différence de 3,9 % *versus* ADA, intervalle de confiance à 95 % [-4,3 % ; 12,1 %] ; analyse en per-protocole : 52,3 % pour ixékizumab, 53,1 % pour ADA, différence de -0,8 % [IC : -10,3 % ; 8,7 %]) et une supériorité sur le PASI 100 à la semaine 24 (60,1 % avec ixékizumab *versus* 46,6 % avec ADA, $p = 0,001$), qui étaient les critères secondaires majeurs de l'étude. A la semaine 52, une plus grande proportion de patients traités par l'ixékizumab *versus* ADA ont atteint une réponse ACR50 et PASI 100 simultanément [39 % (111/283) *versus* 26 % (74/283)] et PASI 100 [64 % (182/283) *versus* 41 % (117/283)]. L'ixékizumab et ADA ont entraîné des réponses similaires pour l'ACR50 [49,8 % (141/283) *versus* 49,8 % (141/283)]. Les réponses avec l'ixékizumab étaient homogènes, qu'il soit utilisé en monothérapie ou de façon concomitante avec le méthotrexate.

Figure 5. Critère principal (ACR 50 & PASI 100 simultanés) et critères secondaires majeurs (ACR 50 ; PASI 100), taux de réponse de la semaine 0 à la semaine 24 [population en ITT, NRI]**



** Administration de l'ixékizumab 160 mg à la semaine 0, puis 80 mg toutes les 2 semaines jusqu'à la semaine 12 puis toutes les 4 semaines pour les patients ayant un psoriasis en plaques modéré à sévère ou 160 mg à la semaine 0 puis 80 mg toutes les 4 semaines pour les autres patients. Administration

d'ADA 80 mg à la semaine 0 puis 40 mg toutes les 2 semaines à partir de la semaine 1 pour les patients ayant un psoriasis en plaques modéré à sévère ou 40 mg à la semaine 0 puis 40 mg toutes les 2 semaines pour les autres patients.

Un niveau de significativité a été fourni uniquement pour un critère ayant été prédéfini et ajusté pour la multiplicité.

Spondyloarthrite axiale

L'ixékizumab a été évalué chez un total de 960 patients adultes atteints de spondyloarthrite axiale dans trois études randomisées contrôlées *versus* placebo (deux dans la spondyloarthrite axiale radiographique et une dans la spondyloarthrite axiale non radiographique).

Spondyloarthrite axiale radiographique

L'ixékizumab a été évalué dans deux études randomisées en double-aveugle, contrôlées *versus* placebo (COAST-V et COAST-W) chez un total de 657 patients adultes qui présentaient une maladie active définie par un score d'activité de la maladie [Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)] ≥ 4 et un score total de douleurs rachidiennes ≥ 4 sur une échelle d'évaluation numérique malgré un traitement par anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). À l'inclusion, dans les deux études, les patients présentaient des symptômes depuis 17 ans en moyenne (avec une médiane de 16 ans). À l'inclusion, environ 32 % des patients étaient sous traitement concomitant par cDMARD.

L'étude COAST-V a évalué 341 patients naïfs de traitement biologique, traités par ixékizumab 80 mg ou 160 mg à la semaine 0, puis par ixékizumab 80 mg toutes les 2 semaines (1x/2 sem.) ou toutes les 4 semaines (1x/4 sem.), ou par adalimumab 40 mg toutes les 2 semaines, ou par un placebo. Les patients ayant reçu le placebo ont été re-randomisés à la semaine 16 pour recevoir l'ixékizumab (dose initiale de 160 mg, suivie de 80 mg 1x/2 sem. ou 1x/4 sem.). Les patients ayant reçu l'adalimumab ont été re-randomisés à la semaine 16 pour recevoir l'ixékizumab (80 mg 1x/2 sem. ou 1x/4 sem.).

L'étude COAST-W a évalué 316 patients ayant déjà été traités par 1 ou 2 inhibiteurs du TNF (90 % en réponse inadéquate et 10% intolérants aux inhibiteurs du TNF). Tous les patients ont été traités par l'ixékizumab 80 ou 160 mg à la semaine 0, puis par 80 mg 1x/2 sem. ou 1x/4 sem., ou par un placebo. Les patients ayant reçu le placebo ont été re-randomisés à la semaine 16 pour recevoir l'ixékizumab (dose initiale de 160 mg, suivie de 80 mg 1x/2 sem. ou 1x/4 sem.).

Le critère principal d'évaluation dans les deux études était le pourcentage de patients atteignant une réponse ASAS40 (Assessment of Spondyloarthritis International Society 40) à la semaine 16.

Réponse clinique

Dans les deux études, les patients traités par l'ixékizumab 80 mg 1x/2 sem. ou 80 mg 1x/4 sem. ont présenté des améliorations plus importantes des réponses ASAS40 et ASAS20 à la semaine 16 par rapport à ceux sous placebo (Tableau 12). Des réponses similaires ont été observées chez les patients, indépendamment des traitements concomitants. Dans l'étude COAST-W, des réponses ont été observées indépendamment du nombre antérieur d'inhibiteurs du TNF.

Tableau 12. Résultats d'efficacité des études COAST-V et COAST-W à la semaine 16

	COAST-V, patient naïf de traitement biologique				COAST-W, traitement antérieur par inhibiteurs du TNF		
	Ixékizumab 80 mg 1x/4 sem.a (N = 81)	Placebo (N = 87)	Différence par rapport au placebo g	Adalimumab 40 mg 1x/2 sem. (N = 90)	Ixékizumab 80 mg 1x/4 sem.c (N = 114)	Placebo (N = 104)	Différence par rapport au placebo g
Réponse ASAS20 ^b , n (%), NRI	52 (64,2%)	35 (40,2%)	24,0 (9,3 ; 38,6) **	53 (58,9%)	55 (48,2%)	31 (29,8%)	18,4 (5,7 ; 31,1) **
Réponse ASAS40 ^{b,c} , n (%), NRI	39 (48,1%)	16 (18,4%)	29,8 (16,2 ; 43,3) ***	32 (35,6%)	29 (25,4%)	13 (12,5%)	12,9 (2,7 ; 23,2) *
ASDAS							
Variation par rapport à l'inclusion <i>Inclusion</i>	-1,4 3,7	-0,5 3,9	-1,0 (-1,3 ; -0,7) ***	-1,3*** 3,7	-1,2 4,2	-0,1 4,1	-1,1 (-1,3 ; -0,8) ***
Score BASDAI							
Variation par rapport à l'inclusion <i>Inclusion</i>	-2,9 6,8 ⁱ	-1,4 6,8 ⁱ	-1,5 (-2,1 ; -0,9) ***	-2,5*** 6,7 ⁱ	-2,2 7,5	-0,9 7,3	-1,2 (-1,8 ; -0,7) ***
Score IRM SPARCC-rachis ^d							
Variation par rapport à l'inclusion <i>Inclusion</i>	-11,0 14,5	-1,5 15,8	-9,5 (-12,6 ; -6,4) ***	-11,6*** 20,0	-3,0 8,3	3,3 6,4	-6,3 (-10,0 ; -2,5) **
BASDAI50 ^e , n (%), NRI	34 (42,0%)	15 (17,2%)	24,7 (11,4 ; 38,1) ***	29 (32,2%)*	25 (21,9%) ⁱ	10 (9,6%) ⁱ	12,3 (2,8 ; 21,8)*
ASDAS < 2,1, n (%) (faible activité de la maladie), NRI	35 (43,2%) ^h	11 (12,6%) ^h	30,6 (17,7 ; 43,4) ***	34 (37,8%)* ^h	20 (17,5%)	5 (4,8%)	12,7 (4,6 ; 20,8) **
ASDAS < 1,3, n (%) (maladie inactive), NRI	13 (16,0%)	2 (2,3%)	13,8 (5,2 ; 22,3) **	14 (15,6%)*	4 (3,5%) ⁱ	1 (1,0%) ⁱ	2,5 (-1,3 ; 6,4)
ASAS HI ^f Variation par rapport à l'inclusion <i>Inclusion</i>	-2,4 7,5	-1,3 8,1	-1,1 (-2,0 ; -0,3) *	-2,3* 8,2	-1,9 10,0	-0,9 9,0	-1,0 (-1,9 ; -0,1) *
SF-36 PCS Variation par rapport à l'inclusion <i>Inclusion</i>	7,7 34,0	3,6 32,0	4,1 (1,9 ; 6,2) ***	6,9** 33,5	6,6 27,5	1,4 30,6	5,2 (3,0 ; 7,4) ***

Abréviations : N = nombre de patients dans la population en intention de traiter ; NRI = Non-Responder Imputation ou imputation d'absence de réponse ; les patients ayant des données manquantes ont été comptés comme non-répondeurs.

ASAS HI = Assessment of SpondyloArthritis International Society Health Index, Indice d'évaluation de la santé dans la spondyloarthrite ; ASDAS = Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score, Score d'activité de la spondylarthrite ankylosante ; BASDAI = Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index, Indice d'activité de la spondylarthrite ankylosante de Bath ; Variation par rapport à l'inclusion = modification de la moyenne des moindres carrés à la semaine 16 par rapport à la valeur à l'inclusion ; MRI Spine SPARCC = Spondyloarthritis Research Consortium of Canada Magnetic Resonance Imaging Scoring of the Spine, Score IRM-rachis du Consortium canadien de recherche sur la spondyloarthrite (cotation de 23 unités discovertébrales)

^a À la semaine 0, les patients ont reçu 80 mg ou 160 mg d'ixékizumab.

^b Une réponse ASAS20 est définie comme une amélioration ≥ 20 % et une amélioration absolue par rapport à la valeur à l'inclusion ≥ 1 unité (intervalle de 0 à 10) dans au moins 3 des 4 domaines (Évaluation globale du patient, douleur rachidienne, fonction et inflammation), et aucune aggravation ≥ 20 % et ≥ 1 unité (intervalle de 0 à 10) dans le domaine restant. Une réponse ASAS40 est définie

comme une amélioration $\geq 40\%$ et une amélioration absolue par rapport à la valeur à l'inclusion ≥ 2 unités dans au moins 3 des 4 domaines, sans aucune aggravation dans le domaine restant.

^c Critère principal.

^d Les nombres de patients en ITT avec des données IRM à l'inclusion sont les suivants : COAST-V : ixékizumab, $n = 81$; PBO, $n = 82$; ADA, $n = 85$. COAST-W : ixékizumab, $n = 58$; PBO, $n = 51$.

^e Réponse BASDAI50 définie comme une amélioration $\geq 50\%$ du score BASDAI par rapport à sa valeur à l'inclusion.

^f ASAS HI : Assessment of SpondyloArthritis International Society Health Index, Indice de santé dans la spondyloarthrite, dans tous les domaines.

^g Les valeurs mentionnées correspondent à la différence en % (IC 95 %) pour les variables catégorielles, et la différence en MMC (IC 95 %) pour les variables continues.

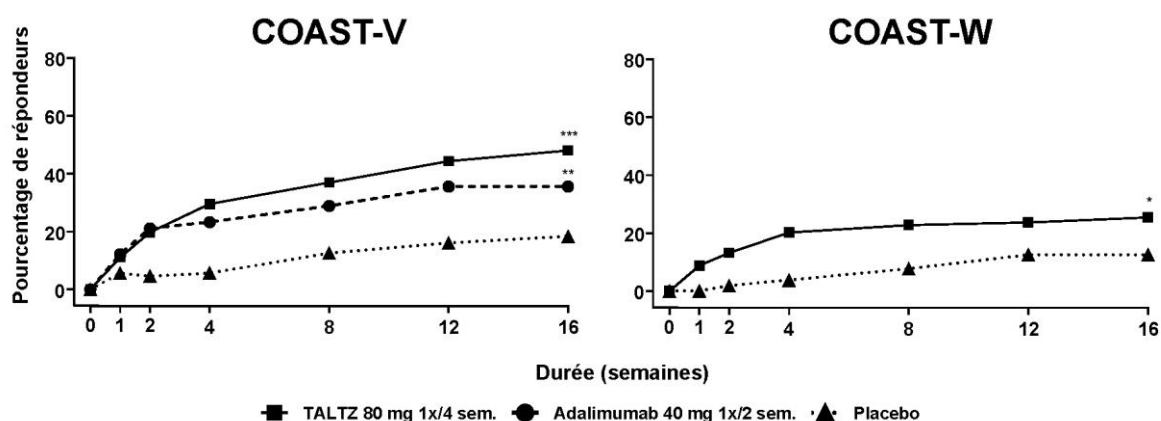
^h Analyses post hoc, non ajustées pour tenir compte de la multiplicité des comparaisons.

ⁱ Prépécifiée mais non ajustée pour tenir compte de la multiplicité des comparaisons.

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ par rapport au placebo.

Il y a eu des améliorations des principales composantes du critère de réponse ASAS40 (douleur rachidienne, BASFI, évaluation globale du patient, raideur) et d'autres mesures de l'activité de la maladie, y compris de la CRP, à la semaine 16.

Figure 6. Pourcentage de patients ayant atteint une réponse ASAS40 dans les études COAST-V et COAST-W jusqu'à la semaine 16, NRI^a



^a Les patients ayant des données manquantes ont été comptés comme non-répondeurs.

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ par rapport au placebo.

Une réponse ASAS40 similaire a été observée chez les patients indépendamment des taux de CRP à l'inclusion, des scores ASDAS à l'inclusion et des scores IRM SPARCC-rachis. La réponse ASAS40 a été démontrée indépendamment de l'âge, du sexe, de l'ethnie, de la durée de la maladie, du poids corporel à l'inclusion, du score BASDAI à l'inclusion et du traitement biologique antérieur.

Dans les études COAST-V et COAST-W, l'efficacité a été maintenue jusqu'à la semaine 52, d'après les critères d'évaluation présentés dans le Tableau 12, y compris les taux de réponse ASAS20, ASAS40, ASDAS, BASDAI et ASAS HI.

Résultats liés à la santé

Des améliorations des douleurs rachidiennes *versus* placebo ont été observées dès la semaine 1, et se sont maintenues jusqu'à la semaine 16 [Ixékizumab *versus* placebo : COAST-V -3,2 *versus* -1,7 ; COAST-W -2,4 *versus* -1,0] ; des améliorations sur la fatigue et sur la mobilité rachidienne ont été observées *versus* placebo à la semaine 16. Les améliorations sur la douleur rachidienne, sur la fatigue et sur la mobilité rachidienne se sont maintenues jusqu'à la semaine 52.

Spondyloarthrite axiale non radiographique

L'ixékizumab a été évalué dans une étude randomisée, menée en double aveugle, sur une période de 52 semaines contrôlée *versus* placebo (COAST-X) chez 303 patients adultes ayant une spondyloarthrite axiale active depuis au moins 3 mois. Les patients devaient présenter des signes objectifs d'inflammation se traduisant par des taux élevés de protéine C réactive (CRP) et/ou une sacro-iliite à l'imagerie par résonance magnétique (IRM), mais sans signe radiographique visible de lésion structurale au niveau des articulations sacro-iliaques. Les patients avaient une maladie active définie par un score BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) ≥ 4 et une douleur rachidienne ≥ 4 sur une échelle d'évaluation numérique (NRS) de 0 à 10, malgré un traitement par anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). Les patients ont été traités par l'ixékizumab 80 mg ou 160 mg à la semaine 0, puis par l'ixékizumab 80 mg toutes les 2 semaines (1x/2 sem.) ou toutes les 4 semaines (1x/4 sem.) ou par un placebo. Un ajustement de dose et/ou l'instauration de traitements concomitants (AINS, cDMARD, corticoïdes, analgésiques) étaient autorisés à partir de la semaine 16.

À l'inclusion, les patients présentaient des symptômes de spondyloarthrite axiale non radiographique depuis une durée moyenne de 11 ans. Environ 39 % des patients étaient sous traitement concomitant par cDMARD.

Le critère d'évaluation principal était le pourcentage de patients atteignant une réponse ASAS40 (Assessment of Spondyloarthritis International Society 40) à la semaine 16.

Réponse clinique

Des proportions plus élevées de patients traités par l'ixékizumab 80 mg 1x/4 sem. ont atteint une réponse ASAS40 par rapport à ceux sous placebo à la semaine 16 (Tableau 13). Les réponses étaient similaires, indépendamment des traitements concomitants.

Tableau 13. Résultats d'efficacité de l'étude COAST-X à la semaine 16, NRI ^{a,b}

	Ixékizumab 80 mg 1x/4 sem.^c (N = 96)	Placebo (N = 105)	Différence par rapport au placebo^h
Réponse ASAS20 ^d , n (%), NRI	52 (54,2%)	41 (39,0%)	15,1 (1,5 ; 28,8)*
Réponse ASAS40 ^{d,e} , n (%), NRI	34 (35,4%)	20 (19,0%)	16,4 (4,2 ; 28,5)**
ASDAS			
Variation par rapport à l'inclusion <i>Inclusion</i>	-1,1 3,8	-0,6 3,8	-0,5 (-0,8 ; -0,3) ***
Score BASDAI			
Variation par rapport à l'inclusion <i>Inclusion</i>	-2,2 7,0	-1,5 7,2	-0,7 (-1,3 ; -0,1) *
Score IRM SPARCC des sacro-iliaques^f			
Variation par rapport à l'inclusion <i>Inclusion</i>	-3,4 5,1	-0,3 6,3	-3,1 (-4,6 ; -1,6) ***
ASDAS < 2,1, n (%) (faible activité de la maladie), NRI ^g	26 (27,7%)	13 (12,4%)	15,3 (4,3 ; 26,3) **
SF-36 PCS			
Variation par rapport à l'inclusion <i>Inclusion</i>	8,1 33,5	5,2 32,6	2,9 (0,6 ; 5,1) *

^a Abréviations : N = nombre de patients dans la population en intention de traiter ; NRI = Non-Responder Imputation ou Imputation d'absence de réponse. ASDAS = Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score, Score d'activité de la spondylarthrite ankylosante ; BASDAI = Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index, Indice d'activité de la spondylarthrite ankylosante de Bath ; Variation par rapport à l'inclusion = modification de la moyenne des moindres carrés à la semaine 16 par rapport à la valeur à l'inclusion ; MRI SIJ SPARCC = Spondyloarthritis Research Consortium of Canada Magnetic Resonance Imaging Scoring of the sacroiliac joint, Score IRM des articulations sacro-iliaques du Consortium canadien de recherche sur la spondyloarthrite.

^b Les patients ayant des données manquantes ont été comptés comme non-répondeurs.

^c À la semaine 0, les patients ont reçu 80 mg ou 160 mg d'ixékizumab.

^d Une réponse ASAS20 est définie comme une amélioration $\geq 20\%$ et une amélioration absolue par rapport à la valeur à l'inclusion ≥ 1 unité (intervalle de 0 à 10) dans au moins 3 des 4 domaines (Évaluation globale du patient, douleurs rachidiennes, fonction et inflammation), et aucune aggravation $\geq 20\%$ et ≥ 1 unité (intervalle de 0 à 10) dans le domaine restant. Une réponse ASAS40 est définie comme une amélioration $\geq 40\%$ et une amélioration absolue par rapport à la valeur à l'inclusion ≥ 2 unités dans au moins 3 des 4 domaines, sans aucune aggravation dans le domaine restant.

^e Critère principal à la semaine 16.

^f Le nombre de patients en ITT avec des données IRM à l'inclusion et à la semaine 16 est le suivant : ixékizumab, n = 85 ; PBO, n = 90.

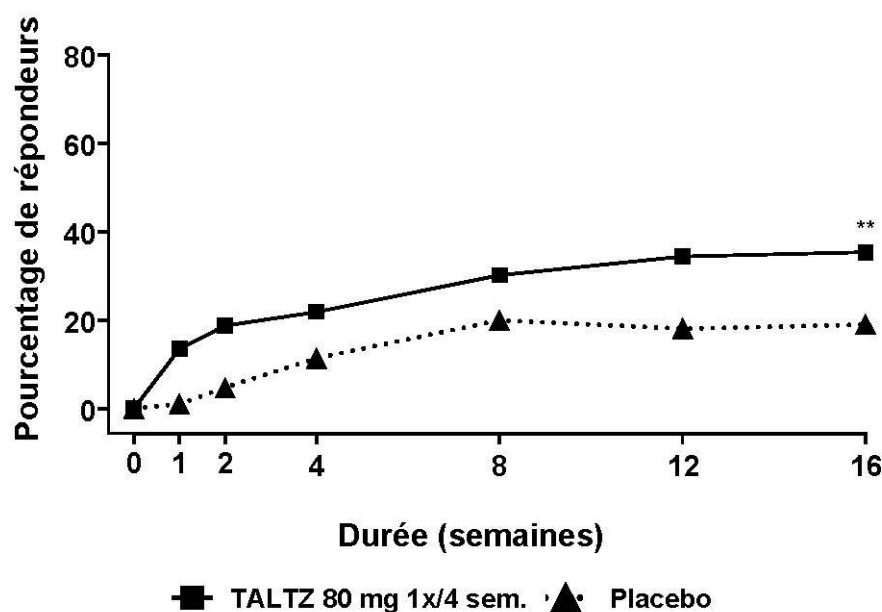
^g Les patients ayant des données manquantes ont été comptés comme non-répondeurs. Les pourcentages sont fondés sur le nombre de patients dans la population en ITT ayant un score ASDAS $\geq 2,1$ à l'inclusion.

^h Les valeurs mentionnées correspondent à la différence en % (IC 95 %) pour les variables catégorielles, et la différence en MMC (IC 95 %) pour les variables continues.

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ par rapport au placebo.

L'amélioration des principales composantes du critère de réponse ASAS40 (douleur rachidienne, BASFI, évaluation globale du patient, raideur) et d'autres mesures de l'activité de la maladie, s'est traduite par une amélioration clinique significative à la semaine 16.

Figure 7. Pourcentage de patients ayant atteint une réponse ASAS40 jusqu'à la semaine 16 dans l'étude COAST-X, NRI ^a



^a Les patients ayant des données manquantes ont été comptés comme non-répondeurs.

** $p < 0,01$ par rapport au placebo.

L'efficacité a été maintenue jusqu'à la semaine 52, d'après les critères d'évaluation présentés dans le Tableau 13.

Résultats liés à la santé

Des améliorations sur les douleurs rachidiennes *versus* placebo ont été montrées dès la semaine 1, et se sont maintenues jusqu'à la semaine 16 [ixékizumab *versus* placebo : COAST-X : -2,4 *versus* -1,5]. De plus, le nombre de patients en bon état de santé général (ASAS HI \leq 5) aux semaines 16 et 52 était plus élevé sous ixékizumab que sous placebo.

Résultats à long terme Spondyloarthritis Axiale

Il a été proposé aux patients ayant terminé une des trois études pivot COAST-V/W/X (52 semaines) de participer à une étude d'extension à long terme comportant une période de retrait randomisé (COAST-Y, avec 350 et 423 patients inclus respectivement dans les groupes ixékizumab 1x/4 sem. et 1x/2 sem.). Parmi ceux qui ont obtenu une rémission, 157/773 (20,3 %) (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score [ASDAS] $< 1,3$ au moins une fois, et aucun score ASDAS $\geq 2,1$ aux semaines 16 et 20), 155 patients exposés à l'ixékizumab jusqu'à 76 semaines ont été randomisés à la semaine 24 de l'étude COAST-Y (Placebo, N = 53 ; ixékizumab 1x/4 sem., N = 48 et ixékizumab 1x/2 sem., N = 54). Sur l'ensemble de ces patients, 148 (95,5 %) ont terminé la visite de la semaine 64 (Placebo, N = 50 ; ixékizumab 1x/4 sem., N = 47 et ixékizumab 1x/2 sem., N = 51). Le critère principal d'évaluation était la proportion de patients dans la population de retrait randomisé qui ne présentait pas de poussée entre les semaines 24 et 64 (groupes ixékizumab 1x/2 sem. et ixékizumab 1x/4 sem. combinés *versus* placebo). Dans les groupes ixékizumab combinés (83,3 % (85/102), $p < 0,001$) et ixékizumab 1x/4 sem. (83,3 % (40/48), $p = 0,003$), une proportion significativement plus élevée de patients (NRI) n'a pas présenté de poussée entre les semaines 24 et 64 comparé à ceux qui ont arrêté l'ixékizumab pour recevoir un placebo (54,7 % (29/53)). L'ixékizumab (dans les groupes ixékizumab combinés et ixékizumab 1x/4 sem.) a significativement retardé le délai d'apparition des poussées (Test du Log-Rank $p < 0,001$ et $p < 0,01$, respectivement) comparé au placebo.

Chez les patients traités par l'ixékizumab 1x/4 sem. de façon continue (N = 157), les réponses ASAS40, ASDAS $< 2,1$ et BASDAI50 ont été maintenues jusqu'à la semaine 116.

Arthrite juvénile idiopathique

Arthrite juvénile psoriasique et arthrite juvénile liée à l'enthésite

Une étude multicentrique, en ouvert, d'efficacité, de sécurité, de tolérance et de pharmacocinétique (COSPIRIT-JIA) portant sur l'ixékizumab en sous-cutané avec un bras de référence adalimumab, chez des enfants âgés de 2 ans à moins de 18 ans atteints d'arthrite juvénile psoriasique ou d'arthrite juvénile liée à l'enthésite a été réalisée pour évaluer la sécurité et l'efficacité de l'ixékizumab pendant 16 semaines après l'instauration du traitement. Le critère d'évaluation principal de l'étude était de déterminer le pourcentage de patients répondant aux critères de réponse JIA ACR 30 (amélioration de 30 % selon les critères de l'American College of Rheumatology) à la semaine 16.

Vingt patients ont été assignés aléatoirement au groupe ixékizumab et 20 patients au groupe adalimumab. La randomisation a été stratifiée en fonction de la catégorie d'AJI (arthrite juvénile psoriasique ou arthrite juvénile liée à l'enthésite). Les autres patients n'ayant jamais reçu de bDMARD ou ayant déjà reçu des bDMARD ont été assignés au groupe ixékizumab. Il n'était pas requis pour les patients participant à l'étude d'avoir une réponse inadéquate documentée à un traitement antérieur.

Dans le groupe ixékizumab (N = 81), les sous-types d'AJI des patients au moment de leur inclusion dans l'étude étaient : 33,3 % pour l'arthrite juvénile psoriasique et 66,7 % pour l'arthrite juvénile liée à l'enthésite ; 74,1 % (60/81) des patients étaient naïfs de bDMARD et 33,3 % (27/81) naïfs de cDMARD. Dans l'ensemble, 72,8 % des patients traités par ixékizumab ont reçu au moins un traitement concomitant contre l'AJI pendant la période de traitement en ouvert. À l'inclusion, l'utilisation concomitante de méthotrexate a été rapportée pour 40,7 % des patients, l'utilisation concomitante de sulfasalazine pour 4,9 %, l'utilisation concomitante d'AINS pour 49,4 % et l'utilisation concomitante de glucocorticoïdes pour 11,1 %.

Les patients assignés à l'ixékizumab (N = 81) ont reçu un schéma posologique stratifié selon le poids comme suit :

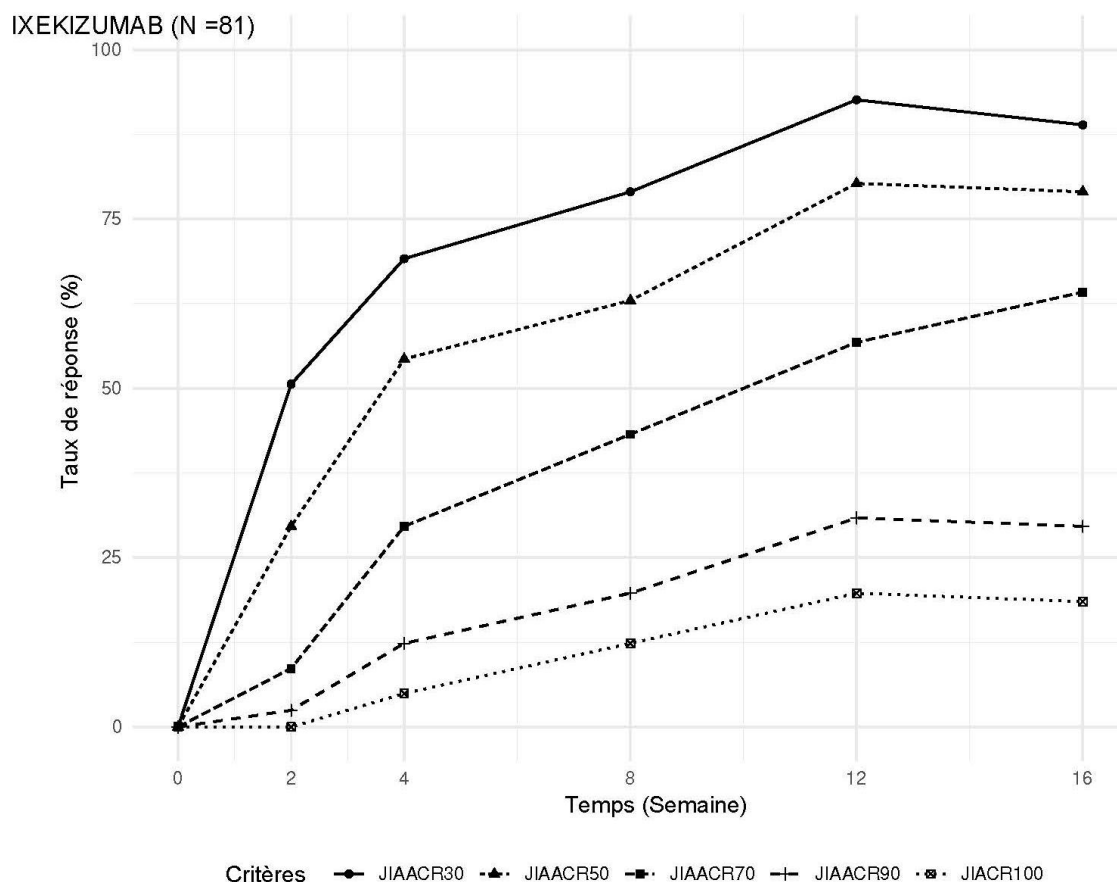
- 10 à < 25 kg : 40 mg à la semaine 0 suivis de 20 mg 1x/4 sem (n = 6)
- 25 kg à 50 kg : 80 mg à la semaine 0 suivis de 40 mg 1x/4 sem (n = 20)
- > 50 kg : 160 mg à la semaine 0 suivis de 80 mg 1x/4 sem (n = 55)

Chez les patients randomisés naïfs de bDMARD, le taux de réponse JIA ACR 30 à la semaine 16 était de 18/20 (90 %) dans le groupe ixékizumab et de 19/20 (95 %) dans le groupe adalimumab. Dans l'ensemble de la population traitée par ixékizumab (n = 81), le taux de réponse JIA ACR 30 était de 54/60 (90 %) dans le groupe naïf de bDMARD et de 18/21 (85,7 %) dans le groupe ayant déjà reçu un bDMARD.

Les taux de réponse JIA ACR 30 à la semaine 16 étaient également cohérents entre les sous-types arthrite juvénile psoriasique (24/27, 88,9 %) et arthrite juvénile liée à l'enthésite (48/54, 88,9 %).

En outre, le pourcentage de patients répondant aux critères de réponse JIA ACR 30/50/70/90/100 a été évalué à la semaine 16. Les données relatives à la réponse clinique sont présentées dans la figure 8.

Figure 8. Taux de réponse JIA ACR 30/50/70/90/100 dans le groupe ixékizumab sur 16 semaines – Population ITT (méthode NRI)



Abréviations : ACR 30/50/70/90/100 = 30 %/50 %/70 %/90 %/100 % d'amélioration des critères de l'American College of Rheumatology ; ITT = intention-to-treat ou intention de traiter ; AJI = arthrite juvénile idiopathique ; N = nombre de patients dans la population analysée ; NRI = Non-Responder Imputation ou imputation d'absence de réponse.

Immunisations

Dans une étude chez des sujets sains, aucun problème de sécurité n'a été identifié avec les deux vaccins inactivés (tétanique et pneumococcique), reçus après deux administrations d'ixékizumab (160 mg suivie par une deuxième administration de 80 mg deux semaines plus tard). Cependant, les données concernant l'immunisation étaient insuffisantes pour conclure à une réponse immunitaire adéquate à ces vaccins après administration d'ixékizumab.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec l'ixékizumab dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement du psoriasis en plaques et du rhumatisme psoriasique/de la spondyloarthrite axiale (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après une dose unique sous-cutanée d'ixékizumab chez des patients atteints de psoriasis, les concentrations maximales moyennes ont été obtenues dans les 4 à 7 jours, avec un intervalle de dose compris entre 5 et 160 mg. La concentration plasmatique maximale (C_{\max}) moyenne d'ixékizumab, après la dose initiale de 160 mg, a été de $19,9 \pm 8,15 \mu\text{g/mL}$.

Après la dose initiale de 160 mg, l'état d'équilibre a été obtenu à la semaine 8 avec la posologie de 80 mg 1x/2 sem. Les estimations de la $C_{\max,ss}$ (concentration maximale à l'état d'équilibre) et de la $C_{\text{trough},ss}$ (concentration résiduelle à l'état d'équilibre) moyennes sont respectivement de $21,5 \pm 9,16 \mu\text{g/mL}$ et de $5,23 \pm 3,19 \mu\text{g/mL}$.

Après le passage à la semaine 12, du régime posologique de 80 mg 1x/2 sem. au régime posologique de 80 mg 1x/4 sem., l'état d'équilibre serait atteint au bout de 10 semaines environ. Les estimations de la $C_{\max,ss}$ et de la $C_{\text{trough},ss}$ moyennes sont respectivement de $14,6 \pm 6,04 \mu\text{g/mL}$ et de $1,87 \pm 1,30 \mu\text{g/mL}$.

La biodisponibilité moyenne de l'ixékizumab après une administration sous-cutanée était comprise entre 54 et 90 % selon les analyses.

Distribution

Selon les analyses pharmacocinétiques de population, le volume de distribution total moyen à l'état d'équilibre était de 7,11 L.

Biotransformation

L'ixékizumab est un anticorps monoclonal supposé être décomposé en petits peptides et en acides aminés par les voies cataboliques de la même manière que les immunoglobulines endogènes.

Élimination

Dans l'analyse pharmacocinétique de population, la clairance sérique moyenne a été de 0,0161 L/h. La clairance est indépendante de la dose. La demi-vie d'élimination moyenne, estimée d'après l'analyse pharmacocinétique de population, est de 13 jours chez les patients atteints de psoriasis en plaques.

Linéarité/non-linéarité

L'exposition (Aire Sous la Courbe ou ASC) a augmenté proportionnellement pour une gamme posologique comprise entre 5 et 160 mg après une injection sous-cutanée.

Propriétés pharmacocinétiques pour toutes les indications

Les propriétés pharmacocinétiques de l'ixékizumab étaient similaires dans les indications psoriasis en plaques, rhumatisme psoriasique, spondyloarthrite axiale radiographique et non radiographique.

Patients âgés

Sur les 4 204 patients atteints de psoriasis en plaques exposés à l'ixékizumab dans les études cliniques, 301 étaient âgés de 65 ans et plus et 36 de 75 ans et plus. Sur les 1 118 patients atteints de rhumatisme psoriasique et exposés à l'ixékizumab dans les études cliniques, un total de 122 patients étaient âgés de 65 ans ou plus et 6 patients étaient âgés de 75 ans ou plus.

Compte tenu de l'analyse pharmacocinétique de population avec un nombre limité de patients âgés (n = 94 patients de 65 ans et plus et n = 12 patients de 75 ans et plus), la clairance chez les patients âgés et les patients de moins de 65 ans était similaire.

Insuffisance rénale ou hépatique

Aucune étude de pharmacologie clinique spécifique destinée à évaluer les effets de l'insuffisance rénale et de l'insuffisance hépatique sur les paramètres pharmacocinétiques de l'ixékizumab n'a été réalisée. L'élimination rénale d'ixékizumab intact, un anticorps monoclonal IgG, devrait être faible et d'importance mineure ; de même, les anticorps monoclonaux IgG sont principalement éliminés par les voies cataboliques intracellulaires et une insuffisance hépatique ne devrait pas influencer la clairance de l'ixékizumab.

Population pédiatrique

Les patients pédiatriques atteints de psoriasis en plaques (âgés de 6 ans à moins de 18 ans) ont reçu de l'ixékizumab selon le schéma posologique pédiatrique recommandé pendant 12 semaines. Les patients d'un poids > 50 kg et de 25 à 50 kg avaient une concentration minimale moyenne à l'état d'équilibre \pm écart-type de $3,8 \pm 2,2$ µg/mL et de $3,9 \pm 2,4$ µg/mL, respectivement, à la semaine 12.

Les patients pédiatriques atteints d'arthrite juvénile idiopathique (âgés de 6 ans à moins de 18 ans) ont reçu de l'ixékizumab selon le schéma posologique pédiatrique recommandé pendant 16 semaines. Les patients d'un poids > 50 kg et de 25 à 50 kg avaient une concentration minimale moyenne à l'état d'équilibre \pm écart-type de $3,9 \pm 1,8$ µg/mL et de $3,5 \pm 1,3$ µg/mL, respectivement, à la semaine 16. Les données pharmacocinétiques sont limitées chez les patients ayant un poids corporel < 25 kg.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études de toxicologie en administration répétée, des évaluations de pharmacologie de sécurité et des études de toxicité sur la reproduction et sur le développement n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

L'administration d'ixékizumab à des singes Cynomolgus pendant 39 semaines à des doses sous-cutanées maximales de 50 mg/kg une fois par semaine n'a produit aucune toxicité d'organe, ni d'effet indésirable sur la fonction immunitaire (par ex., réponse des anticorps dépendant des lymphocytes T et activité des cellules NK). Une dose sous-cutanée hebdomadaire de 50 mg/kg à des singes représente environ 19 fois la dose initiale de 160 mg d'ixékizumab et entraîne, chez les singes, une exposition (ASC) au moins 61 fois supérieure que l'exposition moyenne prévue chez l'homme à l'état d'équilibre après administration de la dose recommandée.

Aucune étude non clinique n'a été réalisée pour évaluer le potentiel carcinogène ou mutagène de l'ixékizumab.

Aucun effet sur les organes reproducteurs, les cycles menstruels ou le sperme n'a été observé chez des singes Cynomolgus sexuellement matures ayant reçu de l'ixékizumab pendant 13 semaines à une dose hebdomadaire sous-cutanée de 50 mg/kg.

Les études de toxicité sur le développement ont montré que l'ixékizumab traversait le placenta et était présent dans le sang de la descendance jusqu'à l'âge de 6 mois. Une incidence plus élevée de la mortalité post-natale a été observée sur la progéniture des singes traités par ixékizumab, comparés aux témoins. Ceci était principalement dû à un accouchement prématuré ou à une négligence des mères envers leur portée, observations habituelles dans les études précliniques sur les primates, et considérées comme cliniquement non pertinentes.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Saccharose
Polysorbate 80 (E 433)
Eau pour préparations injectables
Hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

2 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).
Ne pas congeler.
Conserver dans son emballage d'origine à l'abri de la lumière.

Taltz peut être conservé en dehors du réfrigérateur jusqu'à 5 jours à une température ne dépassant pas 30°C.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Taltz 40 mg solution injectable en seringue pré-remplie

0,5 mL de solution dans une seringue en verre transparent de type I.
Présentation d'1 seringue pré-remplie.

Taltz 80 mg solution injectable en seringue pré-remplie

1 mL de solution dans une seringue en verre transparent de type I.
Présentations d'1, 2 ou 3 seringues pré-remplies.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Suivre scrupuleusement le manuel d'utilisation de la seringue, inclus avec la notice.
La seringue pré-remplie est à usage unique exclusivement.

Taltz ne doit pas être utilisé si la solution contient des particules ou si elle est trouble et/ou de couleur marron.

Taltz ne doit pas être utilisé s'il a été congelé.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Préparation de 40 mg d'ixékizumab pour les enfants ayant un poids corporel de 25 à 50 kg

Si la seringue pré-remplie de 40 mg n'est pas disponible, les doses de 40 mg d'ixékizumab doivent être préparées et administrées par un professionnel de santé qualifié. Utilisez uniquement Taltz 80 mg solution injectable en seringue pré-remplie lors de la préparation des doses pédiatriques prescrites de 40 mg.

1. Extraire tout le contenu de la seringue préremplie dans un flacon stérile en verre transparent. NE PAS secouer ni agiter le flacon.
2. Utiliser une seringue jetable de 0,5 mL ou 1 mL et une aiguille stérile pour prélever la dose prescrite (0,5 mL pour 40 mg) à partir du flacon.
3. Changer l'aiguille et utiliser une aiguille stérile de 27 Gauge pour procéder à l'injection. Jeter le flacon contenant la quantité non utilisée d'ixékizumab.

La dose préparée d'ixékizumab doit être administrée dans les 4 heures suivant la perforation du flacon stérile à température ambiante.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Eli Lilly and Company (Ireland) Limited, Dunderrow, Kinsale, Co. Cork, Irlande.

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/15/1085/004

EU/1/15/1085/005

EU/1/15/1085/006

EU/1/15/1085/007

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 25 avril 2016

Date du dernier renouvellement : 17 décembre 2020

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <https://www.ema.europa.eu/>.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Taltz 80 mg, solution injectable en stylo pré-rempli

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque stylo pré-rempli contient 80 mg d'ixékizumab dans 1 mL.

L'ixékizumab est produit sur des cellules ovariennes de hamster chinois (CHO) par la technologie de l'ADN recombinant.

Excipient à effet notoire :

Un mL de solution contient 0,30 mg de polysorbate 80.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable

La solution est limpide et incolore à légèrement jaune, avec un pH d'au moins 5,2 et au plus 6,2 et une osmolalité d'au moins 235 mOsm/kg et au plus 360 mOsm/kg.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Psoriasis en plaques

Taltz est indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'adulte qui nécessite un traitement systémique.

Psoriasis en plaques de l'enfant et de l'adolescent

Taltz est indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'enfant à partir de 6 ans et ayant un poids corporel d'au moins 25 kg et l'adolescent qui nécessitent un traitement systémique.

Rhumatisme psoriasique

Taltz, seul ou en association avec le méthotrexate, est indiqué dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif chez les patients adultes qui ont présenté une réponse inadéquate, ou une intolérance, à un ou plusieurs traitements de fond (DMARDs) (voir rubrique 5.1).

Spondyloarthrite axiale

Spondylarthrite ankylosante (spondyloarthrite axiale radiographique)

Taltz est indiqué dans le traitement de la spondylarthrite ankylosante active chez les patients adultes, en cas de réponse inadéquate à un traitement conventionnel.

Spondyloarthrite axiale non radiographique

Taltz est indiqué dans le traitement de la spondyloarthrite axiale non radiographique active chez les patients adultes, avec des signes objectifs d'inflammation, se traduisant par un taux élevé de

protéine C réactive (CRP) et/ou de signes visibles à l'imagerie par résonance magnétique (IRM), en cas de réponse inadéquate aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).

Arthrite juvénile idiopathique (AJI)

Arthrite juvénile psoriasique

Taltz, seul ou en association avec le méthotrexate, est indiqué dans le traitement de l'arthrite juvénile psoriasique active chez les patients âgés de 6 ans et plus et ayant un poids corporel d'au moins 25 kg, qui ont présenté une réponse inadéquate, ou une intolérance, à un traitement conventionnel.

Arthrite juvénile liée à l'enthésite

Taltz, seul ou en association avec le méthotrexate, est indiqué dans le traitement de l'arthrite juvénile liée à l'enthésite active chez les patients âgés de 6 ans et plus et ayant un poids corporel d'au moins 25 kg, qui ont présenté une réponse inadéquate, ou une intolérance, à un traitement conventionnel.

4.2 Posologie et mode d'administration

Ce médicament est destiné à être utilisé sous la conduite et la surveillance d'un médecin expérimenté dans le diagnostic et le traitement des pathologies pour lesquelles il est indiqué.

Posologie

Psoriasis en plaques chez l'adulte

La dose recommandée est de 160 mg en injection sous-cutanée (deux injections de 80 mg) à la semaine 0, suivie de 80 mg (une injection) aux semaines 2, 4, 6, 8, 10 et 12, puis d'une dose d'entretien de 80 mg (une injection) toutes les 4 semaines (1x/4 sem.).

Psoriasis en plaques chez l'enfant et l'adolescent (âgés de 6 ans et plus)

Les données d'efficacité et de sécurité chez l'enfant âgé de moins de 6 ans ne sont pas disponibles (voir rubrique 5.1). Les données disponibles ne soutiennent pas une posologie pour un poids corporel inférieur à 25 kg.

La dose recommandée en injection sous-cutanée chez l'enfant est basée sur les catégories de poids suivantes :

Poids corporel de l'enfant	Dose initiale recommandée (semaine 0)	Dose recommandée toutes les 4 semaines (1x/4 sem.) par la suite
Supérieur à 50 kg	160 mg (deux injections de 80 mg)	80 mg
De 25 à 50 kg	80 mg	40 mg

Dans le cas où la présentation de 40 mg n'est pas disponible, les doses de 40 mg d'ixékizumab doivent être préparées et administrées par un professionnel de santé qualifié en utilisant la seringue pré-remplie Taltz 80 mg.

N'utiliser le stylo pré-rempli Taltz 80 mg que pour les enfants qui nécessitent une dose de 80 mg sans préparation de la dose.

Taltz n'est pas recommandé chez l'enfant ayant un poids corporel inférieur à 25 kg. Le poids corporel de l'enfant et de l'adolescent doit être noté et régulièrement vérifié avant administration.

Rhumatisme psoriasique

La dose recommandée est de 160 mg en injection sous-cutanée (deux injections de 80 mg) à la semaine 0, suivie de 80 mg (une injection) toutes les 4 semaines. Chez les patients atteints de rhumatisme psoriasique avec un psoriasis en plaques modéré à sévère concomitant, la posologie recommandée est identique à celle du traitement du psoriasis en plaques.

Spondyloarthrite axiale (radiographique et non-radiographique)

La dose recommandée est de 160 mg (deux injections de 80 mg) en injection sous-cutanée à la semaine 0, suivie de 80 mg toutes les 4 semaines (voir rubrique 5.1 pour plus d'informations).

Arthrite juvénile idiopathique (âge de 6 ans et plus)

Arthrite juvénile psoriasique ou arthrite juvénile liée à l'enthésite

Les données d'efficacité et de sécurité chez l'enfant âgé de moins de 6 ans ne sont pas disponibles (voir rubrique 5.1). Les données disponibles ne soutiennent pas une posologie pour un poids corporel inférieur à 25 kg.

La dose recommandée en injection sous-cutanée chez l'enfant est basée sur les catégories de poids suivantes :

Poids corporel de l'enfant	Dose initiale recommandée (semaine 0)	Dose recommandée toutes les 4 semaines (1x/4 sem.) par la suite
Supérieur à 50 kg	160 mg (deux injections de 80 mg)	80 mg
De 25 à 50 kg	80 mg	40 mg

Dans le cas où la présentation de 40 mg ne serait pas disponible, les doses de 40 mg d'ixékizumab doivent être préparées et administrées par un professionnel de santé qualifié en utilisant la seringue pré-remplie Taltz 80 mg.

N'utiliser le stylo pré-rempli Taltz 80 mg que pour les enfants qui nécessitent une dose de 80 mg sans préparation de la dose.

Taltz n'est pas recommandé chez l'enfant ayant un poids corporel inférieur à 25 kg. Le poids corporel de l'enfant et de l'adolescent doit être noté et régulièrement vérifié avant administration.

Dans toutes les indications (psoriasis en plaques chez l'adulte et l'enfant, rhumatisme psoriasique, spondyloarthrite axiale, arthrite juvénile idiopathique incluant l'arthrite juvénile psoriasique et l'arthrite juvénile liée à l'enthésite), un arrêt du traitement doit être envisagé en l'absence de réponse au bout de 16 à 20 semaines. Certains patients ayant une réponse initiale partielle peuvent obtenir une amélioration en poursuivant le traitement au-delà de 20 semaines.

Populations particulières

Sujets âgés

Aucune adaptation de la dose n'est requise chez les patients de ≥ 65 ans (voir rubrique 5.2).

Les informations sur les patients de 75 ans et plus sont limitées.

Insuffisance rénale ou hépatique

Taltz n'a pas été étudié dans ces populations de patients. Aucune recommandation posologique ne peut donc être faite.

Population pédiatrique

Psoriasis en plaques chez l'enfant et arthrite juvénile idiopathique (arthrite juvénile psoriasique ou arthrite juvénile liée à l'enthésite) (poids corporel inférieur à 25 kg et âge de moins de 6 ans)

Il n'y a pas d'indication pertinente à l'utilisation de Taltz chez les enfants ayant un poids corporel inférieur à 25 kg et âgés de moins de 6 ans dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère et de l'arthrite juvénile idiopathique incluant l'arthrite juvénile psoriasique ou l'arthrite juvénile liée à l'enthésite

Mode d'administration

Voie sous-cutanée.

Taltz doit être administré en injection sous-cutanée. Il est possible d'alterner les sites d'injection. Dans la mesure du possible, il convient d'éviter d'effectuer les injections dans les zones de peau présentant des lésions psoriasiques. La solution/le stylo ne doit pas être secoué(e).

Après une formation adaptée à la technique d'injection sous-cutanée, les patients peuvent eux-mêmes s'injecter Taltz si un professionnel de santé estime que c'est approprié. Toutefois, le médecin doit assurer un suivi adéquat des patients. Des instructions détaillées pour l'administration sont fournies dans la notice et le manuel d'utilisation.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité sévère à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Infections actives cliniquement graves (par exemple une tuberculose active, voir rubrique 4.4).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

Infections

Le traitement par Taltz est associé à une augmentation du taux d'infections telles que les infections des voies respiratoires supérieures, la candidose buccale, la conjonctivite et les infections fongiques à dermatophytes (voir rubrique 4.8).

Taltz doit être administré avec précaution aux patients atteints d'une infection chronique cliniquement significative ou ayant des antécédents d'infection récidivante. Les patients doivent être informés de la nécessité de consulter un médecin en cas de signes ou symptômes évocateurs d'une infection. En cas d'apparition d'une infection, il convient de mettre en place une surveillance étroite et d'arrêter le traitement par Taltz si le patient ne répond pas à un traitement standard ou si l'infection s'aggrave. Le traitement par Taltz ne devrait pas être repris tant que l'infection n'est pas guérie.

Taltz ne doit pas être administré à des patients atteints de tuberculose (TB) active. Chez les patients présentant une TB latente, il faut envisager la mise en place d'un traitement anti-TB avant l'instauration du traitement par Taltz.

Hypersensibilité

Des réactions graves d'hypersensibilité, notamment des cas d'anaphylaxie, d'angioedème, d'urticaire et, rarement, des réactions graves d'hypersensibilité retardée (10-14 jours après l'injection) incluant urticaire généralisé, dyspnée et titres élevés d'anticorps, ont été signalées. En cas de réaction d'hypersensibilité grave, l'administration de Taltz doit être interrompue immédiatement et un traitement approprié instauré.

Maladie inflammatoire chronique de l'intestin (incluant la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique)

Des nouveaux cas ou des aggravations de maladie inflammatoire chronique de l'intestin ont été signalés avec l'ixékizumab (voir rubrique 4.8). L'ixékizumab n'est pas recommandé chez les patients atteints d'une maladie inflammatoire chronique de l'intestin. En cas d'apparition de signes et symptômes d'une maladie inflammatoire chronique de l'intestin chez un patient, ou en cas d'exacerbation d'une maladie inflammatoire chronique de l'intestin préexistante, l'ixékizumab devra être interrompu et une prise en charge médicale appropriée devra être mise en place.

Immunisations

Taltz ne doit pas être utilisé avec des vaccins vivants. On ne dispose d'aucune donnée sur la réponse à des vaccins vivants. Les données sur la réponse à des vaccins inactivés sont insuffisantes (voir rubrique 5.1).

Excipients à effet notoire

Sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose de 80 mg, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

Polysorbate

Ce médicament contient 0,30 mg de polysorbate 80 dans chaque stylo pré-rempli de 80 mg équivalent à 0,30 mg/mL. Les polysorbates peuvent provoquer des réactions allergiques.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Dans les études sur le psoriasis en plaques, la sécurité de Taltz en association à d'autres agents immunomodulateurs ou à la photothérapie n'a pas été évaluée.

Dans les analyses pharmacocinétiques de population, la clairance de l'ixékizumab n'a pas été affectée par l'administration concomitante de corticoïdes oraux, d'AINS, de sulfasalazine ou de méthotrexate.

Substrats du cytochrome P450

Les résultats d'une étude d'interactions chez des patients ayant un psoriasis modéré à sévère ont montré que l'administration d'ixékizumab pendant 12 semaines avec des substances métabolisées par le CYP3A4 (ex : le midazolam), le CYP2C9 (ex : la warfarine), le CYP2C19 (ex : l'oméprazole), le CYP1A2 (ex : la caféine) ou le CYP2D6 (ex : le dextrométhorphan) n'a pas d'impact cliniquement significatif sur la pharmacocinétique de ces substances.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement et pendant au moins 10 semaines après la fin du traitement.

Grossesse

Il existe des données limitées concernant l'utilisation de l'ixékizumab chez la femme enceinte. Les études réalisées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la grossesse, le développement embryonnaire/fœtal, l'accouchement ou le développement post-natal (voir rubrique 5.3). Par précaution, il est préférable d'éviter l'administration de Taltz pendant la grossesse.

Allaitement

On ne sait pas si l'ixékizumab est excrété dans le lait maternel ou s'il passe dans la circulation sanguine après ingestion. Cependant, l'ixékizumab est excrété à de faibles taux dans le lait des guenons *Cynomolgus*. Le cas échéant, il convient donc de décider soit d'arrêter l'allaitement, soit d'interrompre le traitement par Taltz en tenant compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et de celui du traitement pour la mère.

Fertilité

L'effet de l'ixékizumab sur la fertilité de l'homme n'a pas été évalué. Les études réalisées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la fertilité (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Taltz n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont été des réactions au site d'injection (15,5 %) et des infections des voies respiratoires supérieures (16,4 %) (le plus souvent, rhinopharyngite).

Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables observés dans le cadre des études cliniques et issus des notifications post-commercialisation (Tableau 1) sont répertoriés par classe de systèmes d'organes selon la classification MedDRA. Au sein de chaque classe de systèmes d'organes, les effets indésirables ont été classés par ordre décroissant de fréquence. Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont classés par ordre décroissant de gravité. De plus, la catégorie de fréquence correspondante pour chaque effet indésirable est basée sur la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$).

Au total, 8 956 patients ont été traités par Taltz au cours des études cliniques en aveugle et en ouvert dans le psoriasis en plaques, le rhumatisme psoriasique, la spondyloarthrite axiale et d'autres maladies auto-immunes. Sur l'ensemble de ces patients, 6 385 patients adultes et 196 enfants ont été exposés à Taltz pendant au moins un an, ce qui représente une exposition cumulée de 19 833 patients-années pour les adultes et 207 patients-années pour les enfants.

Tableau 1. Liste des effets indésirables observés dans les études cliniques et issus des notifications post-commercialisation

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effet indésirable
Infections et infestations	Très fréquent	Infection des voies respiratoires supérieures
	Fréquent	Infection fongique à dermatophytes, Herpès simplex (mucocutané)
	Peu fréquent	Grippe, Rhinite, Candidose buccale, Conjonctivite, Cellulite
	Rare	Candidose oesophagienne
Affections hématologiques et du système lymphatique	Peu fréquent	Neutropénie, Thrombopénie
Affections du système immunitaire	Peu fréquent	Angioedème
	Rare	Anaphylaxie
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Fréquent	Douleur oro-pharyngée
Affections gastro-intestinales	Fréquent	Nausées
	Peu fréquent	Maladie inflammatoire chronique de l'intestin
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Peu fréquent	Urticaire, Rash, Eczéma, Eczéma dyshidrosique
	Rare	Dermatite exfoliative
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent	Réactions au site d'injection ^a

^a Voir la rubrique Description d'effets indésirables sélectionnés.

Description d'effets indésirables sélectionnés

Réactions au site d'injection

Les réactions au site d'injection les plus fréquemment observées étaient érythème et douleur. Pour la majorité, ces réactions ont été d'intensité légère à modérée et n'ont pas donné lieu à l'arrêt de Taltz. Dans les études sur le psoriasis en plaques chez l'adulte, les réactions au site d'injection étaient plus fréquentes chez les sujets ayant un poids corporel < 60 kg comparés aux sujets ayant un poids corporel ≥ 60 kg (25 % *versus* 14 % pour les groupes combinés 1x/2 sem. et 1x/4 sem.). Dans les études sur le rhumatisme psoriasique, les réactions au site d'injection étaient plus fréquentes chez les sujets avec un poids corporel < 100 kg comparés aux sujets ayant un poids corporel ≥ 100 kg (24 % *versus* 13 % pour les groupes combinés 1x/2 sem. et 1x/4 sem.). Dans les études sur la spondyloarthrite axiale, les fréquences des réactions au site d'injection ont été similaires chez les sujets ayant un poids corporel < 100 kg comparés aux sujets ayant un poids corporel ≥ 100 kg (14 % *versus* 9 % pour les groupes combinés 1x/2 sem. et 1x/4 sem.). L'augmentation de la fréquence des réactions au site d'injection dans les groupes combinés 1x/2 sem. et 1x/4 sem. par rapport au groupe placebo n'a pas conduit à une augmentation des arrêts de traitements dans les études sur le psoriasis en plaques, sur le rhumatisme psoriasique ou sur la spondyloarthrite axiale.

Les résultats décrits ci-dessus sont obtenus avec la formulation d'origine de Taltz. Dans une étude croisée en simple aveugle, randomisée, menée chez 45 sujets sains, qui compare la formulation d'origine à la nouvelle formulation sans citrate, les scores de douleur sur l'Echelle Visuelle

Analogique (EVA) obtenus avec la formulation sans citrate ont été plus faibles de façon statistiquement significative par rapport aux scores EVA obtenus avec la formulation d'origine pendant l'injection (différence par la Méthode des Moindres Carrés (MMC) pour le score EVA de -21,69) et 10 minutes après l'injection (différence par la MMC pour le score EVA de -4,47).

Infections

Pendant la période contrôlée *versus* placebo des études cliniques de phase III dans le psoriasis en plaques chez les adultes, des infections ont été rapportées chez 27,2 % des patients traités par Taltz pendant une durée maximale de 12 semaines, contre 22,9 % des patients traités par placebo.

La majorité des infections était non grave et d'intensité légère à modérée, la plupart n'ont pas nécessité un arrêt de traitement. Des infections graves sont survenues chez 13 patients (0,6 %) traités par Taltz et chez 3 patients (0,4 %) traités par le placebo (voir rubrique 4.4). Sur la durée totale du traitement, les infections ont été rapportées chez 52,8 % des patients traités par Taltz (46,9 pour 100 patients-années). Les infections graves ont été rapportées chez 1,6 % des patients traités par Taltz (1,5 pour 100 patients-années).

Les taux d'infection observés dans les études cliniques sur le rhumatisme psoriasique et sur la spondyloarthrite axiale étaient similaires à ceux observés dans les études cliniques sur le psoriasis en plaques, à l'exception des effets indésirables grippe et conjonctivite, qui étaient fréquents chez les patients atteints de rhumatisme psoriasique.

Évaluation biologique de la neutropénie et thrombopénie

Dans les études sur le psoriasis en plaques chez l'adulte, 9 % des patients traités par Taltz ont développé une neutropénie. Dans la plupart des cas, le taux de polynucléaires neutrophiles dans le sang a été $\geq 1\ 000$ cellules/mm³. De tels niveaux de neutropénie peuvent persister, fluctuer ou être transitoires. 0,1 % des patients ayant reçu Taltz ont eu un taux de neutrophiles $< 1\ 000$ cellules/mm³. En général, la neutropénie n'a pas nécessité l'arrêt de Taltz.

3 % des patients exposés à Taltz ont eu une variation par rapport à une valeur initiale normale de plaquettes comprise entre $< 150\ 000$ plaquettes/mm³ et $\geq 75\ 000$ cellules/mm³. La thrombopénie peut persister, fluctuer ou être transitoire.

La fréquence des neutropénies et des thrombopénies dans les études cliniques sur le rhumatisme psoriasique et sur la spondyloarthrite axiale est similaire à celle observée dans les études sur le psoriasis en plaques.

Immunogénicité

Environ 9 à 17 % des patients adultes atteints de psoriasis en plaques traités par Taltz à la posologie recommandée ont développé des anticorps anti-médicament. Dans la majorité des cas, les titres étaient faibles et n'ont pas été associés à une diminution de la réponse clinique jusqu'à 60 semaines de traitement. Cependant, environ 1 % des patients traités par Taltz ont présenté des anticorps neutralisants associés à de faibles concentrations du médicament et à une baisse de la réponse clinique.

Chez les patients atteints de rhumatisme psoriasique traités par Taltz à la posologie recommandée jusqu'à 52 semaines, environ 11 % ont développé des anticorps anti-médicament. Dans la majorité des cas les titres étaient faibles et environ 8 % ont présenté des anticorps neutralisants. Aucun lien apparent entre la présence d'anticorps neutralisants et l'impact sur la concentration du médicament ou sur son efficacité n'a été observé.

Parmi les enfants et adolescents atteints de psoriasis traités par Taltz à la posologie recommandée jusqu'à 12 semaines, 21 patients (18 %) ont développé des anticorps anti-médicament, dont les titres étaient faibles dans environ la moitié des cas et 5 patients (4 %) ont présenté des anticorps neutralisants associés à de faibles concentrations du médicament. Il n'a été établi aucun lien avec la réponse clinique ou avec des événements indésirables.

Chez les patients atteints de spondyloarthrite axiale radiographique traités par Taltz à la posologie recommandée jusqu'à 16 semaines, 5,2 % ont développé des anticorps anti-médicament. Dans la majorité des cas les titres étaient faibles et environ 1,5 % (3 patients) ont présenté des anticorps neutralisants. Chez ces 3 patients, les échantillons positifs pour les anticorps neutralisants contenaient de faibles concentrations d'ixékizumab et aucun de ces patients n'a atteint une réponse ASAS40. Chez les patients atteints de spondyloarthrite axiale non radiographique traités par Taltz à la posologie recommandée jusqu'à 52 semaines, 8,9 % ont développé des anticorps anti-médicament, dont les titres étaient faibles dans tous les cas ; aucun patient n'a présenté d'anticorps neutralisants ; et aucune association apparente n'a été observée entre la présence d'anticorps anti-médicament et la concentration, l'efficacité ou la sécurité d'emploi du médicament.

Chez les patients atteints d'arthrite juvénile idiopathique (arthrite juvénile psoriasique et arthrite juvénile liée à l'enthésite) traités par ixékizumab selon le schéma posologique recommandé jusqu'à 104 semaines, 18 patients (22,8 %) ont développé des anticorps anti-médicament, dont les titres étaient faibles à modérés dans tous les cas. Aucune association apparente n'a été observée entre la présence d'anticorps anti-médicaments et la concentration, l'efficacité ou la sécurité d'emploi du médicament.

Quelle que soit l'indication, un lien entre l'immunogénicité et les événements indésirables apparus sous traitement n'a pas clairement été établi.

Population pédiatrique

Le profil de sécurité observé chez les enfants atteints de psoriasis en plaques, traités par Taltz toutes les 4 semaines, est cohérent avec le profil de sécurité observé chez les patients adultes atteints de psoriasis en plaques, à l'exception des fréquences des effets indésirables conjonctivite, grippe et urticaire, qui étaient fréquents chez les enfants. Bien que peu fréquentes, les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin étaient également plus fréquentes chez les enfants et les adolescents. Dans l'étude clinique pédiatrique, la maladie de Crohn est survenue chez 0,9 % des patients du groupe Taltz et chez 0 % des patients du groupe placebo durant la période de 12 semaines contrôlée *versus* placebo. La maladie de Crohn est apparue chez un total de 4 patients (2,0 %) traités par Taltz au cours de la combinaison des périodes contrôlées *versus* placebo et de maintenance de l'étude clinique pédiatrique.

Dans l'essai clinique en ouvert sur l'arthrite juvénile idiopathique (arthrite juvénile psoriasique ou arthrite juvénile liée à l'enthésite) chez les enfants et adolescents traités à la dose recommandée d'ixékizumab en injection sous-cutanée, les effets indésirables étaient cohérents avec le profil de sécurité connu de l'ixékizumab dans l'ensemble des données de sécurité intégrées pour l'indication psoriasis en plaques de l'enfant et l'adolescent, ainsi que pour les indications chez l'adulte du psoriasis en plaques modéré à sévère, du rhumatisme psoriasique et de la spondyloarthrite axiale, à l'exception des fréquences des effets indésirables pour la grippe (fréquent), la rhinite (fréquent) et la conjonctivite (fréquent).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir Annexe V.

4.9 Surdosage

Des doses jusqu'à 180 mg ont été administrées par voie sous-cutanée dans le cadre d'essais cliniques sans toxicité dose-limitante. Dans le cadre d'essais cliniques, des surdosages jusqu'à 240 mg en une seule administration par voie sous-cutanée, ont été rapportés sans aucun événement indésirable grave. En cas de surdosage, il est recommandé de surveiller l'apparition de signes ou de symptômes de réactions indésirables et si besoin d'instaurer immédiatement un traitement symptomatique.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Immunosuppresseurs, inhibiteurs de l'interleukine, Code ATC : L04AC13.

Mécanisme d'action

L'ixékizumab est un anticorps monoclonal IgG4 qui se lie spécifiquement et avec une affinité élevée (< 3 pM) à l'interleukine 17A (à la fois IL-17A et IL-17A/F). Des concentrations élevées d'IL-17A favorisant la prolifération et l'activation des kératinocytes ont été associées à la pathogenèse du psoriasis, ainsi qu'à la pathogenèse du rhumatisme psoriasique et de la spondyloarthrite axiale provoquant une inflammation qui entraîne des lésions osseuses érosives et une néoformation osseuse pathologique. La neutralisation de l'IL-17A par l'ixékizumab inhibe ces phénomènes. L'ixékizumab ne se lie pas aux ligands IL-17B, IL-17C, IL-17D, IL-17E ni IL-17F.

Les essais de liaison *in vitro* ont confirmé que l'ixékizumab ne se lie pas aux récepteurs humains Fcγ I, IIa et IIIa ni au composant du complément C1q.

Effets pharmacodynamiques

L'ixékizumab module les réponses biologiques induites ou régulées par l'IL-17A. Sur la base des données des biopsies de peau psoriasiques issues d'une étude de phase I, on observe une tendance liée à la dose en faveur d'une diminution de l'épaisseur de l'épiderme, du nombre de kératinocytes, de lymphocytes T et de cellules dendritiques en prolifération, ainsi que des diminutions des marqueurs d'inflammation locale entre le stade initial et le jour 43. En conséquence, le traitement par ixékizumab réduit l'érythème, l'induration et la desquamation présente dans les lésions de psoriasis en plaques.

Il a été observé que l'ixékizumab réduisait (au bout d'1 semaine de traitement) les taux de protéine C réactive, qui est un marqueur de l'inflammation.

Efficacité et sécurité cliniques

Psoriasis en plaques chez l'adulte

L'efficacité et la sécurité de l'ixékizumab ont été évaluées dans le cadre de trois études de phase III randomisées, en double-aveugle, contrôlées *versus* placebo chez des patients adultes (N = 3 866) atteints de psoriasis en plaques modéré à sévère, candidats à la photothérapie ou à un traitement systémique (UNCOVER-1, UNCOVER-2 et UNCOVER-3). L'efficacité et la sécurité de l'ixékizumab ont également été évaluées *versus* étanercept (UNCOVER-2 et UNCOVER-3). Les patients randomisés dans le groupe ixékizumab qui, à la 12^{ème} semaine, étaient répondeurs selon le score sPGA (static Physician Global Assessment ou Evaluation Globale du Médecin) (0 ou 1) ont été re-randomisés pour recevoir du placebo ou ixékizumab pendant 48 semaines supplémentaires (UNCOVER-1 et UNCOVER-2) ; les patients randomisés dans le groupe placebo, étanercept ou ixékizumab, non-répondeurs selon le score sPGA de 0 ou 1, ont été traités par ixékizumab pendant 48 semaines maximum. De plus, l'efficacité et la sécurité à long terme ont été évaluées pour les trois études sur une durée totale de 5 ans chez les patients ayant participé à l'intégralité des études.

64 % des patients avaient reçu un traitement systémique antérieur (biologique, systémique conventionnel ou psoralène et ultraviolets A (PUVA)), 43,5 % avaient déjà été traités par photothérapie, 49,3 % avaient déjà reçu un traitement systémique conventionnel et 26,4 % une biothérapie. 14,9 % avaient reçu au moins un agent anti-TNF alfa et 8,7 % un anti-IL-12/IL-23. 23,4 % des patients avaient des antécédents de rhumatisme psoriasique au stade initial.

Dans ces trois études, les co-critères d'évaluation principaux étaient la proportion de patients ayant atteint une réponse PASI 75 (Psoriasis Area and Severity Index ou Indice d'étendue et de sévérité du

psoriasis) et une réponse sPGA 0 (« blanchi ») ou « 1 » (« minimal ») à la 12^{ème} semaine par rapport au placebo. Le score PASI médian était compris entre 17,4 et 18,3 ; 48,3 % à 51,2 % des patients présentaient un score sPGA initial de sévère ou très sévère et un score de prurit moyen compris entre 6,3 et 7,1 sur l'échelle d'évaluation numérique des démangeaisons (itch NRS [Numeric Rating Scale]).

Réponse clinique au bout de 12 semaines

1 296 patients ont été randomisés (1:1:1) dans l'étude UNCOVER-1 pour recevoir le placebo ou ixékizumab (80 mg toutes les deux ou quatre semaines [1x/2 sem. ou 1x/4 sem.] après une dose initiale de 160 mg) pendant 12 semaines.

Tableau 2. Résultats d'efficacité à la semaine 12 dans l'étude UNCOVER-1

Critères d'évaluation	Nombre de patients (%)			Différence du taux de réponse <i>versus</i> placebo (IC 95 %)	
	Placebo (N = 431)	Ixékizumab 80 mg 1x/4 sem. (N = 432)	Ixékizumab 80 mg 1x/2 sem. (N = 433)	Ixékizumab 80 mg 1x/4 sem.	Ixékizumab 80 mg 1x/2 sem.
sPGA de 0 (blanchi) ou de 1 (minimal)	14 (3,2)	330 (76,4) ^a	354 (81,8) ^a	73,1 (68,8 ; 77,5)	78,5 (74,5 ; 82,5)
sPGA de 0 (blanchi)	0	149 (34,5) ^a	160 (37,0) ^a	34,5 (30,0 ; 39,0)	37,0 (32,4 ; 41,5)
PASI 75	17 (3,9)	357 (82,6) ^a	386 (89,1) ^a	78,7 (74,7 ; 82,7)	85,2 (81,7 ; 88,7)
PASI 90	2 (0,5)	279 (64,6) ^a	307 (70,9) ^a	64,1 (59,6 ; 68,7)	70,4 (66,1 ; 74,8)
PASI 100	0	145 (33,6) ^a	153 (35,3) ^a	33,6 (29,1 ; 38,0)	35,3 (30,8 ; 39,8)
Diminution du score Itch NRS $\geq 4^b$	58 (15,5)	305 (80,5) ^a	336 (85,9) ^a	65,0 (59,5 ; 70,4)	70,4 (65,4 ; 75,5)

Abréviations : N = nombre de patients dans la population en intention de traiter

Note : les patients ayant des données manquantes ont été comptés comme non-répondeurs

^a $p < 0,001$ versus placebo

^b Patients avec itch NRS ≥ 4 à l'initial : placebo N = 374, Ixékizumab 80 mg 1x/4 sem. N = 379, Ixékizumab 80 mg 1x/2 sem. N = 391

1 224 patients ont été randomisés (1:2:2:2) dans l'étude UNCOVER-2 pour recevoir le placebo ou l'ixékizumab (80 mg toutes les deux ou quatre semaines [1x/2 sem. ou 1x/4 sem.] après une dose initiale de 160 mg) ou de l'étanercept 50 mg deux fois par semaine pendant 12 semaines.

Tableau 3. Résultats d'efficacité à la semaine 12 dans l'étude UNCOVER-2

Critères d'évaluation	Nombre de patients (%)				Différence du taux de réponse versus placebo (IC 95 %)	
	Placebo (N = 168)	Ixékizumab 80 mg 1x/4 sem. (N = 347)	Ixékizumab 80 mg 1x/2 sem. (N = 351)	Etanercept 50 mg deux fois par semaine (N = 358)	Ixékizumab 80 mg 1x/4 sem.	Ixékizumab 80 mg 1x/2 sem.
sPGA de 0 (blanchi) ou de 1 (minimal)	4 (2,4)	253 (72,9) ^{a,b}	292 (83,2) ^{a,b}	129 (36,0) ^a	70,5 (65,3 ; 75,7)	80,8 (76,3 ; 85,4)
sPGA de 0 (blanchi)	1 (0,6)	112 (32,3) ^{a,b}	147 (41,9) ^{a,b}	21 (5,9) ^c	31,7 (26,6 ; 36,7)	41,3 (36,0 ; 46,6)
PASI 75	4 (2,4)	269 (77,5) ^{a,b}	315 (89,7) ^{a,b}	149 (41,6) ^a	75,1 (70,2 ; 80,1)	87,4 (83,4 ; 91,3)
PASI 90	1 (0,6)	207 (59,7) ^{a,b}	248 (70,7) ^{a,b}	67 (18,7) ^a	59,1 (53,8 ; 64,4)	70,1 (65,2 ; 75,0)
PASI 100	1 (0,6)	107 (30,8) ^{a,b}	142 (40,5) ^{a,b}	19 (5,3) ^c	30,2 (25,2 ; 35,2)	39,9 (34,6 ; 45,1)
Diminution du score itch NRS ≥ 4 ^d	19 (14,1)	225 (76,8) ^{a,b}	258 (85,1) ^{a,b}	177 (57,8) ^a	62,7 (55,1 ; 70,3)	71,1 (64,0 ; 78,2)

Abréviations : N = nombre de patients dans la population en intention de traiter

Note : les patients ayant des données manquantes ont été comptés comme non-répondeurs

^a $p < 0,001$ versus placebo ; ^b $p < 0,001$ versus étanercept

^c $p < 0,01$ versus placebo

^d Patients avec itch NRS ≥ 4 à l'initial : placebo N = 135, ixékizumab 80 mg 1x/4 sem. N = 293, ixékizumab 80 mg 1x/2 sem. N = 303, étanercept N = 306

1 346 patients ont été randomisés (1:2:2:2) dans l'étude UNCOVER-3 pour recevoir le placebo ou l'ixékizumab (80 mg toutes les deux ou quatre semaines [1x/2 sem. ou 1x/4 sem.] après une dose initiale de 160 mg) ou de l'étanercept 50 mg deux fois par semaine pendant 12 semaines.

Tableau 4. Résultats d'efficacité à la semaine 12 dans l'étude UNCOVER-3

Critères d'évaluation	Nombre de patients (%)				Différence du taux de réponse <i>versus</i> placebo (IC 95 %)	
	Placebo (N = 193)	Ixékizumab 80 mg 1x/4 sem. (N = 386)	Ixékizumab 80 mg 1x/2 sem. (N = 385)	Etanercept 50 mg deux fois par semaine (N = 382)	Ixékizumab 80 mg 1x/4 sem.	Ixékizumab 80 mg 1x/2 sem.
sPGA de 0 (blanchi) ou de 1 (minimal)	13 (6,7)	291 (75,4) ^{a,b}	310 (80,5) ^{a,b}	159 (41,6) ^a	68,7 (63,1 ; 74,2)	73,8 (68,5 ; 79,1)
sPGA de 0 (blanchi)	0	139 (36,0) ^{a,b}	155 (40,3) ^{a,b}	33 (8,6) ^a	36,0 (31,2 ; 40,8)	40,3 (35,4 ; 45,2)
PASI 75	14 (7,3)	325 (84,2) ^{a,b}	336 (87,3) ^{a,b}	204 (53,4) ^a	76,9 (71,8 ; 82,1)	80,0 (75,1 ; 85,0)
PASI 90	6 (3,1)	252 (65,3) ^{a,b}	262 (68,1) ^{a,b}	98 (25,7) ^a	62,2 (56,8 ; 67,5)	64,9 (59,7 ; 70,2)
PASI 100	0	135 (35,0) ^{a,b}	145 (37,7) ^{a,b}	28 (7,3) ^a	35 (30,2 ; 39,7)	37,7 (32,8 ; 42,5)
Diminution du score itch NRS $\geq 4^c$	33 (20,9)	250 (79,9) ^{a,b}	264 (82,5) ^{a,b}	200 (64,1) ^a	59,0 (51,2 ; 66,7)	61,6 (54,0 ; 69,2)

Abréviations : N = nombre de patients dans la population en intention de traiter

Note : les patients ayant des données manquantes ont été comptés comme non-répondeurs

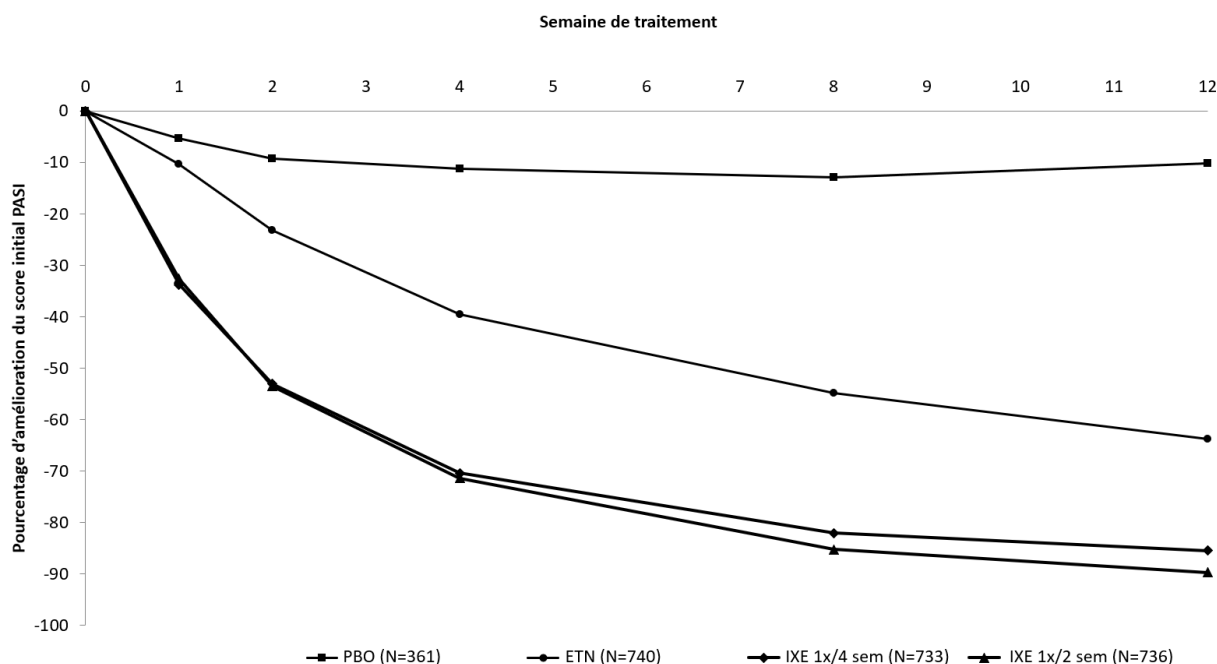
^a $p < 0,001$ *versus* placebo

^b $p < 0,001$ *versus* étanercept

^c *Patients avec itch NRS ≥ 4 à l'initial : placebo N = 158, ixékizumab 80 mg 1x/4 sem. N = 313, ixékizumab 80 mg 1x/2 sem. N = 320, étanercept N = 312*

L'ixékizumab a été associé à une efficacité précoce avec une diminution supérieure à 50 % du score PASI moyen à la semaine 2 (Figure 1). Le pourcentage de patients ayant atteint une réponse PASI 75 a été significativement plus élevé dans le groupe ixékizumab que dans les groupes placebo et étanercept dès la semaine 1. Environ 25 % des patients traités par ixékizumab ont obtenu un score PASI inférieur à 5 à la semaine 2, plus de 55 % ont obtenu un score PASI inférieur à 5 à la semaine 4 et jusqu'à 85 % à la semaine 12 (contre respectivement 3 %, 14 % et 50 % dans le groupe étanercept). Une amélioration significative de l'intensité des démangeaisons a été observée à la semaine 1 chez les patients traités par l'ixékizumab.

Figure 1. Score PASI, amélioration en pourcentage à chaque visite suivant la visite initiale (mBOCF) dans la population en intention de traiter pendant la phase d'induction - UNCOVER-2 et UNCOVER-3



L'efficacité et la sécurité de l'ixékizumab ont été démontrées quels que soient l'âge, le sexe, l'origine ethnique, le poids corporel, le score de gravité PASI initial, la localisation des plaques, indépendamment de la présence d'un rhumatisme psoriasique concomitant et de la prise d'un traitement antérieur biologique. L'ixékizumab s'est montré efficace chez les patients naïfs de tout traitement systémique, naïfs de tout traitement biologique, exposés à des traitements biologiques/anti-TNF et en échec aux traitements biologiques/anti-TNF.

Chez les patients identifiés comme non-répondeurs à l'étanercept selon le score sPGA de 0 ou 1 à la semaine 12 dans l'étude UNCOVER-2 (N = 200) puis traités par l'ixékizumab 80 mg 1x/4 sem. après une période de sevrage thérapeutique de 4 semaines, 73 % et 83,5 % ont obtenu un score sPGA de 0 ou 1 et un PASI 75, respectivement après 12 semaines de traitement par l'ixékizumab.

Dans les 2 études cliniques comprenant un comparateur actif (UNCOVER-2 et UNCOVER-3), le taux d'événements indésirables graves a été de 1,9 % pour les groupes étanercept et ixékizumab et le taux d'arrêt pour cause d'événement indésirable a été de 1,2 % dans le groupe étanercept et de 2,0 % dans le groupe ixékizumab. Le taux d'infections a été de 21,5 % dans le groupe étanercept et de 26,0 % dans le groupe ixékizumab, avec 0,4 % d'événements graves dans le groupe étanercept et 0,5 % dans le groupe ixékizumab.

Maintien de la réponse à la semaine 60 et jusqu'à 5 ans

Les patients initialement randomisés dans le groupe ixékizumab et considérés comme répondeurs à la semaine 12 (c'est-à-dire, score sPGA de 0 ou 1) dans les études UNCOVER-1 et UNCOVER-2 ont été re-randomisés pour 48 semaines supplémentaires de traitement par placebo ou par ixékizumab (80 mg toutes les quatre ou douze semaines ([1x/4 sem. ou 1x/12 sem.])).

Pour les patients répondeurs ayant un score sPGA de 0 ou 1 à la semaine 12 re-randomisés dans le groupe d'arrêt de traitement (c'est-à-dire placebo), le délai moyen de rechute (sPGA \geq 3) a été de 164 jours en regroupant les études UNCOVER-1 et UNCOVER-2. Parmi ces patients, 71,5 % ont de nouveau obtenu un score sPGA de 0 ou 1 dans les 12 semaines suivant la reprise du traitement par l'ixékizumab 80 mg 1x/4 sem.

Tableau 5. Maintien de la réponse et de l'efficacité au bout de 60 semaines (études UNCOVER-1 et UNCOVER-2)

Critères d'évaluation	Nombre de patients (%)				Différence de taux de réponse <i>versus</i> placebo (IC 95 %)	
	80 mg 1x/4 sem. (induction) / Placebo (entretien) (N = 191)	80 mg 1x/2 sem. (induction) / Placebo (entretien) (N = 211)	80 mg 1x/4 sem. (induction) / 80 mg 1x/4 sem. (entretien) (N = 195)	80 mg 1x/2 sem. (induction) / 80 mg 1x/4 sem. (entretien) (N = 221)	80 mg 1x/4 sem. (induction) / 80 mg 1x/4 sem. (entretien)	80 mg 1x/2 sem. (induction) / 80 mg 1x/4 sem. (entretien)
Score sPGA de 0 (blanchi) ou de 1 (minimal) conservé	12 (6,3)	16 (7,6)	134 (68,7) ^a	173 (78,3) ^a	62,4 (55,1 ; 69,8)	70,7 (64,2 ; 77,2)
Score sPGA de 0 (blanchi) conservé ou atteint	3 (1,6)	6 (2,8)	96 (49,2) ^a	130 (58,8) ^a	47,7 (40,4 ; 54,9)	56,0 (49,1 ; 62,8)
PASI 75 conservé ou atteint	15 (7,9)	19 (9,0)	145 (74,4) ^a	184 (83,3) ^a	66,5 (59,3 ; 73,7)	74,3 (68,0 ; 80,5)
PASI 90 conservé ou atteint	9 (4,7)	10 (4,7)	130 (66,7) ^a	169 (76,5) ^a	62,0 (54,7 ; 69,2)	71,7 (65,4 ; 78,0)
PASI 100 conservé ou atteint	3 (1,6)	6 (2,8)	97 (49,7) ^a	127 (57,5) ^a	48,2 (40,9 ; 55,4)	54,6 (47,7 ; 61,5)

Abréviations : N = nombre de patients dans la population analysée

Note : les patients ayant des données manquantes ont été comptés comme non-répondeurs

^a *p < 0,001 versus placebo*

L'ixékizumab a permis de maintenir la réponse chez les patients naïfs de traitement systémique, naïfs de traitement biologique, exposés à des traitements biologiques/anti-TNF et en échec aux traitements biologiques/anti-TNF.

Des améliorations significatives ont été observées entre l'inclusion et la semaine 12 *versus* placebo et étanercept pour le psoriasis unguéal (mesurées par le Nail Psoriasis Severity Index [NAPSI ou Indice de Gravité du Psoriasis Unguéal]), pour le psoriasis du cuir chevelu (mesurées par le Psoriasis Scalp Severity Index [PSSI ou Indice de Gravité du Psoriasis du Cuir Chevelu]) et pour le psoriasis palmoplantaire (mesurées par le Palmoplantar Psoriasis Severity Index [PPASI ou Indice de Gravité du Psoriasis Palmoplantaire]) et persistaient à la semaine 60 chez les patients traités par l'ixékizumab qui étaient répondeurs selon le score sPGA de 0 ou 1 à la semaine 12.

Sur 591 patients ayant été traités par l'ixékizumab une fois toutes les 2 semaines pendant la période d'induction, puis une fois toutes les 4 semaines par la suite dans les études cliniques UNCOVER-1, UNCOVER-2 et UNCOVER-3, 427 ont achevé 5 ans de traitement par l'ixékizumab. Parmi ces patients, 101 ont eu besoin d'une augmentation de la dose. Parmi les 427 patients ayant terminé l'évaluation à la semaine 264, 295 (69 %), 289 (68 %) et 205 (48 %) ont respectivement atteint une réponse sPGA de 0 ou 1, une réponse PASI 90 et une réponse PASI 100 à la semaine 264. Les scores DLQI ont été collectés après la période d'induction dans UNCOVER-1 et UNCOVER-2, 113 patients (66 %) ont obtenu une réponse DLQI de 0 ou 1.

Qualité de vie/résultats rapportés par les patients

A la semaine 12 et dans toutes les études, l'ixékizumab a été associé à une amélioration statistiquement significative de la qualité de vie liée à la santé, évaluée par la diminution moyenne à partir du stade initial dans les catégories de l'indice DLQI (Dermatology Quality of Life Index ou Indice Dermatologique de Qualité de Vie) (de -10,2 à -11,1 avec ixékizumab 80 mg 1x/2 sem., de -9,4 à -10,7 avec ixékizumab 80 mg 1x/4 sem., de -7,7 à -8,0 avec étanercept et de -1,0 à -2,0 avec le placebo). Une proportion significativement plus importante de patients traités par l'ixékizumab a atteint un DLQI de 0 ou 1. A travers les études, une proportion significativement plus importante de patients traités par l'ixékizumab a atteint une diminution de ce score ≥ 4 points à la semaine 12 (84,6 % pour l'ixékizumab 1x/2 sem., 79,2 % pour l'ixékizumab 1x/4 sem. et 16,5 % pour le placebo) et ce bénéfice s'est maintenu dans le temps jusqu'à la semaine 60 chez les patients traités par l'ixékizumab qui étaient répondeurs selon le score sPGA de 0 ou 1 à la semaine 12. Il n'a pas été mis en évidence une détérioration de la dépression jusqu'à 60 semaines de traitement par l'ixékizumab évaluée par le score du Quick Inventory of Depressive Symptomatology Self Report (Auto-évaluation par l'inventaire de symptomatologie dépressive).

Etudes post-commercialisation, de comparaison directe

IXORA-S : Dans une étude en double-aveugle, l'ixékizumab a été supérieur à l'ustékinumab sur l'objectif principal de l'étude de réponse PASI 90 à la semaine 12 (tableau 6). La réponse PASI 75 était supérieure dès la semaine 2 ($p < 0,001$) et les réponses PASI 90 et PASI 100 dès la semaine 4 ($p < 0,001$). La supériorité de l'ixékizumab sur l'ustékinumab a également été démontrée dans les sous-groupes stratifiés par poids.

Tableau 6. PASI -Taux de réponse issus de l'étude comparative évaluant l'ixékizumab versus l'ustékinumab

	semaine 12		semaine 24		semaine 52	
	Ixékizumab*	Ustékinumab**	Ixékizumab*	Ustékinumab**	Ixékizumab*	Ustékinumab**
Patients (n)	136	166	136	166	136	166
PASI 75, n (%)	120 (88,2 %)	114 (68,7 %)	124 (91,2 %)	136 (81,9 %)	120 (88,2 %)	126 (75,9 %)
PASI 90, n (%)	99 (72,8 %)§	70 (42,2 %)	113 (83,1 %)	98 (59,0 %)	104 (76,5 %)	98 (59,0 %)
PASI 100, n (%)	49 (36,0 %)	24 (14,5 %)	67 (49,3 %)	39 (23,5 %)	71 (52,2 %)	59 (35,5 %)

* Dose de 160 mg d'ixékizumab administrée en dose de charge suivie de 80 mg aux semaines 2, 4, 6, 8, 10 et 12, et 80 mg 1x/4 sem. par la suite

** Posologie en fonction du poids : les patients traités par ustékinumab ont eu une dose de 45 mg ou 90 mg aux semaines 0 et 4, puis toutes les 12 semaines jusqu'à la semaine 52 (dose en fonction du poids conformément à la posologie approuvée)

§ $p < 0,001$ versus ustékinumab (valeur de p mentionnée uniquement pour le critère principal)

IXORA-R : L'efficacité et la sécurité de l'ixékizumab ont également été étudiées dans une étude clinique sur 24 semaines, randomisée, en double aveugle, en groupes parallèles, comparant l'ixékizumab au guselkumab. L'ixékizumab a été supérieur dès la semaine 4 dans l'obtention d'un blanchiment cutané complet, ainsi que sur le critère principal de l'étude (PASI 100 à la semaine 12), et a été non-inférieur sur le PASI 100 à la semaine 24 (tableau 7).

Tableau 7. Résultats d'efficacité de l'étude comparative évaluant l'ixékizumab versus le guselkumab, Population en Intention de Traiter^a

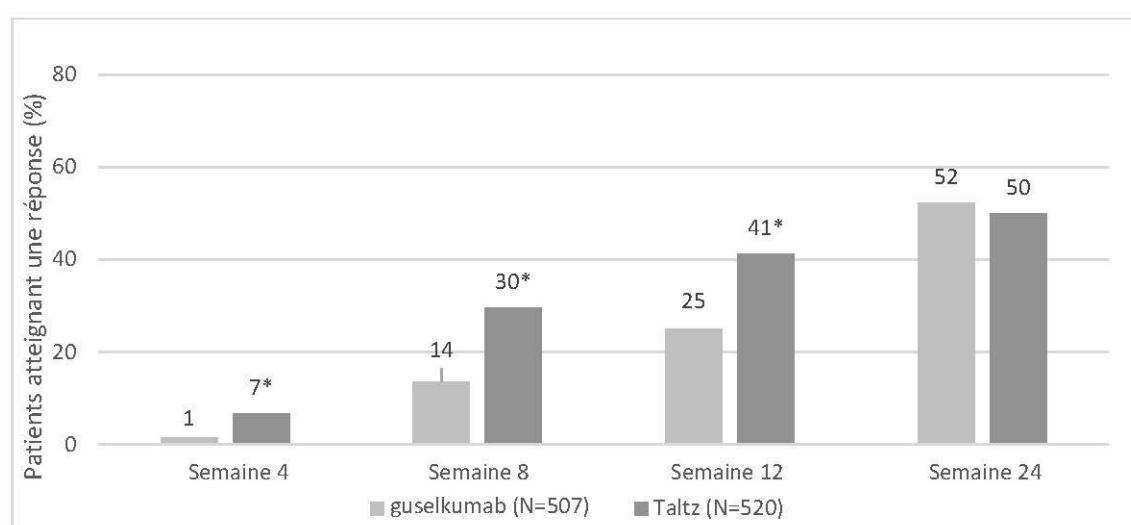
Critère	Temps d'évaluation	Guselkumab (N=507) réponse, n (%)	Ixékizumab (N=520) réponse, n (%)	Différence (IXE - GUS), % (IC)	Valeur de p
Objectif principal					
PASI 100	Semaine 12	126 (24,9)	215 (41,3)	16,5 (10,8 ; 22,2)	< 0,001
Objectifs secondaires majeurs					
PASI 75	Semaine 2	26 (5,1)	119 (22,9)	17,8 (13,7 ; 21,8)	< 0,001
PASI 90	Semaine 4	40 (7,9)	109 (21,0)	13,1 (8,9 ; 17,3)	< 0,001

Critère	Temps d'évaluation	Guselkumab (N=507) réponse, n (%)	Ixékizumab (N=520) réponse, n (%)	Différence (IXE - GUS), % (IC)	Valeur de p
PASI 100	Semaine 4	7 (1,4)	35 (6,7)	5,4 (3,0 ; 7,7)	< 0,001
PASI 90	Semaine 8	182 (35,9)	304 (58,5)	22,6 (16,6 ; 28,5)	< 0,001
sPGA (0)	Semaine 12	128 (25,2)	218 (41,9)	16,7 (11,0 ; 22,4)	< 0,001
PASI 50	Semaine 1	47 (9,3)	143 (27,5)	18,2 (13,6 ; 22,8)	< 0,001
PASI 100	Semaine 8	69 (13,6)	154 (29,6)	16,0 (11,1 ; 20,9)	< 0,001
PASI 100	Semaine 24	265 (52,3)	260 (50,0)	-2,3 (-8,4 ; 3,8)	0,414

Abbréviations: IC = intervalle de confiance ; GUS = guselkumab; IXE = ixékizumab; N = nombre de patients dans la population analysée ; n = nombre de patients dans la catégorie concernée ; PASI = Psoriasis Area and Severity Index ou indice d'étendue et de sévérité du psoriasis ; sPGA = static Physician Global Assessment ou évaluation globale du médecin.

^a Les critères d'évaluation ont été ajustés dans cet ordre

Figure 2 : PASI 100 aux semaines 4, 8, 12 et 24, NRI



*p < 0,001 versus guselkumab aux semaines 4, 8 et 12

NRI = Non-Responder Imputation ou imputation d'absence de réponse

Efficacité dans le psoriasis génital

Une étude randomisée en double-aveugle, contrôlée *versus* placebo (IXORA-Q) a été conduite chez 149 adultes (24 % de femmes) présentant un psoriasis génital modéré à sévère (score du sPGA-Génital ≥ 3), avec une atteinte d'au moins 1 % de la surface corporelle (SC) (60,4 % avaient une SC ≥ 10 %) et un antécédent d'échec ou d'intolérance à au moins un traitement topique pour un psoriasis génital. Les patients présentaient un psoriasis en plaques au moins modéré (défini par un score sPGA ≥ 3 et candidats à une photothérapie et/ou à un traitement systémique) depuis au moins 6 mois.

Les patients randomisés dans le groupe ixékizumab ont reçu une dose initiale de 160 mg suivie de 80 mg toutes les 2 semaines pendant 12 semaines. Le critère principal était la proportion de patients ayant atteint une réponse du sPGA-Génital de 0 (« blanchi ») ou 1 (« minimal ») (sPGA-Génital de 0 ou 1). A la semaine 12, il y a eu significativement plus de patients dans le groupe ixékizumab comparé au groupe placebo qui ont atteint un sPGA-Génital de 0 ou 1 et un sPGA de 0 ou 1 indépendamment de la surface corporelle à l'inclusion (réponse sPGA-Génital de « 0 » ou « 1 » chez les patients présentant à l'inclusion respectivement une SC comprise entre 1 % - < 10 %, et une SC ≥ 10 % était respectivement dans le groupe ixékizumab de 71 % et 75 % et dans le groupe placebo de 0 % et 13 %). Une proportion significativement plus élevée de patients traités par l'ixékizumab a obtenu une réduction dans les données rapportées par le patient de la sévérité de la douleur génitale, des démangeaisons génitales, de l'impact du psoriasis génital sur l'activité sexuelle et du score de l'indice dermatologique de qualité de vie ou Dermatology Quality of Life Index (DLQI).

Tableau 8. Résultats d'efficacité à la semaine 12 chez les adultes ayant un psoriasis génital dans l'étude IXORA-Q ; NRI^a

Critères	Ixékizumab	Placebo	Différence par rapport au placebo (IC à 95 %)
Nombre de patients randomisés (N)	N=75	N=74	
sPGA-Génital de « 0 » ou « 1 »	73 %	8 %	65 % (53 % ; 77 %)
sPGA de « 0 » ou « 1 »	73 %	3 %	71 % (60 % ; 81 %)
DLQI de 0 ou 1 ^b	45 %	3 %	43 % (31 % ; 55 %)
N ayant un score GPSS NRS d'évaluation des démangeaisons ≥ 3 à l'inclusion	N=62	N=60	
GPSS de démangeaisons génitales (≥ 3 points d'amélioration)	60 %	8 %	51 % (37 % ; 65 %)
N ayant un score pour la rubrique 2 du SFQ ≥ 2 à l'inclusion	N=37	N=42	
Score pour la rubrique 2 du SFQ de « 0 » (jamais limité) ou « 1 » (rarement limité)	78 %	21 %	57 % (39 % ; 75 %)

^a Abréviations : NRI = Non-Responder Imputation ou imputation d'absence de réponse ; sPGA = static Physician Global Assessment ou Evaluation Globale du Médecin ; GPSS = Genital Psoriasis Symptom Scale ou échelle d'évaluation des symptômes pour le psoriasis génital ; SFQ = Sexual Frequency Questionnaire ou questionnaire sur la fréquence sexuelle ; DLQI = Dermatology Quality of Life Index ou indice dermatologique de qualité de vie ; ^b Un score total DLQI de 0 ou 1 indique que l'état de la peau du patient n'a aucun effet sur sa vie. Une réponse sPGA de « 0 » ou « 1 » est équivalente à « blanchi » ou « minimal » ; NRS = Numeric Rating Scale ou échelle numérique d'évaluation

Psoriasis en plaques chez l'enfant et l'adolescent

Une étude clinique multicentrique, randomisée, en double-aveugle, contrôlée *versus* placebo (IXORA-Peds) a inclus 201 enfants âgés de 6 ans à moins de 18 ans, atteints de psoriasis en plaques modéré à sévère (défini par un score sPGA ≥ 3 avec une atteinte ≥ 10 % de la surface corporelle et un score PASI ≥ 12) qui étaient candidats à la photothérapie ou à un traitement systémique, ou qui étaient insuffisamment contrôlés par un traitement topique.

Les patients ont été randomisés pour recevoir le placebo (n = 56), l'étanercept (n = 30) ou ixékizumab (n = 115) avec une posologie stratifiée en fonction du poids :

< 25 kg : 40 mg à la semaine 0 suivie de 20 mg 1x/4 sem. (n = 4)

25 kg à 50 kg : 80 mg à la semaine 0 suivie de 40 mg 1x/4 sem. (n = 50)

> 50 kg : 160 mg à la semaine 0 suivie de 80 mg 1x/4 sem. (n = 147)

Les patients randomisés sous étanercept (patients atteints de psoriasis sévère) ont reçu une dose de 0,8 mg/kg, sans excéder 50 mg par administration, chaque semaine de la semaine 0 à la semaine 11.

La réponse au traitement a été évaluée après 12 semaines et définie par la proportion de patients ayant atteint le co-critère principal, par un score sPGA de « 0 » (blanchi) ou « 1 » (presque blanchi) avec une amélioration d'au moins 2 points par rapport au score à l'inclusion, ainsi que par la proportion de patients ayant atteint une réduction du score PASI d'au moins 75 % (PASI 75) par rapport au score à l'inclusion.

Les autres résultats évalués à la semaine 12 comprenaient la proportion de patients ayant atteint un score PASI 90, PASI 100, sPGA de « 0 » et une amélioration de la sévérité des démangeaisons, mesurée par une réduction d'au moins 4 points sur une échelle d'évaluation numérique des démangeaisons de 11 points (itch NRS).

Les patients avaient un score PASI médian de 17 à l'inclusion, les scores allant de 12 à 49. Le score sPGA à l'inclusion était sévère ou très sévère dans 49 % des cas. Sur l'ensemble des patients, 22 %

avaient préalablement été traités par photothérapie et 32 % avaient préalablement reçu un traitement systémique conventionnel pour le traitement du psoriasis. 25 % des patients (n = 43) avaient moins de 12 ans (14 % des patients [n = 24] avaient entre 6 et 9 ans et 11 % des patients [n = 19] avaient entre 10 et 11 ans) ; 75 % (n = 128) avaient 12 ans ou plus.

Les données de réponse clinique sont présentées dans le Tableau 9.

Tableau 9. Résultats d'efficacité chez les enfants et les adolescents avec un psoriasis en plaques, NRI

Critères d'évaluation	Ixékizumab ^a (N=115) n (%)	Placebo (N=56) n (%)	Différence vs placebo (IC 95%)	Etanercept ^b (N=30) n (%)	Différence vs étanercept (IC 95%) ^b
sPGA « 0 » (blanchi) ou « 1 » (presque blanchi) ^c					
semaine 4	55 (48)	4 (7)	40,7 (29,3 ; 52,0) ^f	0(0)	36,8 (21,5 ; 52,2)
semaine 12 ^c	93 (81)	6 (11)	70,2 (59,3 ; 81,0) ^f	16 (53)	23,0 (0,6 ; 45,4)
sPGA « 0 » (blanchi) ^d	60 (52)	1 (2)	50,4 (40,6 ; 60,2) ^f	5 (17)	46,5 (26,2 ; 66,8)
PASI 75					
semaine 4	62 (54)	5 (9)	45,0 (33,2 ; 56,8) ^f	3 (10)	34,7 (15,6 ; 53,8)
semaine 12 ^c	102 (89)	14 (25)	63,7 (51,0 ; 76,4) ^f	19 (63)	20,9 (0,1 ; 41,7)
PASI 90 ^d	90 (78)	3 (5)	72,9 (63,3 ; 82,5) ^f	12 (40)	36,3 (14,2 ; 58,5)
PASI 100 ^d	57 (50)	1 (2)	47,8 (38,0 ; 57,6) ^f	5 (17)	43,9 (23,4 ; 64,3)
Score Itch NRS (amélioration ≥ 4 points) ^{d, e}	59 (71)	8 (20)	51,1 (35,3 ; 66,9) ^f	Non évalué	---

Abbréviations : N = Nombre de patients dans la population en intention de traiter ; NRI = Non-Responder Imputation ou imputation d'absence de réponse.

^a À la semaine 0, les patients ont reçu une dose de 160 mg, 80 mg, ou de 40 mg d'ixékizumab, suivie de 80 mg, 40 mg, ou 20 mg toutes les 4 semaines, selon la catégorie de poids, pendant 12 semaines.

^b Des comparaisons avec l'etanercept ont été effectuées dans la sous-population de patients hors des États-Unis et du Canada atteints de psoriasis en plaques sévère (N pour ixékizumab = 38).

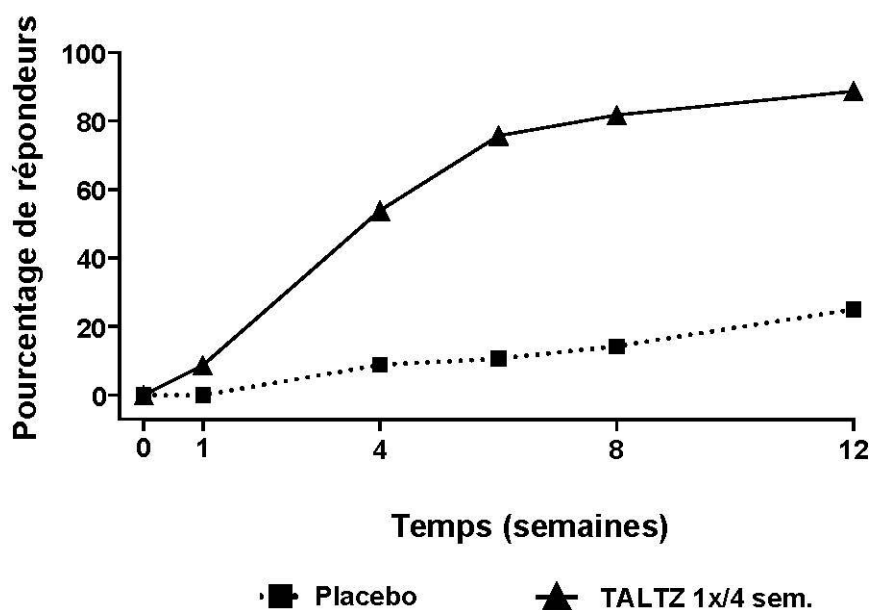
^c Co-critères d'évaluation principaux.

^d Résultats à la semaine 12.

^e Score Itch NRS (amélioration ≥ 4) chez les patients ayant un score Itch NRS ≥ 4 à l'inclusion. Le nombre de patients en ITT avec un score Itch NRS ≥ 4 à l'inclusion est le suivant : ixékizumab, n = 83 ; PBO, n = 40.

^f $p < 0,001$

Figure 3. Pourcentage de patients ayant atteint une réponse PASI 75 dans le psoriasis en plaques pédiatrique jusqu'à la semaine 12



Les patients du groupe ixékizumab ont présenté des améliorations cliniquement significatives des réponses CDLQI/DLQI (0,1) à la semaine 12 (NRI) comparativement à ceux du groupe placebo. La différence entre les groupes de traitement était observée dès la semaine 4.

Des améliorations plus importantes ont été observées entre l'inclusion et la semaine 12, par rapport au placebo, pour le psoriasis unguéal (mesuré par l'Indice de sévérité du psoriasis unguéal [Nail Psoriasis Severity Index ou NAPSI = 0 : 18 % (6/34) avec l'ixékizumab, 0 % (0/12) avec le placebo]), du psoriasis du cuir chevelu (mesuré par l'Indice de sévérité du psoriasis du cuir chevelu [Psoriasis Scalp Severity Index ou PSSI = 0 : 69 % (70/102) avec l'ixékizumab, 16 % (8/50) avec le placebo]), et du psoriasis palmoplantaire (mesuré par l'Indice de sévérité du psoriasis palmoplantaire [Psoriasis Palmoplantar Severity Index ou PPASI 75 : 53 % (9/17) avec l'ixékizumab, 11 % (1/9) avec le placebo]).

Rhumatisme psoriasique

L'ixékizumab a été évalué dans deux études de phase III randomisées, en double-aveugle, contrôlées *versus* placebo chez 780 patients atteints de rhumatisme psoriasique actif (au moins 3 articulations gonflées et au moins 3 articulations douloureuses). Les patients avaient un diagnostic de rhumatisme psoriasique (selon les critères de classification du rhumatisme psoriasique CASPAR (Classification Criteria for Psoriatic Arthritis)) depuis une médiane de 5,33 ans et présentaient des lésions cutanées de psoriasis en plaques en cours (94,0 %) ou des antécédents documentés de psoriasis en plaques, dont 12,1 % des patients atteints de psoriasis en plaques modéré à sévère à l'inclusion. Plus de 58,9 % et de 22,3 % des patients atteints de rhumatisme psoriasique avaient respectivement des enthésites et des dactylites à l'inclusion. Le critère principal d'évaluation dans les deux études était le taux de réponse ACR20 (American College of Rheumatology) à la semaine 24, suivi d'une période d'extension à long terme de la semaine 24 à la semaine 156 (3 ans).

Dans l'étude 1 dans le rhumatisme psoriasique (SPIRIT-P1), des patients atteints de rhumatisme psoriasique actif naïfs de traitement biologique ont été randomisés pour recevoir le placebo, l'adalimumab 40 mg toutes les 2 semaines (bras de référence active), l'ixékizumab 80 mg toutes les 2 semaines (1x/2 sem.), ou 80 mg toutes les 4 semaines (1x/4 sem.). Pour les deux schémas posologiques de l'ixékizumab, la dose initiale était de 160 mg. Dans cette étude, 85,3 % des patients avaient déjà été traités par au moins un traitement de fond conventionnel (cDMARDs). 53 % des patients étaient traités de façon concomitante par MTX à une dose hebdomadaire moyenne de 15,8 mg. 67 % des patients qui étaient traités de façon concomitante par MTX recevaient une dose

supérieure ou égale à 15 mg. Les patients ayant eu une réponse inadéquate à la semaine 16 ont reçu un traitement de secours (modification du traitement de fond). Les patients traités par l'ixékizumab 1x/2 sem. ou 1x/4 sem. ont conservé la dose initiale de l'ixékizumab. Les patients recevant adalimumab ou le placebo ont été re-randomisés selon un rapport 1:1 pour recevoir l'ixékizumab 1x/2 sem. ou 1x/4 sem. à la semaine 16 ou 24 en fonction du statut de répondeur. 243 patients ont terminé la période d'extension à long terme de 3 ans sous ixékizumab.

L'étude 2 dans le rhumatisme psoriasique (SPIRIT-P2) a inclus des patients ayant déjà été traités par un anti-TNF et ayant arrêté ce traitement en raison d'un manque d'efficacité ou d'une intolérance (patients anti-TNF-IR). Les patients ont été randomisés pour recevoir le placebo, l'ixékizumab 80 mg toutes les 2 semaines (1x/2 sem.), ou 80 mg toutes les 4 semaines (1x/4 sem.). Pour les deux schémas posologiques de l'ixékizumab, la dose initiale était de 160 mg. 56 % et 35 % des patients ne répondaient pas de façon adéquate à respectivement 1 anti-TNF ou à 2 anti-TNF. L'étude SPIRIT-P2 a évalué 363 patients, parmi lesquels 41 % recevaient un traitement concomitant par MTX à une dose hebdomadaire moyenne de 16,1 mg. 73,2 % des patients traités de façon concomitante par MTX avaient une dose supérieure ou égale à 15 mg. Les patients ayant eu une réponse inadéquate à la semaine 16 ont reçu un traitement de secours (modification du traitement de fond). Les patients traités par l'ixékizumab 1x/2 sem. ou 1x/4 sem. ont conservé la dose initiale de l'ixékizumab. Les patients recevant le placebo ont été re-randomisés selon un rapport 1:1 pour recevoir l'ixékizumab 1x/2 sem. ou 1x/4 sem. à la semaine 16 ou 24 en fonction du statut de répondeur. 168 patients ont terminé la période d'extension à long terme de 3 ans sous ixékizumab.

Signes et symptômes

Le traitement par l'ixékizumab a montré une amélioration significative des mesures de l'activité de la maladie par rapport au placebo à la semaine 24 (voir Tableau 10).

Tableau 10. Résultats d'efficacité des études SPIRIT-P1 et SPIRIT-P2 à la semaine 24

Critères d'évaluation	SPIRIT-P1						SPIRIT-P2					
					Différence de taux de réponse <i>versus</i> placebo (IC 95 %)					Différence de taux de réponse <i>versus</i> placebo (IC 95 %)		
	PBO (N = 106)	Ixékizumab 1x/4 sem. (N = 107)	Ixékizumab 1x/2sem. (N = 103)	ADA (N = 101)	Ixékizumab 1x/4 sem.	Ixékizumab 1x/2 sem.	PBO (N = 118)	Ixékizumab 1x/4 sem. (N = 122)	Ixékizumab 1x/2 sem. (N = 123)	Ixékizumab 1x/4 sem.	Ixékizumab 1x/2 sem.	
Taux de réponse ACR 20, n (%)												
semaine 24	32 (30,2)	62 (57,9)	64 (62,1)	58 (57,4)	27,8 (15,0 ; 40,6) ^c	31,9 (19,1 ; 44,8) ^c	23 (19,5)	65 (53,3)	59 (48,0)	33,8 (22,4 ; 45,2) ^c	28,5 (17,1 ; 39,8) ^c	
Taux de réponse ACR 50, n (%)												
semaine 24	16 (15,1)	43 (40,2)	48 (46,6)	39 (38,6)	25,1 (13,6 ; 36,6) ^c	31,5 (19,7 ; 43,3) ^c	6 (5,1)	43 (35,2)	41 (33,3)	30,2 (20,8 ; 39,5) ^c	28,3 (19,0 ; 37,5) ^c	
Taux de réponse ACR 70, n (%)												
semaine 24	6 (5,7)	25 (23,4)	35 (34,0)	26 (25,7)	17,7 (8,6 ; 26,8) ^c	28,3 (18,2 ; 38,5) ^c	0	27 (22,1)	15 (12,2)	22,1 (14,8 ; 29,5) ^c	12,2 (6,4 ; 18,0) ^c	
Activité minimale de la maladie (MDA), n (%)												
semaine 24	16 (15,1)	32 (29,9)	42 (40,8)	32 (31,7)	14,8 (3,8 ; 25,8) ^a	25,7 (14,0 ; 37,4) ^c	4 (3,4)	34 (27,9)	29 (23,6)	24,5 (15,9 ; 33,1) ^c	20,2 (12,0 ; 28,4) ^c	
Réponse ACR 50 et PASI 100 chez les patients ayant une atteinte psoriasique cutanée sur au moins 3 % de la surface corporelle (SC) à l'inclusion, n (%)												
semaine 24	1 (1,5)	21 (28,8)	19 (32,2)	9 (13,2)	27,3 (16,5 ; 38,1) ^c	30,7 (18,4 ; 43,0) ^b	0 (0,0)	12 (17,6)	10 (14,7)	17,6 (8,6 ; 26,7) ^c	14,7 (6,3 ; 23,1) ^c	

Abréviations : ACR 20/50/70 = Taux de réponse de 20 %/50 %/70 % de l'American College of Rheumatology ; ADA = adalimumab ; SC = surface corporelle ; IC = intervalle de confiance ; 1x/4 sem. = ixékizumab 80 mg une fois toutes les 4 semaines ; 1x/2 sem. = ixékizumab 80 mg une fois toutes les 2 semaines ; N = nombre de patients dans la population analysée ; n = nombre de patients dans la catégorie concernée ; NRI = non-responder imputation ou imputation d'absence de réponse ; PASI 100 = indice d'étendue et de sévérité du psoriasis (Psoriasis Area and Severity Index) amélioration de 100 % ; PBO = placebo.

Note : les patients ayant reçu un traitement de secours à la semaine 16 ou ayant arrêté le traitement ou ayant des données manquantes ont été imputés comme non-répondeurs pour les analyses à la semaine 24.

Les DMARDs conventionnels concomitants incluaient le MTX, le léflunomide et la sulfasalazine.

a p < 0,05 ; b p < 0,01 ; c p < 0,001 par rapport au placebo.

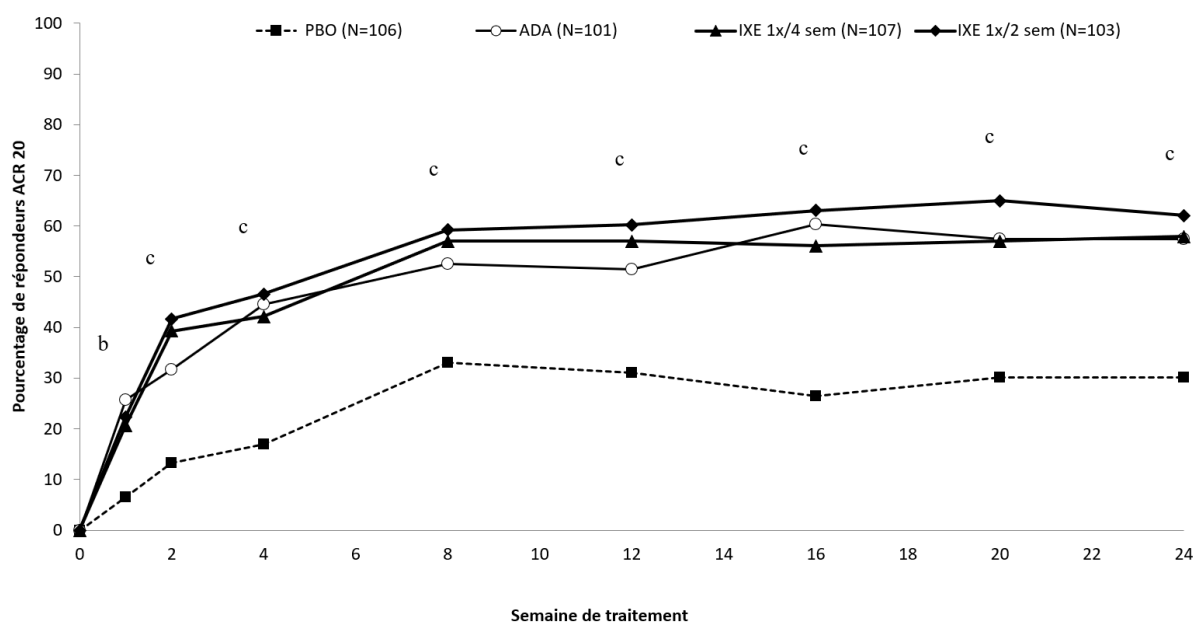
Chez les patients avec des dactylites ou des enthésites préexistantes, le traitement par l'ixékizumab 1x/4 sem. a entraîné une amélioration des dactylites et des enthésites à la semaine 24 comparée au placebo (résolution : 78 % *versus* 24 % ; p < 0,001, et 39 % *versus* 21 % ; p < 0,01, respectivement).

Chez les patients ayant une surface corporelle atteinte ≥ 3 %, la proportion des patients ayant une amélioration de leur blanchiment cutané à la semaine 12 avec une réponse PASI 75 (Psoriasis Area and Severity Index), était de 67 % (94/141) pour ceux traités avec la posologie de 1x/4 sem., et de 9 % (12/134) pour ceux recevant le placebo (p < 0,001). La proportion des patients ayant atteint une réponse PASI 75, PASI 90 et PASI 100 à la semaine 24 était plus importante pour l'ixékizumab 1x/4 sem. par rapport au placebo (p < 0,001). Pour les patients atteints à la fois d'un psoriasis modéré à sévère et d'un rhumatisme psoriasique, le schéma posologique de l'ixékizumab 1x/2 sem. a montré un taux de réponse significativement plus élevé pour PASI 75, PASI 90 et PASI 100 par rapport au

placebo ($p < 0,001$) et a démontré un bénéfice cliniquement significatif par rapport au schéma posologique de l'ixékizumab 1x/4 sem.

Les réponses au traitement avec l'ixékizumab étaient significativement plus élevées que celles avec placebo dès la semaine 1 pour l'ACR 20, dès la semaine 4 pour l'ACR 50 et dès la semaine 8 pour l'ACR 70, et ces réponses ont persisté jusqu'à la semaine 24. Ces effets se sont maintenus pendant 3 ans pour les patients qui sont restés dans l'étude clinique.

Figure 4. Taux de réponse ACR 20 dans l'étude SPIRIT-P1 jusqu'à la semaine 24



Pour ixékizumab 1x/2 sem. et 1x/4 sem. : ^b $p < 0,01$ et ^c $p < 0,001$ par rapport au placebo.

Dans SPIRIT-P1 et SPIRIT-P2, des taux de réponses similaires pour les ACR 20/50/70 ont été observés chez les patients atteints de rhumatisme psoriasique indépendamment du fait qu'ils recevaient ou non un traitement concomitant par cDMARDs, incluant un traitement par MTX ou non.

Dans SPIRIT-P1 et SPIRIT-P2, des améliorations ont été observées pour toutes les composantes des scores ACR, y compris pour le critère d'évaluation de la douleur par le patient. A la semaine 24, la proportion de patients ayant atteint une réponse du PsARC modifié (Psoriatic Arthritis Response Criteria ou critère de réponse du rhumatisme psoriasique) était plus élevée chez les patients traités par l'ixékizumab par rapport au placebo.

Dans SPIRIT-P1, l'efficacité a été maintenue jusqu'à la semaine 52 telle qu'évaluée par les taux de réponses ACR 20/50/70, de MDA (activité minimale de la maladie), de résolution des enthésites, de résolution des dactylites et de PASI 75/90/100.

L'efficacité et la sécurité de l'ixékizumab ont été démontrées quels que soient l'âge, le sexe, l'origine ethnique, la durée de la maladie, le poids corporel à l'inclusion, la présence de psoriasis à l'inclusion, la CRP à l'inclusion, le score DAS28-CRP à l'inclusion, la prise concomitante de corticoïdes et un traitement antérieur par un biologique. L'ixékizumab a été efficace chez les patients naïfs de traitement biologique, ayant déjà été exposés à un traitement biologique et en échec de traitement biologique.

Dans SPIRIT-P1, 63 patients ont achevé 3 ans de traitement par ixékizumab une fois toutes les 4 semaines. Parmi les 107 patients qui ont été randomisés dans le groupe ixékizumab une fois toutes les 4 semaines (analyse NRI dans la population en ITT), 54 (50 %), 41 (38 %), 29 (27 %) et 36 patients (34 %) ont atteint respectivement des réponses ACR20, ACR50, ACR70 et de MDA à la semaine 156.

Dans SPIRIT-P2, 70 patients ont achevé 3 ans de traitement par ixékizumab une fois toutes les 4 semaines. Parmi les 122 patients qui ont été randomisés dans le groupe ixékizumab une fois toutes les 4 semaines (analyse NRI dans la population en ITT), 56 (46 %), 39 (32 %), 24 (20 %) et 33 patients (27 %) ont atteint respectivement des réponses ACR20, ACR50, ACR70 et de MDA à la semaine 156.

Réponse radiographique

Dans SPIRIT-P1, l'inhibition de la progression des atteintes structurales a été évaluée par radiographie et exprimée au moyen du Score total de Sharp modifié (mTSS) et de ses composantes, le score d'érosion (ES ou Erosion Score) et le score de pincement articulaire (JSN ou Joint Space Narrowing) aux semaines 24 et 52, par rapport à l'inclusion. Les données obtenues à la semaine 24 sont présentées dans le tableau 11.

Tableau 11. Changement du score total Sharp modifié dans l'étude SPIRIT-P1

					Différence <i>versus</i> placebo (IC 95 %)	
	PBO (N = 106)	Ixékizumab 1x/4 sem. (N = 107)	Ixékizumab 1x/2 sem. (N = 103)	ADA (N = 101)	Ixékizumab 1x/4 sem.	Ixékizumab 1x/2 sem.
Score à l'inclusion, moyenne (SD)	17,6 (28,62)	19,2 (32,68)	15,2 (28,86)	15,9 (27,37)	NA	NA
Changement depuis l'inclusion à la semaine 24, MMC (SE)	0,51 (0,092)	0,18 (0,090)	0,09 (0,091)	0,13 (0,093)	-0,33 (-0,57 ; - 0,09) ^b	-0,42 (-0,66 ; - 0,19) ^c

Abréviations : ADA = adalimumab ; IC = intervalle de confiance ; 1x/4 sem = ixékizumab 80 mg une fois toutes les 4 semaines ; 1x/2 sem = ixékizumab 80 mg une fois toutes les 2 semaines ; MMC = moyenne des moindres carrés ; N = nombre de patients dans la population analysée ; PBO = placebo ; SE = erreur standard, SD = écart-type.

^b $p < 0,01$; ^c $p < 0,001$ par rapport au placebo.

La progression des atteintes articulaires radiographiques était inhibée par l'ixékizumab (Tableau 11) à la semaine 24, et le pourcentage de patients ne présentant pas de progression des atteintes articulaires radiographiques (définie par une variation du mTSS par rapport à l'inclusion $\leq 0,5$) entre la randomisation et la semaine 24 était de 94,8 % chez les patients traités par l'ixékizumab 1x/2 sem. ($p < 0,001$), de 89,0 % chez les patients traités par l'ixékizumab 1x/4 sem. ($p = 0,026$), de 95,8 % chez les patients traités par l'adalimumab ($p < 0,001$), tous comparés à 77,4 % chez les patients recevant le placebo. A la semaine 52, la variation moyenne depuis l'inclusion du score mTSS était de 0,27 pour le groupe placebo/ixékizumab 1x/4 sem., de 0,54 pour le groupe ixékizumab 1x/4 sem./ixékizumab 1x/4 sem. et de 0,32 pour le groupe adalimumab/ixékizumab 1x/4 sem. Le pourcentage de patients ne présentant aucune progression radiographique des dommages structuraux depuis la randomisation jusqu'à la semaine 52 était de 90,9 % pour le groupe placebo/ixékizumab 1x/4 sem., de 85,6 % pour le groupe ixékizumab 1x/4 sem./ixékizumab 1x/4 sem. et de 89,4 % pour le groupe adalimumab/ixékizumab 1x/4 sem. Les patients n'ont pas présenté de progression des atteintes structurales par rapport à l'inclusion (définie par un mTSS $\leq 0,5$) dans les bras de traitement comme suit : Placebo/ixékizumab 1x/4 sem. 81,5 % (N = 22/27), ixékizumab 1x/4 sem./ixékizumab 1x/4 sem. 73,6 % (N = 53/72), et adalimumab/ixékizumab 1x/4 sem. 88,2 % (N = 30/34).

Capacité fonctionnelle et qualité de vie liée à la santé

Dans SPIRIT-P1 et SPIRIT-P2, les patients traités par l'ixékizumab 1x/2 sem. ($p < 0,001$) et 1x/4 sem. ($p < 0,001$) ont présenté une amélioration significative de leur capacité fonctionnelle par rapport aux

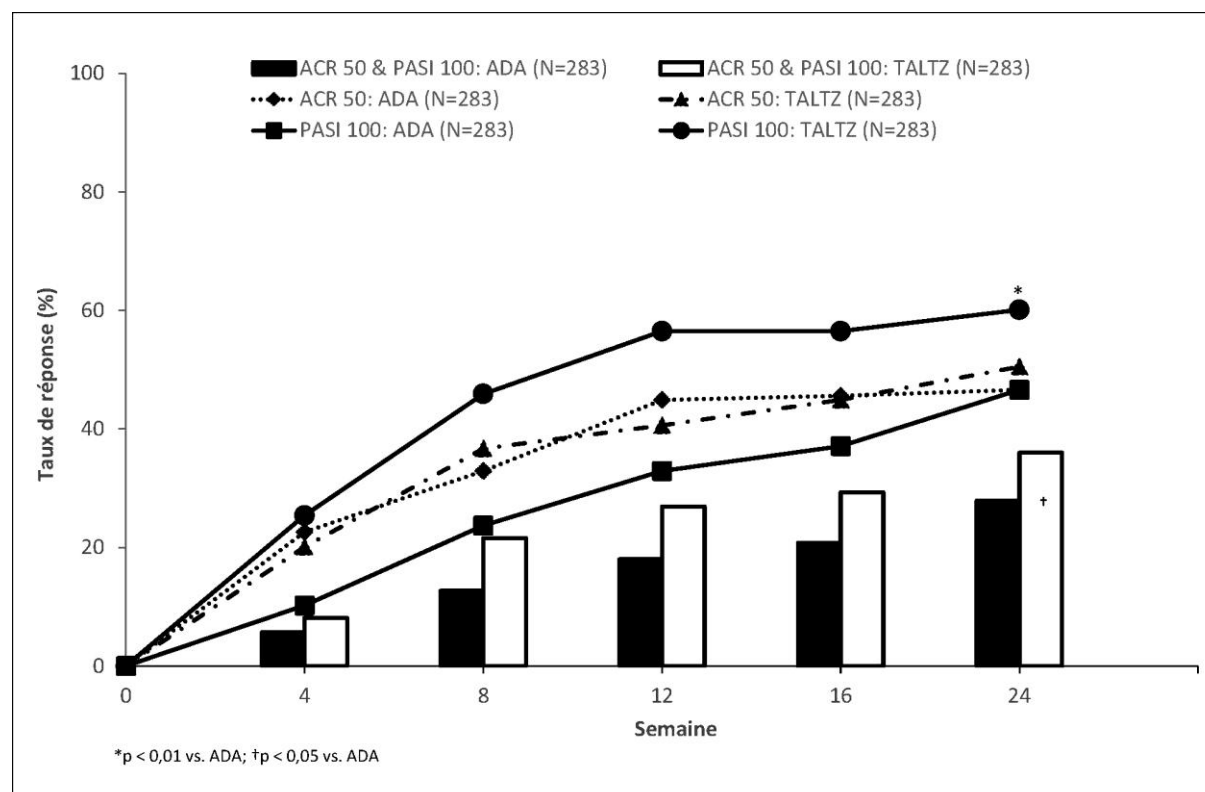
patients recevant le placebo, évaluée à l'aide de l'indice HAQ-DI (Health Assessment Questionnaire – Disability Index) à la semaine 24 et maintenue à la semaine 52 dans l'étude SPIRIT-P1.

Les patients traités par l'ixékizumab ont rapporté des améliorations de la qualité de vie liée à la santé évaluée par le score SF-36 PCS (Physical Component Summary of the Short Form-36 Health Survey) ($p < 0,001$). Des améliorations ont été démontrées pour le critère de la fatigue évaluée au moyen des scores NRS de sévérité de la fatigue ($p < 0,001$).

Etude de phase IV post-commercialisation, de comparaison directe

L'efficacité et la sécurité de l'ixékizumab ont été évaluées dans une étude multicentrique, randomisée, menée en ouvert, avec évaluateur en aveugle, en groupes parallèles (SPIRIT-H2H), en comparaison à l'adalimumab (ADA), chez 566 patients atteints de rhumatisme psoriasique, naïfs de traitement de fond biologique (bDMARD). Les patients étaient stratifiés à l'inclusion en fonction de l'utilisation d'un cDMARD et de la présence d'un psoriasis modéré à sévère ($\text{PASI} \geq 12$, $\text{SC} \geq 10$ et $\text{sPGA} \geq 3$). L'ixékizumab était supérieur à ADA sur le critère principal : atteinte simultanée d'une réponse ACR 50 et d'une réponse PASI 100 à la semaine 24 (36,0 % pour ixékizumab *versus* 27,9 % pour ADA, $p = 0,036$, intervalle de confiance à 95 % [0,5 % ; 15,8 %]). L'ixékizumab a également montré une non-infériorité (marge pré-spécifiée de -12 %) par rapport à ADA sur l'ACR 50 (analyse en ITT : 50,5 % pour ixékizumab *versus* 46,6 % pour ADA, différence de 3,9 % *versus* ADA, intervalle de confiance à 95 % [-4,3 % ; 12,1 %] ; analyse en per-protocole : 52,3 % pour ixékizumab, 53,1 % pour ADA, différence de -0,8 % [IC : -10,3 % ; 8,7 %]) et une supériorité sur le PASI 100 à la semaine 24 (60,1 % avec ixékizumab *versus* 46,6 % avec ADA, $p = 0,001$), qui étaient les critères secondaires majeurs de l'étude. A la semaine 52, une plus grande proportion de patients traités par l'ixékizumab *versus* ADA ont atteint une réponse ACR50 et PASI 100 simultanément [39 % (111/283) *versus* 26 % (74/283)] et PASI 100 [64 % (182/283) *versus* 41 % (117/283)]. L'ixékizumab et ADA ont entraîné des réponses similaires pour l'ACR50 [49,8 % (141/283) *versus* 49,8 % (141/283)]. Les réponses avec l'ixékizumab étaient homogènes, qu'il soit utilisé en monothérapie ou de façon concomitante avec le méthotrexate.

Figure 5. Critère principal (ACR 50 & PASI 100 simultanés) et critères secondaires majeurs (ACR 50 ; PASI 100), taux de réponse de la semaine 0 à la semaine 24 [population en ITT, NRI]**



*** Administration de l'ixékizumab 160 mg à la semaine 0, puis 80 mg toutes les 2 semaines jusqu'à la semaine 12 puis toutes les 4 semaines pour les patients ayant un psoriasis en plaques modéré à sévère ou 160 mg à la semaine 0 puis 80 mg toutes les 4 semaines pour les autres patients. Administration d'ADA 80 mg à la semaine 0 puis 40 mg toutes les 2 semaines à partir de la semaine 1 pour les patients ayant un psoriasis en plaques modéré à sévère ou 40 mg à la semaine 0 puis 40 mg toutes les 2 semaines pour les autres patients.*

Un niveau de significativité a été fourni uniquement pour un critère ayant été prédéfini et ajusté pour la multiplicité.

Spondyloarthrite axiale

L'ixékizumab a été évalué chez un total de 960 patients adultes atteints de spondyloarthrite axiale dans trois études randomisées contrôlées *versus* placebo (deux dans la spondyloarthrite axiale radiographique et une dans la spondyloarthrite axiale non radiographique).

Spondyloarthrite axiale radiographique

L'ixékizumab a été évalué dans deux études randomisées en double-aveugle, contrôlées *versus* placebo (COAST-V et COAST-W) chez un total de 657 patients adultes qui présentaient une maladie active définie par un score d'activité de la maladie [Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)] ≥ 4 et un score total de douleurs rachidiennes ≥ 4 sur une échelle d'évaluation numérique malgré un traitement par anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). À l'inclusion, dans les deux études, les patients présentaient des symptômes depuis 17 ans en moyenne (avec une médiane de 16 ans). À l'inclusion, environ 32 % des patients étaient sous traitement concomitant par cDMARD.

L'étude COAST-V a évalué 341 patients naïfs de traitement biologique, traités par ixékizumab 80 mg ou 160 mg à la semaine 0, puis par ixékizumab 80 mg toutes les 2 semaines (1x/2 sem.) ou toutes les 4 semaines (1x/4 sem.), ou par adalimumab 40 mg toutes les 2 semaines, ou par un placebo. Les patients ayant reçu le placebo ont été re-randomisés à la semaine 16 pour recevoir l'ixékizumab (dose initiale de 160 mg, suivie de 80 mg 1x/2 sem. ou 1x/4 sem.). Les patients ayant reçu l'adalimumab ont été re-randomisés à la semaine 16 pour recevoir l'ixékizumab (80 mg 1x/2 sem. ou 1x/4 sem.).

L'étude COAST-W a évalué 316 patients ayant déjà été traités par 1 ou 2 inhibiteurs du TNF (90 % en réponse inadéquate et 10% intolérants aux inhibiteurs du TNF). Tous les patients ont été traités par l'ixékizumab 80 ou 160 mg à la semaine 0, puis par 80 mg 1x/2 sem. ou 1x/4 sem., ou par un placebo. Les patients ayant reçu le placebo ont été re-randomisés à la semaine 16 pour recevoir l'ixékizumab (dose initiale de 160 mg, suivie de 80 mg 1x/2 sem. ou 1x/4 sem.).

Le critère principal d'évaluation dans les deux études était le pourcentage de patients atteignant une réponse ASAS40 (Assessment of Spondyloarthritis International Society 40) à la semaine 16.

Réponse clinique

Dans les deux études, les patients traités par l'ixékizumab 80 mg 1x/2 sem. ou 80 mg 1x/4 sem. ont présenté des améliorations plus importantes des réponses ASAS40 et ASAS20 à la semaine 16 par rapport à ceux sous placebo (Tableau 12). Des réponses similaires ont été observées chez les patients, indépendamment des traitements concomitants. Dans l'étude COAST-W, des réponses ont été observées indépendamment du nombre antérieur d'inhibiteurs du TNF.

Tableau 12. Résultats d'efficacité des études COAST-V et COAST-W à la semaine 16

	COAST-V, patient naïf de traitement biologique				COAST-W, traitement antérieur par inhibiteurs du TNF		
	Ixékizumab 80 mg 1x/4 sem.a (N = 81)	Placebo (N = 87)	Différence par rapport au placebo g	Adalimumab 40 mg 1x/2 sem. (N = 90)	Ixékizumab 80 mg 1x/4 sem.c (N = 114)	Placebo (N = 104)	Différence par rapport au placebo g
Réponse ASAS20 ^b , n (%), NRI	52 (64,2%)	35 (40,2%)	24,0 (9,3 ; 38,6) **	53 (58,9%)	55 (48,2%)	31 (29,8%)	18,4 (5,7 ; 31,1) **
Réponse ASAS40 ^{b,c} , n (%), NRI	39 (48,1%)	16 (18,4%)	29,8 (16,2 ; 43,3) ***	32 (35,6%)	29 (25,4%)	13 (12,5%)	12,9 (2,7 ; 23,2) *
ASDAS							
Variation par rapport à l'inclusion <i>Inclusion</i>	-1,4 3,7	-0,5 3,9	-1,0 (-1,3 ; -0,7) ***	-1,3*** 3,7	-1,2 4,2	-0,1 4,1	-1,1 (-1,3 ; -0,8) ***
Score BASDAI							
Variation par rapport à l'inclusion <i>Inclusion</i>	-2,9 6,8 ⁱ	-1,4 6,8 ⁱ	-1,5 (-2,1 ; -0,9) ***	-2,5*** 6,7 ⁱ	-2,2 7,5	-0,9 7,3	-1,2 (-1,8 ; -0,7) ***
Score IRM SPARCC-rachis ^d							
Variation par rapport à l'inclusion <i>Inclusion</i>	-11,0 14,5	-1,5 15,8	-9,5 (-12,6 ; -6,4) ***	-11,6*** 20,0	-3,0 8,3	3,3 6,4	-6,3 (-10,0 ; -2,5) **
BASDAI50 ^e , n (%), NRI	34 (42,0%)	15 (17,2%)	24,7 (11,4 ; 38,1) ***	29 (32,2%)*	25 (21,9%) ⁱ	10 (9,6%) ⁱ	12,3 (2,8 ; 21,8)*
ASDAS < 2,1, n (%) (faible activité de la maladie), NRI	35 (43,2%) ^h	11 (12,6%) ^h	30,6 (17,7 ; 43,4) ***	34 (37,8%)* ^h	20 (17,5%)	5 (4,8%)	12,7 (4,6 ; 20,8) **
ASDAS < 1,3, n (%) (maladie inactive), NRI	13 (16,0%)	2 (2,3%)	13,8 (5,2 ; 22,3) **	14 (15,6%)*	4 (3,5%) ⁱ	1 (1,0%) ⁱ	2,5 (-1,3 ; 6,4)
ASAS HI ^f Variation par rapport à l'inclusion <i>Inclusion</i>	-2,4 7,5	-1,3 8,1	-1,1 (-2,0 ; -0,3) *	-2,3* 8,2	-1,9 10,0	-0,9 9,0	-1,0 (-1,9 ; -0,1) *
SF-36 PCS Variation par rapport à l'inclusion <i>Inclusion</i>	7,7 34,0	3,6 32,0	4,1 (1,9 ; 6,2) ***	6,9** 33,5	6,6 27,5	1,4 30,6	5,2 (3,0 ; 7,4) ***

Abréviations : N = nombre de patients dans la population en intention de traiter ; NRI = Non-Responder Imputation ou imputation d'absence de réponse ; les patients ayant des données manquantes ont été comptés comme non-répondeurs.

ASAS HI = Assessment of SpondyloArthritis International Society Health Index, Indice d'évaluation de la santé dans la spondyloarthrite ; ASDAS = Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score, Score d'activité de la spondylarthrite ankylosante ; BASDAI = Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index, Indice d'activité de la spondylarthrite ankylosante de Bath ; Variation par rapport à l'inclusion = modification de la moyenne des moindres carrés à la semaine 16 par rapport à la valeur à l'inclusion ; MRI Spine SPARCC = Spondyloarthritis Research Consortium of Canada Magnetic Resonance Imaging Scoring of the Spine, Score IRM-rachis du Consortium canadien de recherche sur la spondyloarthrite (cotation de 23 unités discovertébrales)

^a À la semaine 0, les patients ont reçu 80 mg ou 160 mg d'ixékizumab.

^b Une réponse ASAS20 est définie comme une amélioration ≥ 20 % et une amélioration absolue par rapport à la valeur à l'inclusion ≥ 1 unité (intervalle de 0 à 10) dans au moins 3 des 4 domaines (Évaluation globale du patient, douleur rachidienne, fonction et inflammation), et aucune aggravation ≥ 20 % et ≥ 1 unité (intervalle de 0 à 10) dans le domaine restant. Une réponse ASAS40 est définie

comme une amélioration $\geq 40\%$ et une amélioration absolue par rapport à la valeur à l'inclusion ≥ 2 unités dans au moins 3 des 4 domaines, sans aucune aggravation dans le domaine restant.

^c Critère principal.

^d Les nombres de patients en ITT avec des données IRM à l'inclusion sont les suivants : COAST-V : ixékizumab, $n = 81$; PBO, $n = 82$; ADA, $n = 85$. COAST-W : ixékizumab, $n = 58$; PBO, $n = 51$.

^e Réponse BASDAI50 définie comme une amélioration $\geq 50\%$ du score BASDAI par rapport à sa valeur à l'inclusion.

^f ASAS HI : Assessment of SpondyloArthritis International Society Health Index, Indice de santé dans la spondyloarthrite, dans tous les domaines.

^g Les valeurs mentionnées correspondent à la différence en % (IC 95 %) pour les variables catégorielles, et la différence en MMC (IC 95 %) pour les variables continues.

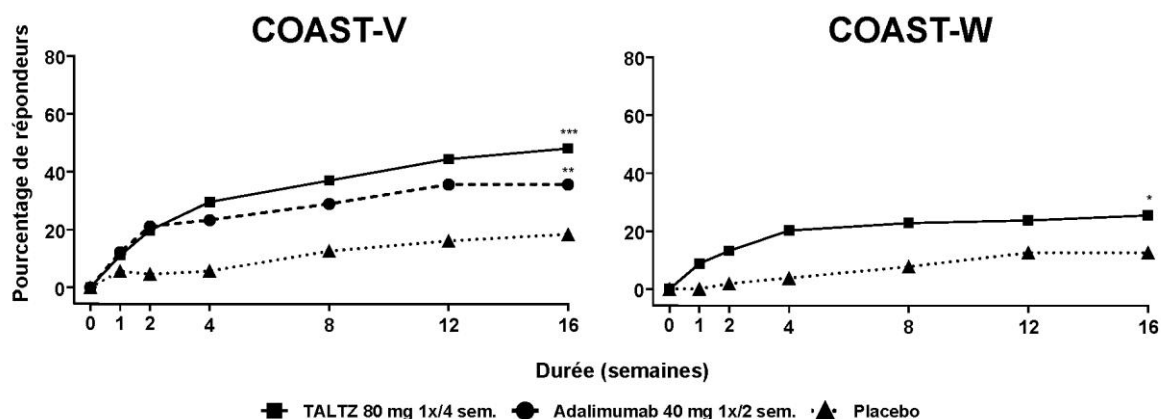
^h Analyses post hoc, non ajustées pour tenir compte de la multiplicité des comparaisons.

ⁱ Prépécifiée mais non ajustée pour tenir compte de la multiplicité des comparaisons.

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ par rapport au placebo.

Il y a eu des améliorations des principales composantes du critère de réponse ASAS40 (douleur rachidienne, BASFI, évaluation globale du patient, raideur) et d'autres mesures de l'activité de la maladie, y compris de la CRP, à la semaine 16.

Figure 6. Pourcentage de patients ayant atteint une réponse ASAS40 dans les études COAST-V et COAST-W jusqu'à la semaine 16, NRI^a



^a Les patients ayant des données manquantes ont été comptés comme non-répondeurs.

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ par rapport au placebo.

Une réponse ASAS40 similaire a été observée chez les patients indépendamment des taux de CRP à l'inclusion, des scores ASDAS à l'inclusion et des scores IRM SPARCC-rachis. La réponse ASAS40 a été démontrée indépendamment de l'âge, du sexe, de l'ethnie, de la durée de la maladie, du poids corporel à l'inclusion, du score BASDAI à l'inclusion et du traitement biologique antérieur.

Dans les études COAST-V et COAST-W, l'efficacité a été maintenue jusqu'à la semaine 52, d'après les critères d'évaluation présentés dans le Tableau 12, y compris les taux de réponse ASAS20, ASAS40, ASDAS, BASDAI et ASAS HI.

Résultats liés à la santé

Des améliorations des douleurs rachidiennes *versus* placebo ont été observées dès la semaine 1, et se sont maintenues jusqu'à la semaine 16 [Ixékizumab *versus* placebo : COAST-V -3,2 *versus* -1,7 ; COAST-W -2,4 *versus* -1,0] ; des améliorations sur la fatigue et sur la mobilité rachidienne ont été observées *versus* placebo à la semaine 16. Les améliorations sur la douleur rachidienne, sur la fatigue et sur la mobilité rachidienne se sont maintenues jusqu'à la semaine 52.

Spondyloarthrite axiale non radiographique

L'ixékizumab a été évalué dans une étude randomisée, menée en double aveugle, sur une période de 52 semaines contrôlée *versus* placebo (COAST-X) chez 303 patients adultes ayant une spondyloarthrite axiale active depuis au moins 3 mois. Les patients devaient présenter des signes objectifs d'inflammation se traduisant par des taux élevés de protéine C réactive (CRP) et/ou une sacro-iliite à l'imagerie par résonance magnétique (IRM), mais sans signe radiographique visible de lésion structurale au niveau des articulations sacro-iliaques. Les patients avaient une maladie active définie par un score BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) ≥ 4 et une douleur rachidienne ≥ 4 sur une échelle d'évaluation numérique (NRS) de 0 à 10, malgré un traitement par anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). Les patients ont été traités par l'ixékizumab 80 mg ou 160 mg à la semaine 0, puis par l'ixékizumab 80 mg toutes les 2 semaines (1x/2 sem.) ou toutes les 4 semaines (1x/4 sem.) ou par un placebo. Un ajustement de dose et/ou l'instauration de traitements concomitants (AINS, cDMARD, corticoïdes, analgésiques) étaient autorisés à partir de la semaine 16.

À l'inclusion, les patients présentaient des symptômes de spondyloarthrite axiale non radiographique depuis une durée moyenne de 11 ans. Environ 39 % des patients étaient sous traitement concomitant par cDMARD.

Le critère d'évaluation principal était le pourcentage de patients atteignant une réponse ASAS40 (Assessment of Spondyloarthritis International Society 40) à la semaine 16.

Réponse clinique

Des proportions plus élevées de patients traités par l'ixékizumab 80 mg 1x/4 sem. ont atteint une réponse ASAS40 par rapport à ceux sous placebo à la semaine 16 (Tableau 13). Les réponses étaient similaires, indépendamment des traitements concomitants.

Tableau 13. Résultats d'efficacité de l'étude COAST-X à la semaine 16, NRI^{a,b}

	Ixékizumab 80 mg 1x/4 sem.^c (N = 96)	Placebo (N = 105)	Différence par rapport au placebo^h
Réponse ASAS20 ^d , n (%), NRI	52 (54,2%)	41 (39,0%)	15,1 (1,5 ; 28,8)*
Réponse ASAS40 ^{d,e} , n (%), NRI	34 (35,4%)	20 (19,0%)	16,4 (4,2 ; 28,5)**
ASDAS			
Variation par rapport à l'inclusion <i>Inclusion</i>	-1,1 3,8	-0,6 3,8	-0,5 (-0,8 ; -0,3) ***
Score BASDAI			
Variation par rapport à l'inclusion <i>Inclusion</i>	-2,2 7,0	-1,5 7,2	-0,7 (-1,3 ; -0,1) *
Score IRM SPARCC des sacro-iliaques^f			
Variation par rapport à l'inclusion <i>Inclusion</i>	-3,4 5,1	-0,3 6,3	-3,1 (-4,6 ; -1,6) ***
ASDAS < 2,1, n (%) (faible activité de la maladie), NRI ^g	26 (27,7%)	13 (12,4%)	15,3 (4,3 ; 26,3) **
SF-36 PCS			
Variation par rapport à l'inclusion <i>Inclusion</i>	8,1 33,5	5,2 32,6	2,9 (0,6 ; 5,1) *

^a Abréviations : N = nombre de patients dans la population en intention de traiter ; NRI = Non-Responder Imputation ou Imputation d'absence de réponse. ASDAS = Ankylosing Spondylitis Disease

Activity Score, Score d'activité de la spondylarthrite ankylosante ; BASDAI = Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index, Indice d'activité de la spondylarthrite ankylosante de Bath ; Variation par rapport à l'inclusion = modification de la moyenne des moindres carrés à la semaine 16 par rapport à la valeur à l'inclusion ; MRI SIJ SPARCC = Spondyloarthritis Research Consortium of Canada Magnetic Resonance Imaging Scoring of the sacroiliac joint, Score IRM des articulations sacro-iliaques du Consortium canadien de recherche sur la spondyloarthrite.

^b Les patients ayant des données manquantes ont été comptés comme non-répondeurs.

^c À la semaine 0, les patients ont reçu 80 mg ou 160 mg d'ixékizumab.

^d Une réponse ASAS20 est définie comme une amélioration $\geq 20\%$ et une amélioration absolue par rapport à la valeur à l'inclusion ≥ 1 unité (intervalle de 0 à 10) dans au moins 3 des 4 domaines (Évaluation globale du patient, douleurs rachidiennes, fonction et inflammation), et aucune aggravation $\geq 20\%$ et ≥ 1 unité (intervalle de 0 à 10) dans le domaine restant. Une réponse ASAS40 est définie comme une amélioration $\geq 40\%$ et une amélioration absolue par rapport à la valeur à l'inclusion ≥ 2 unités dans au moins 3 des 4 domaines, sans aucune aggravation dans le domaine restant.

^e Critère principal à la semaine 16.

^f Le nombre de patients en ITT avec des données IRM à l'inclusion et à la semaine 16 est le suivant : ixékizumab, $n = 85$; PBO, $n = 90$.

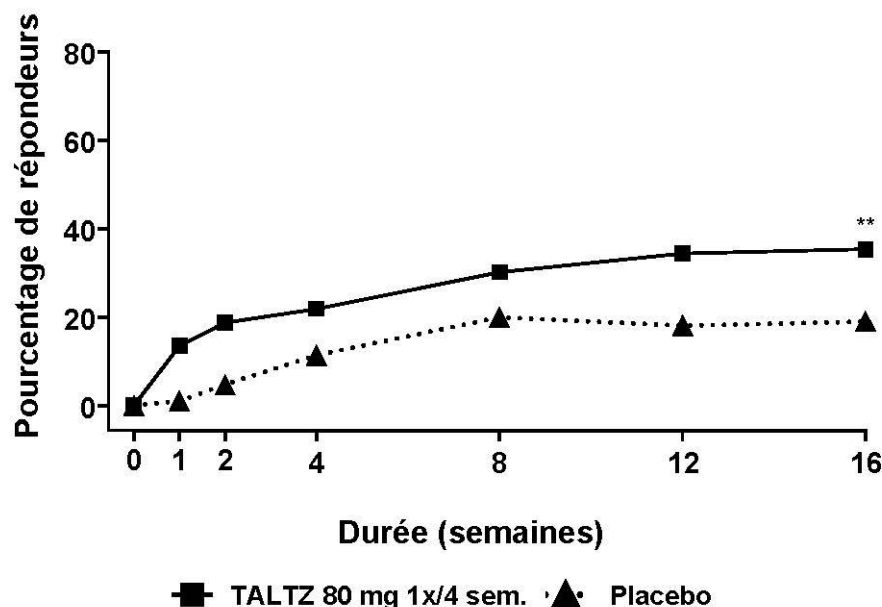
^g Les patients ayant des données manquantes ont été comptés comme non-répondeurs. Les pourcentages sont fondés sur le nombre de patients dans la population en ITT ayant un score ASDAS $\geq 2,1$ à l'inclusion.

^h Les valeurs mentionnées correspondent à la différence en % (IC 95 %) pour les variables catégorielles, et la différence en MMC (IC 95 %) pour les variables continues.

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ par rapport au placebo.

L'amélioration des principales composantes du critère de réponse ASAS40 (douleur rachidienne, BASFI, évaluation globale du patient, raideur) et d'autres mesures de l'activité de la maladie, s'est traduite par une amélioration clinique significative à la semaine 16.

Figure 7. Pourcentage de patients ayant atteint une réponse ASAS40 jusqu'à la semaine 16 dans l'étude COAST-X, NRI^a



^a Les patients ayant des données manquantes ont été comptés comme non-répondeurs.

** $p < 0,01$ par rapport au placebo.

L'efficacité a été maintenue jusqu'à la semaine 52, d'après les critères d'évaluation présentés dans le Tableau 13.

Résultats liés à la santé

Des améliorations sur les douleurs rachidiennes *versus* placebo ont été montrées dès la semaine 1, et se sont maintenues jusqu'à la semaine 16 [Ixékizumab *versus* placebo : COAST-X : -2,4 *versus* -1,5]. De plus, le nombre de patients en bon état de santé général (ASAS HI \leq 5) aux semaines 16 et 52 était plus élevé sous ixékizumab que sous placebo.

Résultats à long terme Spondyloarthrite Axiale

Il a été proposé aux patients ayant terminé une des trois études pivot COAST-V/W/X (52 semaines) de participer à une étude d'extension à long terme comportant une période de retrait randomisé (COAST-Y, avec 350 et 423 patients inclus respectivement dans les groupes ixékizumab 1x/4 sem. et 1x/2 sem.). Parmi ceux qui ont obtenu une rémission, 157/773 (20,3 %) (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score [ASDAS] $< 1,3$ au moins une fois, et aucun score ASDAS $\geq 2,1$ aux semaines 16 et 20), 155 patients exposés à l'ixékizumab jusqu'à 76 semaines ont été randomisés à la semaine 24 de l'étude COAST-Y (Placebo, N = 53 ; ixékizumab 1x/4 sem., N = 48 et ixékizumab 1x/2 sem., N = 54). Sur l'ensemble de ces patients, 148 (95,5 %) ont terminé la visite de la semaine 64 (Placebo, N = 50 ; ixékizumab 1x/4 sem., N = 47 et ixékizumab 1x/2 sem., N = 51). Le critère principal d'évaluation était la proportion de patients dans la population de retrait randomisé qui ne présentait pas de poussée entre les semaines 24 et 64 (groupes ixékizumab 1x/2 sem. et ixékizumab 1x/4 sem. combinés *versus* placebo). Dans les groupes ixékizumab combinés (83,3 % (85/102), $p < 0,001$) et ixékizumab 1x/4 sem. (83,3 % (40/48), $p = 0,003$), une proportion significativement plus élevée de patients (NRI) n'a pas présenté de poussée entre les semaines 24 et 64 comparé à ceux qui ont arrêté l'ixékizumab pour recevoir un placebo (54,7 % (29/53)). L'ixékizumab (dans les groupes ixékizumab combinés et ixékizumab 1x/4 sem.) a significativement retardé le délai d'apparition des poussées (Test du Log-Rank $p < 0,001$ et $p < 0,01$, respectivement) comparé au placebo.

Chez les patients traités par l'ixékizumab 1x/4 sem. de façon continue (N = 157), les réponses ASAS40, ASDAS $< 2,1$ et BASDAI50 ont été maintenues jusqu'à la semaine 116.

Arthrite juvénile idiopathique

Arthrite juvénile psoriasique et arthrite juvénile liée à l'enthésite

Une étude multicentrique, en ouvert, d'efficacité, de sécurité, de tolérance et de pharmacocinétique (COSPIRIT-JIA) portant sur l'ixékizumab en sous-cutané avec un bras de référence adalimumab, chez des enfants âgés de 2 ans à moins de 18 ans atteints d'arthrite juvénile psoriasique ou d'arthrite juvénile liée à l'enthésite a été réalisée pour évaluer la sécurité et l'efficacité de l'ixékizumab pendant 16 semaines après l'instauration du traitement. Le critère d'évaluation principal de l'étude était de déterminer le pourcentage de patients répondant aux critères de réponse JIA ACR 30 (amélioration de 30 % selon les critères de l'American College of Rheumatology) à la semaine 16.

Vingt patients ont été assignés aléatoirement au groupe ixékizumab et 20 patients au groupe adalimumab. La randomisation a été stratifiée en fonction de la catégorie d'AJI (arthrite juvénile psoriasique ou arthrite juvénile liée à l'enthésite). Les autres patients n'ayant jamais reçu de bDMARD ou ayant déjà reçu des bDMARD ont été assignés au groupe ixékizumab. Il n'était pas requis pour les patients participant à l'étude d'avoir une réponse inadéquate documentée à un traitement antérieur.

Dans le groupe ixékizumab (N = 81), les sous-types d'AJI des patients au moment de leur inclusion dans l'étude étaient : 33,3 % pour l'arthrite juvénile psoriasique et 66,7 % pour l'arthrite juvénile liée à l'enthésite ; 74,1 % (60/81) des patients étaient naïfs de bDMARD et 33,3 % (27/81) naïfs de cDMARD. Dans l'ensemble, 72,8 % des patients traités par ixékizumab ont reçu au moins un traitement concomitant contre l'AJI pendant la période de traitement ouvert. L'utilisation concomitante de méthotrexate a été rapportée pour 40,7 % des patients, l'utilisation concomitante de sulfasalazine pour 4,9 %, l'utilisation concomitante d'AINS pour 49,4 % et l'utilisation concomitante de glucocorticoïdes pour 11,1 %.

Les patients assignés à l'ixékizumab (N = 81) ont reçu un schéma posologique stratifié selon le poids comme suit :

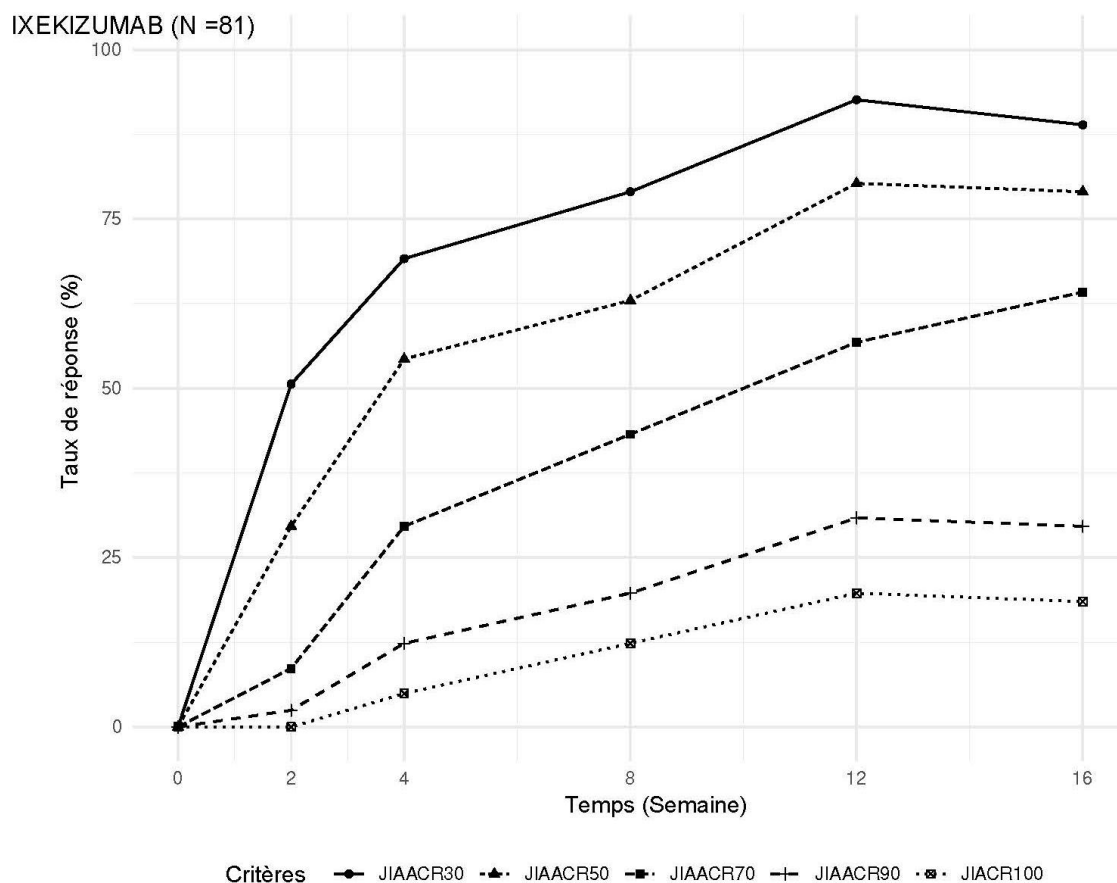
- 10 à < 25 kg : 40 mg à la semaine 0 suivis de 20 mg 1x/4 sem (n = 6)
- 25 kg à 50 kg : 80 mg à la semaine 0 suivis de 40 mg 1x/4 sem (n = 20)
- > 50 kg : 160 mg à la semaine 0 suivis de 80 mg 1x/4 sem (n = 55)

Chez les patients randomisés naïfs de bDMARD, le taux de réponse JAI ACR 30 à la semaine 16 était de 18/20 (90 %) dans le groupe ixékizumab et de 19/20 (95 %) dans le groupe adalimumab. Dans l'ensemble de la population traitée par ixékizumab (n = 81), le taux de réponse JIA ACR 30 était de 54/60 (90 %) dans le groupe naïf de bDMARD et de 18/21 (85,7 %) dans le groupe ayant déjà reçu un bDMARD.

Les taux de réponse JIA ACR 30 à la semaine 16 étaient également cohérents entre les sous-types arthrite juvénile psoriasique (24/27, 88,9 %) et arthrite juvénile liée à l'enthésite (48/54, 88,9 %).

En outre, le pourcentage de patients répondant aux critères de réponse JIA ACR 30/50/70/90/100 a été évalué à la semaine 16. Les données relatives à la réponse clinique sont présentées dans la figure 8.

Figure 8. Taux de réponse JIA ACR 30/50/70/90/100 dans le groupe ixékizumab sur 16 semaines – Population ITT (méthode NRI)



Abréviations : ACR 30/50/70/90/100 = 30 %/50 %/70 %/90 %/100 % d'amélioration des critères de l'American College of Rheumatology ; ITT : intention-to-treat ou intention de traiter ; AJI = arthrite juvénile idiopathique ; N = nombre de patients dans la population analysée ; NRI = Non-Responder Imputation ou imputation d'absence de réponse

Immunisations

Dans une étude chez des sujets sains, aucun problème de sécurité n'a été identifié avec les deux vaccins inactivés (tétanique et pneumococcique), reçus après deux administrations d'ixékizumab (160 mg suivie par une deuxième administration de 80 mg deux semaines plus tard). Cependant, les données concernant l'immunisation étaient insuffisantes pour conclure à une réponse immunitaire adéquate à ces vaccins après administration de l'ixékizumab.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec l'ixékizumab dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement du psoriasis en plaques et du rhumatisme psoriasique/de la spondyloarthrite axiale (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après une dose unique sous-cutanée d'ixékizumab chez des patients atteints de psoriasis, les concentrations maximales moyennes ont été obtenues dans les 4 à 7 jours, avec un intervalle de dose compris entre 5 et 160 mg. La concentration plasmatique maximale (C_{\max}) moyenne d'ixékizumab, après la dose initiale de 160 mg, a été de $19,9 \pm 8,15 \mu\text{g/mL}$.

Après la dose initiale de 160 mg, l'état d'équilibre a été obtenu à la semaine 8 avec la posologie de 80 mg 1x/2 sem. Les estimations de la $C_{\max,ss}$ (concentration maximale à l'état d'équilibre) et de la $C_{\text{trough},ss}$ (concentration résiduelle à l'état d'équilibre) moyennes sont respectivement de $21,5 \pm 9,16 \mu\text{g/mL}$ et de $5,23 \pm 3,19 \mu\text{g/mL}$.

Après le passage à la semaine 12, du régime posologique de 80 mg 1x/2 sem. au régime posologique de 80 mg 1x/4 sem., l'état d'équilibre serait atteint au bout de 10 semaines environ. Les estimations de la $C_{\max,ss}$ et de la $C_{\text{trough},ss}$ moyennes sont respectivement de $14,6 \pm 6,04 \mu\text{g/mL}$ et de $1,87 \pm 1,30 \mu\text{g/mL}$.

La biodisponibilité moyenne de l'ixékizumab après une administration sous-cutanée était comprise entre 54 et 90 % selon les analyses.

Distribution

Selon les analyses pharmacocinétiques de population, le volume de distribution total moyen à l'état d'équilibre était de 7,11 L.

Biotransformation

L'ixékizumab est un anticorps monoclonal supposé être décomposé en petits peptides et en acides aminés par les voies cataboliques de la même manière que les immunoglobulines endogènes.

Élimination

Dans l'analyse pharmacocinétique de population, la clairance sérique moyenne a été de 0,0161 L/h. La clairance est indépendante de la dose. La demi-vie d'élimination moyenne, estimée d'après l'analyse pharmacocinétique de population, est de 13 jours chez les patients atteints de psoriasis en plaques.

Linéarité/non-linéarité

L'exposition (Aire Sous la Courbe ou ASC) a augmenté proportionnellement pour une gamme posologique comprise entre 5 et 160 mg après une injection sous-cutanée.

Propriétés pharmacocinétiques pour toutes les indications

Les propriétés pharmacocinétiques de l'ixékizumab étaient similaires dans les indications psoriasis en plaques, rhumatisme psoriasique, spondyloarthrite axiale radiographique et non radiographique.

Patients âgés

Sur les 4 204 patients atteints de psoriasis en plaques exposés à l'ixékizumab dans les études cliniques, 301 étaient âgés de 65 ans et plus et 36 de 75 ans et plus. Sur les 1 118 patients atteints de rhumatisme psoriasique et exposés à l'ixékizumab dans les études cliniques, un total de 122 patients étaient âgés de 65 ans ou plus et 6 patients étaient âgés de 75 ans ou plus.

Compte tenu de l'analyse pharmacocinétique de population avec un nombre limité de patients âgés (n = 94 patients de 65 ans et plus et n = 12 patients de 75 ans et plus), la clairance chez les patients âgés et les patients de moins de 65 ans était similaire.

Insuffisance rénale ou hépatique

Aucune étude de pharmacologie clinique spécifique destinée à évaluer les effets de l'insuffisance rénale et de l'insuffisance hépatique sur les paramètres pharmacocinétiques de l'ixékizumab n'a été réalisée. L'élimination rénale d'ixékizumab intact, un anticorps monoclonal IgG, devrait être faible et d'importance mineure ; de même, les anticorps monoclonaux IgG sont principalement éliminés par les voies cataboliques intracellulaires et une insuffisance hépatique ne devrait pas influencer la clairance de l'ixékizumab.

Population pédiatrique

Les patients pédiatriques atteints de psoriasis en plaques (âgés de 6 ans à moins de 18 ans) ont reçu de l'ixékizumab selon le schéma posologique pédiatrique recommandé pendant 12 semaines. Les patients d'un poids > 50 kg et de 25 à 50 kg avaient une concentration minimale moyenne à l'état d'équilibre \pm écart-type de $3,8 \pm 2,2$ µg/mL et de $3,9 \pm 2,4$ µg/mL, respectivement, à la semaine 12.

Les patients pédiatriques atteints d'arthrite juvénile idiopathique (âgés de 6 ans à moins de 18 ans) ont reçu de l'ixékizumab selon le schéma posologique pédiatrique recommandé pendant 16 semaines. Les patients d'un poids > 50 kg et de 25 à 50 kg avaient une concentration minimale moyenne à l'état d'équilibre \pm écart-type de $3,9 \pm 1,8$ µg/mL et de $3,5 \pm 1,3$ µg/mL, respectivement, à la semaine 16. Les données pharmacocinétiques sont limitées chez les patients ayant un poids corporel < 25 kg.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études de toxicologie en administration répétée, des évaluations de pharmacologie de sécurité et des études de toxicité sur la reproduction et sur le développement n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

L'administration d'ixékizumab à des singes Cynomolgus pendant 39 semaines à des doses sous-cutanées maximales de 50 mg/kg une fois par semaine n'a produit aucune toxicité d'organe, ni d'effet indésirable sur la fonction immunitaire (par ex., réponse des anticorps dépendant des lymphocytes T et activité des cellules NK). Une dose sous-cutanée hebdomadaire de 50 mg/kg à des singes représente environ 19 fois la dose initiale de 160 mg d'ixékizumab et entraîne, chez les singes, une exposition (ASC) au moins 61 fois supérieure que l'exposition moyenne prévue chez l'homme à l'état d'équilibre après administration de la dose recommandée.

Aucune étude non clinique n'a été réalisée pour évaluer le potentiel carcinogène ou mutagène de l'ixékizumab.

Aucun effet sur les organes reproducteurs, les cycles menstruels ou le sperme n'a été observé chez des singes Cynomolgus sexuellement matures ayant reçu de l'ixékizumab pendant 13 semaines à une dose hebdomadaire sous-cutanée de 50 mg/kg.

Les études de toxicité sur le développement ont montré que l'ixékizumab traversait le placenta et était présent dans le sang de la descendance jusqu'à l'âge de 6 mois. Une incidence plus élevée de la mortalité post-natale a été observée sur la progéniture des singes traités par ixékizumab, comparés aux témoins. Ceci était principalement dû à un accouchement prématuré ou à une négligence des mères envers leur portée, observations habituelles dans les études précliniques sur les primates, et considérées comme cliniquement non pertinentes.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Saccharose
Polysorbate 80 (E 433)
Eau pour préparations injectables
Hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

2 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).
Ne pas congeler.
Conserver dans son emballage d'origine à l'abri de la lumière.

Taltz peut être conservé en dehors du réfrigérateur jusqu'à 5 jours à une température ne dépassant pas 30°C.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

1 mL de solution dans une seringue en verre transparent de type I.
La seringue est intégrée dans un stylo unidose jetable.
Présentations d'1, 2 ou 3 stylos pré-remplis.
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Suivre scrupuleusement le manuel d'utilisation du stylo, inclus avec la notice.

Le stylo pré-rempli est à usage unique exclusivement.

Taltz ne doit pas être utilisé si la solution contient des particules ou si elle est trouble et/ou de couleur marron.

Taltz ne doit pas être utilisé s'il a été congelé.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Eli Lilly and Company (Ireland) Limited, Dunderrow, Kinsale, Co. Cork, Irlande.

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/15/1085/001

EU/1/15/1085/002

EU/1/15/1085/003

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 25 avril 2016

Date du dernier renouvellement : 17 décembre 2020

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <https://www.ema.europa.eu/>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant de la substance active d'origine biologique

Eli Lilly Kinsale Limited
Dunderrow
Kinsale
Co. Cork
Irlande

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Eli Lilly Italia S.p.A.
Via Gramsci 731/733
50019 Sesto Fiorentino (FI)
Italie.

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir annexe I: Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**EMBALLAGE EXTÉRIEUR - SERINGUE PRÉ-REMPLE 40 mg****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Taltz 40 mg solution injectable en seringue pré-remplie
ixékizumab

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE ACTIVE

Chaque seringue pré-remplie contient 40 mg d'ixékizumab dans 0,5 mL de solution.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : saccharose ; polysorbate 80 ; eau pour préparations injectables. De plus, de l'hydroxyde de sodium peut avoir été ajouté pour ajuster le pH. Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable.

1 seringue pré-remplie contenant 0,5 mL de solution

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

À usage unique exclusivement.

Lire la notice avant utilisation.

Voie sous-cutanée.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

Si le dispositif d'inviolabilité est endommagé, ne pas utiliser.

Ne pas secouer.

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

Conserver au réfrigérateur.
Ne pas congeler.
Conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Eli Lilly and Company (Ireland) Limited
Dunderrow,
Kinsale,
Co. Cork
Irlande

12. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/15/1085/007

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Taltz 40 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRE**

ÉTIQUETTE DE LA SERINGUE PRÉ-REPLIE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Taltz 40 mg, solution injectable
ixékizumab
Voie sous-cutanée

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

0,5 mL

6. AUTRE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**EMBALLAGE EXTÉRIEUR - SERINGUE PRÉ-REMPLE 80 mg****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Taltz 80 mg, solution injectable en seringue pré-remplie
ixékizumab

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE ACTIVE

Chaque seringue pré-remplie contient 80 mg d'ixékizumab dans 1 mL de solution.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : saccharose ; polysorbate 80 ; eau pour préparations injectables. De plus, de l'hydroxyde de sodium peut avoir été ajouté pour ajuster le pH. Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable.

1 seringue pré-remplie contenant 1 mL de solution
2 seringues pré-remplies contenant 1 mL de solution
3 seringues pré-remplies contenant 1 mL de solution

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

À usage unique exclusivement.
Lire la notice avant utilisation.
Voie sous-cutanée.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

Si le dispositif d'inviolabilité est endommagé, ne pas utiliser.
Ne pas secouer.

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

Conserver au réfrigérateur.
Ne pas congeler.
Conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Eli Lilly and Company (Ireland) Limited
Dunderrow,
Kinsale,
Co. Cork
Irlande

12. NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/15/1085/004 1 seringue pré-remplie
EU/1/15/1085/005 2 seringues pré-remplies
EU/1/15/1085/006 3 seringues pré-remplies

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Taltz 80 mg

17. Taltz 80 mg IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN

NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ÉTIQUETTE DE LA SERINGUE PRÉ-REPLIE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Taltz 80 mg, solution injectable
ixékizumab
Voie sous-cutanée

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

1 mL

6. AUTRE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**EMBALLAGE EXTÉRIEUR - STYLO PRÉ-REPLI****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Taltz 80 mg, solution injectable en stylo pré-rempli
ixékizumab

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE ACTIVE

Chaque stylo pré-rempli contient 80 mg d'ixékizumab dans 1 mL de solution.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : saccharose ; polysorbate 80 ; eau pour préparations injectables. De plus, de l'hydroxyde de sodium peut avoir été ajouté pour ajuster le pH. Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable.

1 stylo pré-rempli contenant 1 mL de solution
2 stylos pré-remplis contenant 1 mL de solution
3 stylos pré-remplis contenant 1 mL de solution

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

À usage unique exclusivement.
Lire la notice avant utilisation.
Voie sous-cutanée.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

Si le dispositif d'inviolabilité est endommagé, ne pas utiliser.
Ne pas secouer.

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

Conserver au réfrigérateur.
Ne pas congeler.
Conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Eli Lilly and Company (Ireland) Limited
Dunderrow,
Kinsale,
Co. Cork
Irlande

12. NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/15/1085/001 1 stylo pré-rempli
EU/1/15/1085/002 2 stylos pré-remplis
EU/1/15/1085/003 3 stylos pré-remplis

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Taltz

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC

SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ÉTIQUETTE DU STYLO PRÉ-REPLI

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Taltz 80 mg, solution injectable
ixékizumab
Voie sous-cutanée.

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

1 mL

6. AUTRE

B. NOTICE

Notice: Information du patient

Taltz 40 mg, solution injectable en seringue pré-remplie ixékizumab

Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice?:

1. Qu'est-ce que Taltz et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Taltz
3. Comment utiliser Taltz
4. Quels sont les effets indésirables éventuels?
5. Comment conserver Taltz
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Taltz et dans quels cas est-il utilisé

Taltz contient le principe actif ixékizumab.

Taltz est indiqué dans le traitement des maladies inflammatoires décrites ci-dessous :

- Psoriasis en plaques chez l'adulte
- Psoriasis en plaques chez l'enfant à partir de l'âge de 6 ans et ayant un poids corporel d'au moins 25 kg et chez l'adolescent
- Rhumatisme psoriasique chez l'adulte
- Spondyloarthrite axiale radiographique chez l'adulte
- Spondyloarthrite axiale non radiographique chez l'adulte
- Arthrite juvénile idiopathique, incluant l'arthrite juvénile liée à l'enthésite et l'arthrite juvénile psoriasique, chez les patients à partir de l'âge de 6 ans et plus et ayant un poids corporel d'au moins 25 kg.

L'ixékizumab appartient à un groupe de médicaments appelé inhibiteurs de l'interleukine (IL). Ce médicament agit en bloquant l'activité d'une protéine appelée IL-17A, qui favorise le psoriasis et une maladie inflammatoire des articulations et de la colonne vertébrale.

Psoriasis en plaques

Taltz est indiqué pour traiter une affection cutanée appelée « psoriasis en plaques » chez l'adulte et chez l'enfant à partir de l'âge de 6 ans et ayant un poids corporel d'au moins 25 kg et chez l'adolescent, atteints d'une forme modérée à sévère de la maladie. Taltz réduit les signes et symptômes de la maladie.

L'utilisation de Taltz permet d'améliorer l'atteinte cutanée et de réduire les symptômes tels que la desquamation, les démangeaisons et la douleur.

Rhumatisme psoriasique

Taltz est indiqué pour traiter une affection appelée « rhumatisme psoriasique » chez l'adulte, une maladie inflammatoire des articulations, souvent accompagnée d'un psoriasis. Si vous êtes atteint(e) de rhumatisme psoriasique, vous recevrez d'abord d'autres médicaments. Si vous ne répondez pas suffisamment bien à ces médicaments ou en cas d'intolérance, vous recevrez Taltz afin de réduire les signes et les symptômes de la maladie. Taltz peut être utilisé seul ou en association à un autre médicament, appelé méthotrexate.

L'utilisation de Taltz permet de réduire les signes et symptômes de la maladie, d'améliorer votre fonction physique (capacité à réaliser les activités quotidiennes habituelles) et de ralentir les atteintes des articulations.

Spondyloarthrite axiale

Taltz est utilisé chez les adultes dans le traitement d'une pathologie inflammatoire affectant principalement la colonne vertébrale, qui provoque une inflammation des articulations vertébrales, appelée spondyloarthrite axiale. Si la pathologie est visible sur radiographie, elle est appelée « spondyloarthrite axiale radiographique » ; si elle survient chez des patients ne présentant aucun signe visible sur radiographie, elle est appelée « spondyloarthrite axiale non radiographique ». Si vous avez une spondyloarthrite axiale, vous recevrez d'abord d'autres médicaments. Si vous ne répondez pas suffisamment bien à ces médicaments, vous recevrez Taltz afin de réduire les signes et les symptômes de la maladie ainsi que l'inflammation, et améliorer votre fonction physique.

L'arthrite juvénile idiopathique, incluant l'arthrite juvénile liée à l'enthésite et l'arthrite juvénile psoriasique

Taltz est utilisé chez les patients âgés de 6 ans et plus et ayant un poids corporel d'au moins 25 kg pour traiter les affections de l'arthrite juvénile idiopathique appelées « arthrite juvénile psoriasique » et « arthrite juvénile liée à l'enthésite ». Ces affections sont des maladies inflammatoires qui touchent les articulations et les zones où les tendons s'attachent aux os.

L'utilisation de Taltz permet de réduire les symptômes de la maladie et d'améliorer votre condition physique.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Taltz

N'utilisez jamais Taltz

- si vous êtes allergique à l'ixékizumab ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament mentionnés dans la rubrique 6. Si vous pensez être allergique, demandez conseil à votre médecin avant d'utiliser Taltz.
- si vous avez une infection que votre médecin considère grave (par exemple, une tuberculose active).

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin avant d'utiliser Taltz :

- si vous avez actuellement une infection ou si vous avez une infection à long terme ou des infections répétées.
- si vous avez une maladie inflammatoire chronique de l'intestin, appelée maladie de Crohn.
- si vous avez une inflammation chronique du gros intestin, appelée rectocolite hémorragique.
- si vous suivez actuellement un autre traitement contre le psoriasis (comme un traitement immunosuppresseur ou une photothérapie aux rayons ultraviolets) ou contre le rhumatisme psoriasique.

Maladie inflammatoire chronique de l'intestin (maladie de Crohn ou rectocolite hémorragique)

En cas d'apparition de crampes et de douleurs abdominales, de diarrhées, d'une perte de poids ou de sang dans les selles (n'importe quel signe de problèmes intestinaux), vous devez arrêter d'utiliser Taltz et immédiatement informer votre médecin ou solliciter l'avis d'un professionnel de santé.

En cas de doute, consultez votre médecin ou votre infirmier/ère avant d'utiliser Taltz.

Faites attention aux infections et aux réactions allergiques

Taltz peut potentiellement provoquer des effets indésirables graves incluant des infections et des réactions allergiques. Pendant votre traitement par Taltz, vous devez rester attentif à l'apparition de symptômes évoquant ces affections.

En cas d'apparition de signe d'infection ou de réaction allergique grave, vous devez arrêter d'utiliser Taltz et informer immédiatement votre médecin ou solliciter l'avis d'un professionnel de santé. Ces signes sont répertoriés à la rubrique 4 « Effets indésirables graves ».

Enfants et adolescents

N'utilisez pas ce médicament pour le traitement du psoriasis en plaques ou de l'arthrite juvénile idiopathique (arthrite juvénile psoriasique et arthrite juvénile liée à l'enthésite) chez l'enfant âgé de moins de 6 ans et pesant moins de 25 kg en raison de l'absence d'études sur ce groupe de patients.

Autres médicaments et Taltz

Informez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère

- si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.
- si vous avez été récemment vacciné(e) ou si vous devez vous faire vacciner. Certains types de vaccins ne doivent pas être administrés pendant votre traitement par Taltz.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament.

Il est préférable d'éviter l'utilisation de Taltz pendant la grossesse. Les effets de ce médicament chez la femme enceinte ne sont pas connus. Si vous êtes une femme en âge de procréer, vous devez éviter d'être enceinte et vous devez utiliser une méthode de contraception efficace pendant votre traitement par Taltz et pendant au moins les 10 semaines suivant la dernière administration de Taltz.

Si vous allaitez ou si vous prévoyez d'allaiter, consultez votre médecin avant de prendre ce médicament. Vous et votre médecin déciderez si vous pouvez allaiter ou utiliser Taltz. Vous ne devez pas faire les deux simultanément.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Il est peu probable que Taltz ait un effet sur votre aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Taltz contient du sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose de 40 mg, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

Taltz contient du polysorbate

Ce médicament contient 0,15 mg de polysorbate 80 dans chaque seringue pré-remplie de 40 mg équivalent à 0,30 mg/mL. Les polysorbates peuvent provoquer des réactions allergiques. Informez votre médecin si vous avez des allergies connues.

3. Comment utiliser Taltz

Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou de votre infirmier/ère. Vérifiez auprès de votre médecin, de votre infirmier/ère ou de votre pharmacien en cas de doute.

Taltz est administré par injection sous la peau (injection sous-cutanée). Vous et votre médecin ou votre infirmier/ère déciderez si vous pouvez vous administrer Taltz vous-même.

Pour une utilisation chez l'enfant ayant un poids compris entre 25 et 50 kg, une dose de 40 mg d'ixékizumab doit être administrée. La dose de 40 mg doit être soit la seringue pré-remplie de 40 mg soit être préparée à partir d'une seringue pré-remplie de 80 mg par un professionnel de santé qualifié.

Il est important de ne pas essayer de vous injecter vous-même ce médicament si vous n'avez pas été formé par votre médecin ou votre infirmier/ère. Un professionnel de santé peut également vous administrer Taltz après avoir suivi une formation adaptée.

Utilisez une méthode de rappel telle qu'une note dans un calendrier ou un agenda pour vous aider à vous souvenir de votre prochaine dose et ainsi éviter des oublis ou des doublons de dose.

Taltz est un traitement au long cours. Votre médecin ou votre infirmier/ère surveillera régulièrement votre état pour vérifier que le traitement produit l'effet attendu.

Chaque seringue contient une dose de Taltz (40 mg). Chaque seringue ne délivre qu'une seule dose. La seringue ne doit pas être secouée.

Lisez attentivement le « manuel d'utilisation » de la seringue avant d'utiliser Taltz.

Quelle est la quantité de Taltz à administrer et quelle est la durée du traitement ?

Votre médecin vous indiquera la quantité de Taltz et la durée de traitement qui vous conviennent.

Psoriasis en plaques chez l'adulte

- La première dose est de 160 mg administrée par injection sous-cutanée. Cette première dose peut être administrée par votre médecin ou votre infirmier/ère.
- Après la première dose, vous utiliserez une dose de 80 mg aux semaines 2, 4, 6, 8, 10 et 12. À partir de la semaine 12, vous utiliserez une dose de 80 mg toutes les 4 semaines.

Psoriasis en plaques chez les patients âgés de 6 ans et plus, et pesant au moins 25 kg.

Arthrite juvénile idiopathique chez les patients âgés de 6 ans et plus et pesant au moins 25 kg.

La dose recommandée en injection sous-cutanée chez l'enfant est basée sur les catégories de poids suivantes :

Poids corporel de l'enfant	Dose initiale recommandée (semaine 0)	Dose recommandée toutes les 4 semaines (1x/4 sem.) par la suite
Supérieur à 50 kg	160 mg	80 mg
De 25 à 50 kg	80 mg	40 mg

Taltz n'est pas recommandé chez l'enfant de moins de 25 kg.

Rhumatisme psoriasique

Pour les patients atteints à la fois d'un rhumatisme psoriasique et d'un psoriasis en plaques modéré à sévère :

- La première dose est de 160 mg administrée par injection sous-cutanée. Cette première dose peut être administrée par votre médecin ou votre infirmier/ère.
- Après la première dose, vous utiliserez une dose de 80 mg aux semaines 2, 4, 6, 8, 10 et 12. À partir de la semaine 12, vous utiliserez une dose de 80 mg toutes les 4 semaines.

Pour les autres patients atteints de rhumatisme psoriasique :

- La première dose est de 160 mg administrée par injection sous-cutanée. Cette première dose peut être administrée par votre médecin ou votre infirmier/ère.
- Après la première dose, vous utiliserez une dose de 80 mg toutes les 4 semaines.

Spondyloarthrite axiale

La dose recommandée est de 160 mg par injection sous-cutanée à la semaine 0, suivie de 80 mg toutes les 4 semaines.

Si vous avez utilisé plus de Taltz que vous n'auriez dû

Si vous avez reçu une dose trop élevée de Taltz ou si la dose a été donnée plus tôt que prescrit, prévenez votre médecin.

Si vous oubliez d'utiliser Taltz

Si vous avez oublié de vous injecter une dose de Taltz, prévenez votre médecin.

Si vous arrêtez d'utiliser Taltz

Vous ne devez pas arrêter Taltz sans en parler d'abord à votre médecin. Si vous arrêtez le traitement, les symptômes de votre psoriasis ou de votre rhumatisme psoriasique peuvent réapparaître.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Effets indésirables graves

Arrêtez d'utiliser Taltz et informez immédiatement votre médecin ou sollicitez l'avis d'un professionnel de santé si vous présentez l'un des effets indésirables suivants. Votre médecin décidera si et quand vous pouvez reprendre le traitement :

Risque d'infection grave (peu fréquent, peut affecter jusqu'à 1 patient sur 100) - les signes peuvent inclure :

- fièvre, symptômes pseudo-grippaux, sueurs nocturnes
- sensation de fatigue ou essoufflement, toux persistante
- peau chaude, rouge et douloureuse, ou éruption cutanée douloureuse avec cloques

Réaction allergique grave (rare, peut affecter jusqu'à 1 patient sur 1000) - les signes peuvent inclure :

- difficultés pour respirer ou avaler
- tension artérielle basse, pouvant conduire à une sensation de vertiges ou à de légers étourdissements
- gonflement du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge
- démangeaisons sévères de la peau avec une éruption cutanée rouge ou des boutons

Autres effets indésirables rapportés :

Très fréquents (peuvent affecter plus d'1 personne sur 10)

- infections des voies respiratoires supérieures accompagnées de symptômes tels que mal de gorge et nez congestionné
- réactions au site d'injection (par exemple, rougeur, douleur)

Fréquents (peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 10)

- nausées
- infections fongiques telles que le pied d'athlète
- douleur à l'arrière de la gorge
- boutons de fièvre sur la bouche, la peau ou les muqueuses (herpès simplex, mucocutané)

Peu fréquents (peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 100)

- mycose buccale (candidose buccale)
- grippe
- écoulement nasal
- infection cutanée bactérienne
- urticaire
- sécrétion oculaire avec démangeaisons, rougeur et gonflement (conjonctivite)
- signes évocateurs de faibles taux de globules blancs, tels que fièvre, mal de gorge ou ulcères buccaux dus à des infections (neutropénie)
- faible taux sanguin de plaquettes (thrombopénie)
- eczéma
- vésicules douloureuses, associées à des démangeaisons et remplies de liquide (eczéma dyshydrosique)
- éruption cutanée
- œdème apparaissant rapidement au niveau des tissus du cou, du visage, de la bouche ou de la gorge (angioedème)
- crampes et douleurs abdominales, diarrhées, perte de poids ou sang dans les selles (signes de problèmes intestinaux)

Rare (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 1 000)

- infection fongique de l'œsophage (candidose œsophagienne)
- rougeurs et desquamation de la peau (dermatite exfoliative)

Effets indésirables additionnels chez les enfants et les adolescents

Fréquents (peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 10)

- grippe
- écoulement nasal
- urticaire
- sécrétion oculaire avec démangeaisons, rougeur et gonflement (conjonctivite)

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration décrit en Annexe V**. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Taltz

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette de la seringue et sur l'emballage extérieur après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Ne pas congeler. Ne pas mettre au fond du réfrigérateur.

Conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

Taltz peut être laissé en dehors du réfrigérateur jusqu'à 5 jours à une température ne dépassant pas 30°C.

N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez que la seringue est endommagée, ou que le médicament est trouble, de couleur marron, ou qu'il contient des particules.

Ce médicament est à usage unique exclusivement.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Taltz

- La substance active est l'ixékizumab.
Chaque seringue pré-remplie contient 40 mg d'ixékizumab dans 0,5 mL de solution.
- Les autres composants sont le saccharose ; le polysorbate 80 et de l'eau pour préparations injectables. De plus, de l'hydroxyde de sodium peut avoir été ajouté pour ajuster le pH (voir rubrique 2 « Taltz contient du sodium » et « Taltz contient du polysorbate »).

Comment se présente Taltz et contenu de l'emballage extérieur

Taltz est une solution dans une seringue en verre transparent. Il peut être incolore à légèrement jaune.

Boîtes d'1 seringue pré-remplie.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Eli Lilly and Company (Ireland) Limited, Dunderrow, Kinsale, Co. Cork, Irlande.

Fabricant

Eli Lilly Italia S.p.A., Via Gramsci 731/733, 50019, Sesto Fiorentino (FI), Italie.

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

Belgique/België/Belgien

Eli Lilly Benelux S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32-(0)2 548 84 84

Lietuva

Eli Lilly Lietuva
Tel. +370 (5) 2649600

България

ТП "Ели Лили Недерланд" Б.В. - България
тел. + 359 2 491 41 40

Luxembourg/Luxemburg

Eli Lilly Benelux S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32-(0)2 548 84 84

Česká republika

ELI LILLY ČR, s.r.o.
Tel: + 420 234 664 111

Magyarország

Lilly Hungária Kft.
Tel: + 36 1 328 5100

Danmark

Eli Lilly Danmark A/S
Tlf: +45 45 26 60 00

Malta

Charles de Giorgio Ltd.
Tel: + 356 25600 500

Deutschland

Lilly Deutschland GmbH
Tel. + 49-(0) 6172 273 2222

Nederland

Eli Lilly Nederland B.V.
Tel: + 31-(0) 30 60 25 800

Eesti

Eli Lilly Nederland B.V.
Tel: +372 6 817 280

Norge

Eli Lilly Norge A.S.
Tlf: + 47 22 88 18 00

Ελλάδα

ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ-ΛΙΛΛΥ Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 629 4600

Österreich

Eli Lilly Ges.m.b.H.
Tel: + 43-(0) 1 711 780

España

Lilly S.A.

Tel: + 34-91 663 50 00

France

Lilly France

Tél. : +33-(0) 1 55 49 34 34

Hrvatska

Eli Lilly Hrvatska d.o.o.

Tel: +385 1 2350 999

Ireland

Eli Lilly and Company (Ireland) Limited

Tel: + 353-(0) 1 661 4377

Ísland

Icepharma hf.

Sími + 354 540 8000

Italia

Eli Lilly Italia S.p.A.

Tel: + 39- 055 42571

Κύπρος

Phadisco Ltd

Τηλ: +357 22 715000

Latvija

Eli Lilly (Suisse) S.A Pārstāvniecība Latvijā

Tel: +371 67364000

Polska

Eli Lilly Polska Sp. z o.o.

Tel: +48 22 440 33 00

Portugal

Lilly Portugal Produtos Farmacêuticos, Lda

Tel: + 351-21-4126600

România

Eli Lilly România S.R.L.

Tel: + 40 21 4023000

Slovenija

Eli Lilly farmacevtska družba, d.o.o.

Tel: +386 (0)1 580 00 10

Slovenská republika

Eli Lilly Slovakia s.r.o.

Tel: + 421 220 663 111

Suomi/Finland

Oy Eli Lilly Finland Ab

Puh/Tel: + 358-(0) 9 85 45 250

Sverige

Eli Lilly Sweden AB

Tel: + 46-(0) 8 7378800

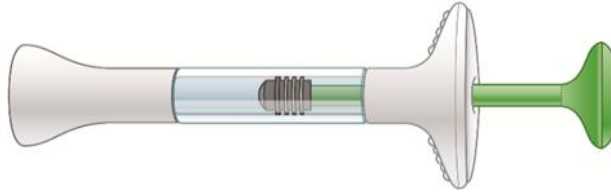
La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est.**Autres sources d'informations**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <https://www.ema.europa.eu>.

Manuel d'utilisation

Taltz 40 mg solution injectable en seringue pré-remplie

ixékizumab



Avant d'utiliser votre seringue pré-remplie :

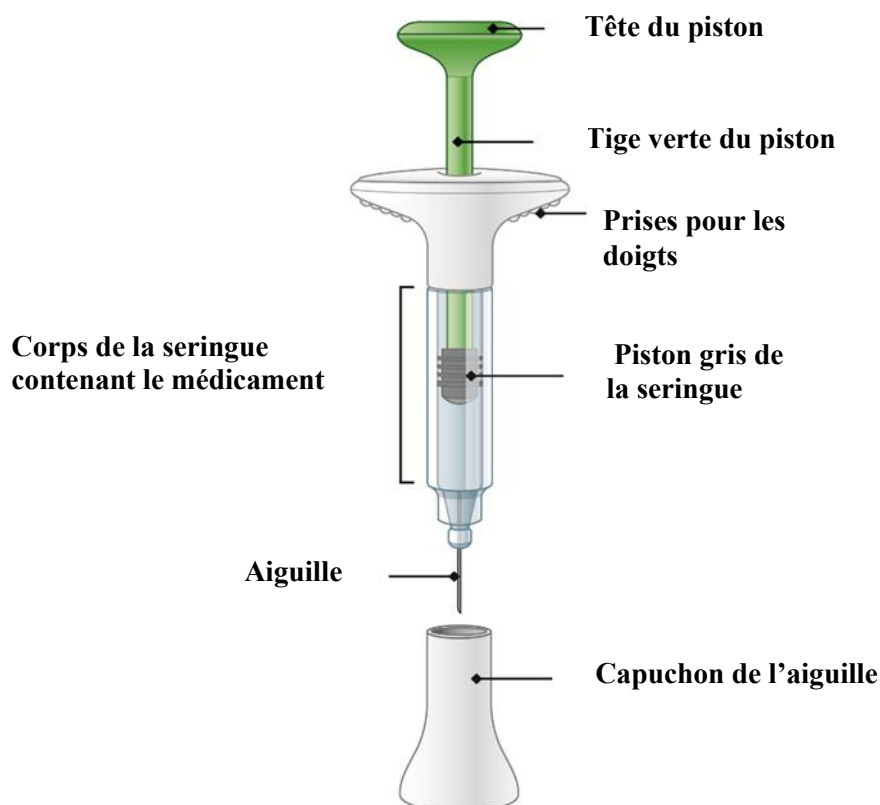
Informations importantes

- Avant d'utiliser la seringue pré-remplie Taltz, lisez et suivez attentivement les instructions étape par étape. Conservez ce manuel d'utilisation et consultez-le en cas de besoin.
- La seringue pré-remplie contient 1 dose de Taltz. La seringue est à USAGE UNIQUE EXCLUSIVEMENT.
- La seringue ne doit pas être secouée.
- Votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère pourra vous aider à choisir la partie du corps où injecter votre dose.
- Lisez la notice à l'intérieur de cette boîte pour avoir plus d'informations sur ce médicament.

INSTRUCTIONS D'UTILISATION

Avant d'utiliser la seringue pré-remplie Taltz, lisez et suivez attentivement les instructions étape par étape.

Légende des différents éléments



1 PRÉPARATION

- 1a Sortez la seringue du réfrigérateur.** Laissez le capuchon de l'aiguille sur la seringue jusqu'à ce que vous soyez prêt pour l'injection. **Attendez 30 minutes** pour laisser la seringue se réchauffer à température ambiante avant de l'utiliser.



N'utilisez **PAS** de sources de chaleur telles qu'un micro-ondes, de l'eau chaude ou la lumière directe du soleil pour réchauffer le médicament.

- 1b Rassemblez les éléments nécessaires à l'injection :**

- 1 compresse imbibée d'alcool
- 1 morceau de coton ou de gaze
- 1 collecteur pour objets piquants ou coupants pour y jeter les seringues

1c



Vérifiez que la partie extérieure de la seringue pré-remplie n'est pas abîmée. Laissez le capuchon de l'aiguille sur la seringue jusqu'à ce que vous soyez prêt pour l'injection. Vérifiez l'étiquette. Assurez-vous que le nom Taltz figure sur l'étiquette.

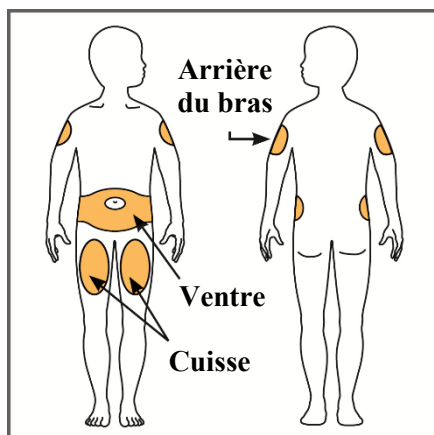
Le médicament à l'intérieur de la seringue doit être limpide. Sa couleur peut varier d'incolore à légèrement jaune.

Dans les cas suivants, **N'UTILISEZ PAS** la seringue et éliminez-la selon les recommandations :

- La date de péremption est dépassée.
- La seringue semble abîmée.
- Le médicament est trouble, de couleur marron ou contient de petites particules.

1d **Lavez-vous les mains avant de procéder à l'injection du médicament.**

1e



Choisissez le site d'injection.

Vous pouvez effectuer l'injection dans le ventre (abdomen), la cuisse ou l'arrière de votre bras. Pour l'injection dans le bras, vous aurez besoin de quelqu'un pour vous aider.

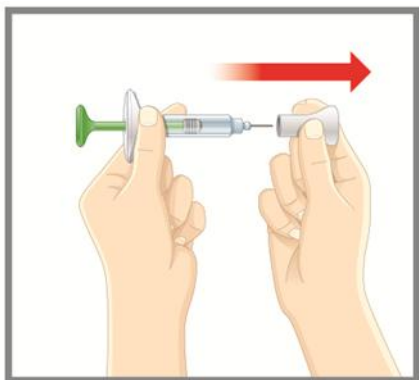
N'injectez PAS le produit dans des zones où la peau est sensible, présente des hématomes, est rouge ou dure, présente des cicatrices ou des vergetures. **N'injectez PAS** le produit à moins de 2,5 cm autour du nombril.

Alternez les sites d'injection. **N'injectez PAS** le produit à chaque fois au même endroit. Par exemple, si la dernière injection a été faite dans la cuisse gauche, vous pouvez faire l'injection suivante dans la cuisse droite, le ventre ou à l'arrière de l'un des deux bras.

1f **Préparez votre peau.** Nettoyez votre peau avec une compresse imbibée d'alcool. Laissez sécher naturellement le site d'injection avant de procéder à l'injection.

2 INJECTION

2a

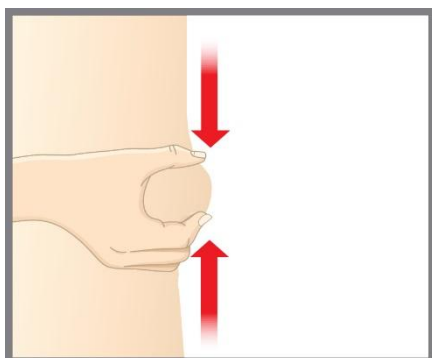


Retirez le capuchon de l'aiguille et jetez-le.

NE remettez **PAS** le capuchon sur l'aiguille ; vous risqueriez d'abîmer l'aiguille ou de vous blesser accidentellement.

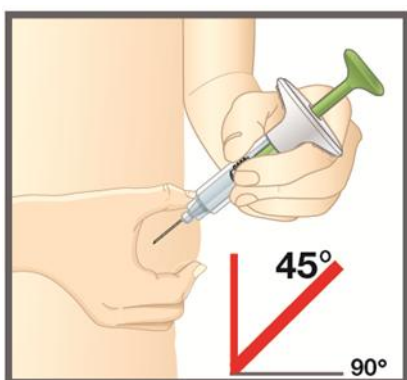
NE touchez **PAS** l'aiguille.

2b

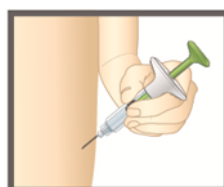


Pincez doucement la peau et maintenez un pli de peau dans lequel l'injection sera effectuée.

2c

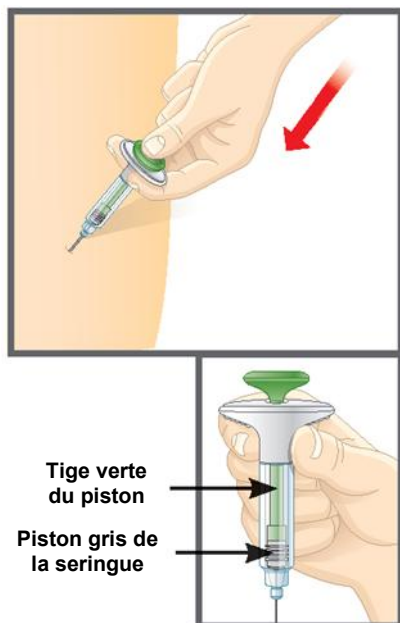


Insérez l'aiguille en l'inclinant de 45 degrés afin d'injecter sous la peau (injection sous-cutanée). Relâchez doucement votre peau. Maintenez bien l'aiguille en place.



Relâchez votre peau avant de pousser sur le piston.

2d



Poussez sur le piston.

Poussez lentement sur le piston jusqu'à ce que la totalité du médicament ait été injectée. Le piston gris de la seringue doit être poussé jusqu'au fond de la seringue. Retirez doucement l'aiguille de votre peau.

Appuyer avec un morceau de coton ou de gaze sur le site d'injection. **NE** frottez **PAS** le site d'injection pour ne pas provoquer d'ecchymoses. Il peut y avoir un léger saignement. C'est normal.

Vous devez voir le piston gris en bas de la seringue lorsque l'injection est terminée.

3 FIN

3a



Éliminez la seringue pré-remplie utilisée.

NE remettez **PAS** le capuchon sur l'aiguille. Éliminez la seringue dans un collecteur pour objets piquants ou coupants ou selon les recommandations de votre médecin, de votre pharmacien ou de votre infirmier/ère.

Quand vous éliminez des seringues et le collecteur pour objets piquants ou coupants :

- Éliminez la seringue dans un collecteur pour objets piquants ou coupants ou selon les recommandations de votre médecin, de votre pharmacien ou de votre infirmier/ère.
- Ne recyclez pas le collecteur pour objets piquants ou coupants quand il est plein.
- Demandez à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère comment éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus.

Conseils de sécurité

- Si vous avez des questions ou besoin d'aide pour utiliser la seringue pré-remplie, contactez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Si vous avez des problèmes de vue, N'utilisez PAS la seringue pré-remplie sans l'aide d'une personne formée à son utilisation.
- NE partagez PAS et NE réutilisez PAS la seringue pré-remplie Taltz. Vous risqueriez de transmettre ou de contracter une infection.
- Tenez la seringue hors de la vue et de la portée des enfants.
- Si vous n'avez pas de collecteur pour objets piquants ou coupants, demandez à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère où vous pouvez vous en procurer un.

Foire aux questions

Q. Que dois-je faire si je vois des bulles d'air dans la seringue ?

R. Il est normal que la seringue contienne parfois des bulles d'air. Taltz est injecté sous votre peau (injection sous-cutanée). La présence de bulles d'air ne pose pas de problème pour ce type d'injection. Cela n'est pas dangereux et n'a pas d'effet sur la dose.

Q. Que faire s'il y a une goutte de liquide au bout de l'aiguille quand je retire le capuchon ?

R. La présence d'une goutte de liquide au bout de l'aiguille est normale. Cela n'est pas dangereux et n'a pas d'effet sur la dose.

Q. Que faire si je n'arrive pas à pousser sur le piston ?

R. Si le piston est coincé ou abîmé :

- **ARRÊTEZ** d'utiliser la seringue.
- Retirez l'aiguille de votre peau.

Q. Comment savoir si l'injection est terminée ?

R. Lorsque l'injection est terminée :

- Le piston gris de la seringue doit être poussé au maximum jusqu'au niveau de l'aiguille.

Q. Que faire si la seringue est laissée à température ambiante pendant plus de 30 minutes ?

R. Si nécessaire, la seringue peut être laissée en dehors du réfrigérateur jusqu'à 5 jours à une température ne dépassant pas 30 °C si elle est conservée à l'abri de la lumière directe du soleil. Taltz doit être éliminé s'il n'est pas utilisé dans la période de 5 jours à température ambiante.

Lisez l'intégralité du manuel d'utilisation et de la notice à l'intérieur de la boîte pour plus d'informations sur ce médicament.

Notice: Information du patient

Taltz 80 mg, solution injectable en seringue pré-remplie ixékizumab

Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice?:

1. Qu'est-ce que Taltz et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Taltz
3. Comment utiliser Taltz
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Taltz
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Taltz et dans quels cas est-il utilisé

Taltz contient le principe actif ixékizumab.

Taltz est indiqué dans le traitement des maladies inflammatoires décrites ci-dessous :

- Psoriasis en plaques chez l'adulte
- Psoriasis en plaques chez l'enfant à partir de l'âge de 6 ans et ayant un poids corporel d'au moins 25 kg et chez l'adolescent
- Rhumatisme psoriasique chez l'adulte
- Spondyloarthrite axiale radiographique chez l'adulte
- Spondyloarthrite axiale non radiographique chez l'adulte
- Arthrite juvénile idiopathique, incluant l'arthrite juvénile liée à l'enthésite et l'arthrite juvénile psoriasique, chez les patients à partir de l'âge de 6 ans et plus et ayant un poids corporel d'au moins 25 kg.

L'ixékizumab appartient à un groupe de médicaments appelé inhibiteurs de l'interleukine (IL). Ce médicament agit en bloquant l'activité d'une protéine appelée IL-17A, qui favorise le psoriasis et une maladie inflammatoire des articulations et de la colonne vertébrale.

Psoriasis en plaques

Taltz est indiqué pour traiter une affection cutanée appelée « psoriasis en plaques » chez l'adulte et chez l'enfant à partir de l'âge de 6 ans et ayant un poids corporel d'au moins 25 kg et chez l'adolescent atteints d'une forme modérée à sévère de la maladie. Taltz réduit les signes et symptômes de la maladie.

L'utilisation de Taltz permet d'améliorer l'atteinte cutanée et de réduire les symptômes tels que la desquamation, les démangeaisons et la douleur.

Rhumatisme psoriasique

Taltz est indiqué pour traiter une affection appelée « rhumatisme psoriasique » chez l'adulte, une maladie inflammatoire des articulations, souvent accompagnée d'un psoriasis. Si vous êtes atteint(e) de

rhumatisme psoriasique, vous recevrez d'abord d'autres médicaments. Si vous ne répondez pas suffisamment bien à ces médicaments ou en cas d'intolérance, vous recevrez Taltz afin de réduire les signes et les symptômes de la maladie. Taltz peut être utilisé seul ou en association à un autre médicament, appelé méthotrexate.

L'utilisation de Taltz permet de réduire les signes et symptômes de la maladie, d'améliorer votre fonction physique (capacité à réaliser les activités quotidiennes habituelles) et de ralentir les atteintes des articulations.

Spondyloarthrite axiale

Taltz est utilisé chez les adultes dans le traitement d'une pathologie inflammatoire affectant principalement la colonne vertébrale, qui provoque une inflammation des articulations vertébrales, appelée spondyloarthrite axiale. Si la pathologie est visible sur radiographie, elle est appelée « spondyloarthrite axiale radiographique » ; si elle survient chez des patients ne présentant aucun signe visible sur radiographie, elle est appelée « spondyloarthrite axiale non radiographique ». Si vous avez une spondyloarthrite axiale, vous recevrez d'abord d'autres médicaments. Si vous ne répondez pas suffisamment bien à ces médicaments, vous recevrez Taltz afin de réduire les signes et les symptômes de la maladie ainsi que l'inflammation, et améliorer votre fonction physique.

L'arthrite juvénile idiopathique, incluant l'arthrite juvénile liée à l'enthésite et l'arthrite juvénile psoriasique

Taltz est utilisé chez les patients âgés de 6 ans et plus et ayant un poids corporel d'au moins 25 kg pour traiter les affections de l'arthrite juvénile idiopathique appelées « arthrite juvénile psoriasique » et « arthrite juvénile liée à l'enthésite ». Ces affections sont des maladies inflammatoires qui touchent les articulations et les zones où les tendons s'attachent aux os.

L'utilisation de Taltz permet de réduire les symptômes de la maladie et d'améliorer votre condition physique.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Taltz

N'utilisez jamais Taltz

- si vous êtes allergique à l'ixékizumab ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament mentionnés dans la rubrique 6. Si vous pensez être allergique, demandez conseil à votre médecin avant d'utiliser Taltz.
- si vous avez une infection que votre médecin considère grave (par exemple, une tuberculose active).

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin avant d'utiliser Taltz :

- si vous avez actuellement une infection ou si vous avez une infection à long terme ou des infections répétées.
- si vous avez une maladie inflammatoire chronique de l'intestin, appelée maladie de Crohn.
- si vous avez une inflammation chronique du gros intestin, appelée rectocolite hémorragique.
- si vous suivez actuellement un autre traitement contre le psoriasis (comme un traitement immunosuppresseur ou une photothérapie aux rayons ultraviolets) ou contre le rhumatisme psoriasique.

Maladie inflammatoire chronique de l'intestin (maladie de Crohn ou rectocolite hémorragique)

En cas d'apparition de crampes et de douleurs abdominales, de diarrhées, d'une perte de poids ou de sang dans les selles (n'importe quel signe de problèmes intestinaux), vous devez arrêter d'utiliser Taltz et immédiatement informer votre médecin ou solliciter l'avis d'un professionnel de santé.

En cas de doute, consultez votre médecin ou votre infirmier/ère avant d'utiliser Taltz.

Faites attention aux infections et aux réactions allergiques

Taltz peut potentiellement provoquer des effets indésirables graves incluant des infections et des réactions allergiques. Pendant votre traitement par Taltz, vous devez rester attentif à l'apparition de symptômes évoquant ces affections.

En cas d'apparition de signe d'infection ou de réaction allergique grave, vous devez arrêter d'utiliser Taltz et informer immédiatement votre médecin ou solliciter l'avis d'un professionnel de santé. Ces signes sont répertoriés à la rubrique 4 « Effets indésirables graves ».

Enfants et adolescents

N'utilisez pas ce médicament pour le traitement du psoriasis en plaques ou de l'arthrite juvénile idiopathique (arthrite juvénile psoriasique et arthrite juvénile liée à l'enthésite) chez l'enfant âgé de moins de 6 ans et pesant moins de 25 kg en raison de l'absence d'études sur ce groupe de patients.

Autres médicaments et Taltz

Informez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère

- si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.
- si vous avez été récemment vacciné(e) ou si vous devez vous faire vacciner. Certains types de vaccins ne doivent pas être administrés pendant votre traitement par Taltz.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament.

Il est préférable d'éviter l'utilisation de Taltz pendant la grossesse. Les effets de ce médicament chez la femme enceinte ne sont pas connus. Si vous êtes une femme en âge de procréer, vous devez éviter d'être enceinte et vous devez utiliser une méthode de contraception efficace pendant votre traitement par Taltz et pendant au moins les 10 semaines suivant la dernière administration de Taltz.

Si vous allaitez ou si vous prévoyez d'allaiter, consultez votre médecin avant de prendre ce médicament. Vous et votre médecin déciderez si vous pouvez allaiter ou utiliser Taltz. Vous ne devez pas faire les deux simultanément.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Il est peu probable que Taltz ait un effet sur votre aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Taltz contient du sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose de 80 mg, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

Taltz contient du polysorbate

Ce médicament contient 0,30 mg de polysorbate 80 dans chaque seringue pré-remplie de 80 mg équivalent à 0,30 mg/mL. Les polysorbates peuvent provoquer des réactions allergiques. Informez votre médecin si vous avez des allergies connues.

3. Comment utiliser Taltz

Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou de votre infirmier/ère. Vérifiez auprès de votre médecin, de votre infirmier/ère ou de votre pharmacien en cas de doute.

Taltz est administré par injection sous la peau (injection sous-cutanée). Vous et votre médecin ou votre infirmier/ère déciderez si vous pouvez vous administrer Taltz vous-même.

Pour une utilisation chez l'enfant ayant un poids compris entre 25 et 50 kg, si la seringue pré-remplie de 40 mg n'est pas disponible, les doses de 40 mg d'ixékizumab doivent être préparées et administrées par un professionnel de santé qualifié.

Il est important de ne pas essayer de vous injecter vous-même ce médicament si vous n'avez pas été formé par votre médecin ou votre infirmier/ère. Un professionnel de santé peut également vous administrer Taltz après avoir suivi une formation adaptée.

Utilisez une méthode de rappel telle qu'une note dans un calendrier ou un agenda pour vous aider à vous souvenir de votre prochaine dose et ainsi éviter des oublis ou des doublons de dose.

Taltz est un traitement au long cours. Votre médecin ou votre infirmier/ère surveillera régulièrement votre état pour vérifier que le traitement produit l'effet attendu.

Chaque seringue contient une dose de Taltz (80 mg). Chaque seringue ne délivre qu'une seule dose. La seringue ne doit pas être secouée.

Lisez attentivement le « manuel d'utilisation » de la seringue avant d'utiliser Taltz.

Quelle est la quantité de Taltz à administrer et quelle est la durée du traitement ?

Votre médecin vous indiquera la quantité de Taltz et la durée de traitement qui vous conviennent.

Psoriasis en plaques chez l'adulte

- La première dose est de 160 mg administrée par injection sous-cutanée. Cette première dose peut être administrée par votre médecin ou votre infirmier/ère.
- Après la première dose, vous utiliserez une dose de 80 mg aux semaines 2, 4, 6, 8, 10 et 12. À partir de la semaine 12, vous utiliserez une dose de 80 mg toutes les 4 semaines.

Psoriasis en plaques chez les patients âgés de 6 ans et plus et pesant au moins 25 kg.

Arthrite juvénile idiopathique chez les patients âgés de 6 ans et plus et pesant au moins 25 kg.

La dose recommandée en injection sous-cutanée chez l'enfant est basée sur les catégories de poids suivantes :

Poids corporel de l'enfant	Dose initiale recommandée (semaine 0)	Dose recommandée toutes les 4 semaines (1x/4 sem.) par la suite
Supérieur à 50 kg	160 mg (2 seringues)	80 mg (1 seringue)
De 25 à 50 kg	80 mg (1 seringue)	40 mg (préparation nécessaire de la dose si la seringue pré-remplie de 40 mg n'est pas disponible)

Préparation d'une dose de 40 mg d'ixékizumab chez l'enfant

Si la seringue pré-remplie de 40 mg n'est pas disponible, les doses de 40 mg d'ixékizumab doivent être préparées et administrées par un professionnel de santé qualifié.

Taltz n'est pas recommandé chez l'enfant de moins de 25 kg.

Rhumatisme psoriasique

Pour les patients atteints à la fois d'un rhumatisme psoriasique et d'un psoriasis en plaques modéré à sévère :

- La première dose est de 160 mg administrée par injection sous-cutanée. Cette première dose peut être administrée par votre médecin ou votre infirmier/ère.
- Après la première dose, vous utiliserez une dose de 80 mg aux semaines 2, 4, 6, 8, 10 et 12. À partir de la semaine 12, vous utiliserez une dose de 80 mg toutes les 4 semaines.

Pour les autres patients atteints de rhumatisme psoriasique :

- La première dose est de 160 mg administrée par injection sous-cutanée. Cette première dose peut être administrée par votre médecin ou votre infirmier/ère.
- Après la première dose, vous utiliserez une dose de 80 mg toutes les 4 semaines.

Spondyloarthrite axiale

La dose recommandée est de 160 mg par injection sous-cutanée à la semaine 0, suivie de 80 mg toutes les 4 semaines.

Si vous avez utilisé plus de Taltz que vous n'auriez dû

Si vous avez reçu une dose trop élevée de Taltz ou si la dose a été donnée plus tôt que prescrit, prévenez votre médecin.

Si vous oubliez d'utiliser Taltz

Si vous avez oublié de vous injecter une dose de Taltz, prévenez votre médecin.

Si vous arrêtez d'utiliser Taltz

Vous ne devez pas arrêter Taltz sans en parler d'abord à votre médecin. Si vous arrêtez le traitement, les symptômes de votre psoriasis ou de votre rhumatisme psoriasique peuvent réapparaître.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Effets indésirables graves

Arrêtez d'utiliser Taltz et informez immédiatement votre médecin ou sollicitez l'avis d'un professionnel de santé si vous présentez l'un des effets indésirables suivants. Votre médecin décidera si et quand vous pouvez reprendre le traitement :

Risque d'infection grave (peu fréquent, peut affecter jusqu'à 1 patient sur 100) - les signes peuvent inclure :

- fièvre, symptômes pseudo-grippaux, sueurs nocturnes
- sensation de fatigue ou essoufflement, toux persistante
- peau chaude, rouge et douloureuse, ou éruption cutanée douloureuse avec cloques

Réaction allergique grave (rare, peut affecter jusqu'à 1 patient sur 1000) - les signes peuvent inclure :

- difficultés pour respirer ou avaler
- tension artérielle basse, pouvant conduire à une sensation de vertiges ou à de légers étourdissements
- gonflement du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge
- démangeaisons sévères de la peau avec une éruption cutanée rouge ou des boutons

Autres effets indésirables rapportés :

Très fréquents (peuvent affecter plus d'1 personne sur 10)

- infections des voies respiratoires supérieures accompagnées de symptômes tels que mal de gorge et nez congestionné
- réactions au site d'injection (par exemple, rougeur, douleur)

Fréquents (peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 10)

- nausées
- infections fongiques telles que le pied d'athlète

- douleur à l'arrière de la gorge
- boutons de fièvre sur la bouche, la peau ou les muqueuses (herpès simplex, mucocutané)

Peu fréquents (peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 100)

- mycose buccale (candidose buccale)
- grippe
- écoulement nasal
- infection cutanée bactérienne
- urticaire
- sécrétion oculaire avec démangeaisons, rougeur et gonflement (conjonctivite)
- signes évocateurs de faibles taux de globules blancs, tels que fièvre, mal de gorge ou ulcères buccaux dus à des infections (neutropénie)
- faible taux sanguin de plaquettes (thrombopénie)
- eczéma
- vésicules douloureuses, associées à des démangeaisons et remplies de liquide (eczéma dyshydrosique)
- éruption cutanée
- œdème apparaissant rapidement au niveau des tissus du cou, du visage, de la bouche ou de la gorge (angioedème)
- crampes et douleurs abdominales, diarrhées, perte de poids ou sang dans les selles (signes de problèmes intestinaux)

Rare (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 1 000)

- infection fongique de l'œsophage (candidose œsophagienne)
- rougeurs et desquamation de la peau (dermatite exfoliative)

Effets indésirables additionnels chez les enfants et les adolescents

Fréquents (peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 10)

- grippe
- écoulement nasal
- urticaire
- sécrétion oculaire avec démangeaisons, rougeur et gonflement (conjonctivite)

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration décrit en Annexe V**. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Taltz

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette de la seringue et sur l'emballage extérieur après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Ne pas congeler. Ne pas mettre au fond du réfrigérateur.

Conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

Taltz peut être laissé en dehors du réfrigérateur jusqu'à 5 jours à une température ne dépassant pas 30°C.

N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez que la seringue est endommagée, ou que le médicament est trouble, de couleur marron, ou qu'il contient des particules.

Ce médicament est à usage unique exclusivement.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Taltz

- La substance active est l'ixékizumab.
Chaque seringue pré-remplie contient 80 mg d'ixékizumab dans 1 mL de solution.
- Les autres composants sont le saccharose ; le polysorbate 80 et de l'eau pour préparations injectables. De plus, de l'hydroxyde de sodium peut avoir été ajouté pour ajuster le pH (voir la rubrique 2 « Taltz contient du sodium » et « Taltz contient du polysorbate »).

Comment se présente Taltz et contenu de l'emballage extérieur

Taltz est une solution dans une seringue en verre transparent. Il peut être incolore à légèrement jaune.

Boîtes d'1, 2 ou 3 seringues pré-remplies. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées dans votre pays.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Eli Lilly and Company (Ireland) Limited, Dunderrow, Kinsale, Co. Cork, Irlande.

Fabricant

Eli Lilly Italia S.p.A., Via Gramsci 731/733, 50019, Sesto Fiorentino (FI), Italie.

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

Belgique/België/Belgien

Eli Lilly Benelux S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32-(0)2 548 84 84

Lietuva

Eli Lilly Lietuva
Tel. +370 (5) 2649600

България

ТП "Ели Лили Недерланд" Б.В. - България
тел. + 359 2 491 41 40

Luxembourg/Luxemburg

Eli Lilly Benelux S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32-(0)2 548 84 84

Česká republika

ELI LILLY ČR, s.r.o.
Tel: + 420 234 664 111

Magyarország

Lilly Hungária Kft.
Tel: + 36 1 328 5100

Danmark

Eli Lilly Danmark A/S
Tlf: +45 45 26 60 00

Malta

Charles de Giorgio Ltd.
Tel: + 356 25600 500

Deutschland

Lilly Deutschland GmbH
Tel. + 49-(0) 6172 273 2222

Nederland

Eli Lilly Nederland B.V.
Tel: + 31-(0) 30 60 25 800

Eesti

Eli Lilly Nederland B.V.
Tel: +372 6 817 280

Norge

Eli Lilly Norge A.S.
Tlf: + 47 22 88 18 00

Ελλάδα

ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ-ΛΙΑΛΥ Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 629 4600

España

Lilly S.A.
Tel: +34-91 663 50 00

France

Lilly France
Tél. : +33-(0) 1 55 49 34 34

Hrvatska

Eli Lilly Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 2350 999

Ireland

Eli Lilly and Company (Ireland) Limited
Tel: +353-(0) 1 661 4377

Ísland

Icepharma hf.
Sími + 354 540 8000

Italia

Eli Lilly Italia S.p.A.
Tel: +39- 055 42571

Κύπρος

Phadisco Ltd
Τηλ: +357 22 715000

Latvija

Eli Lilly (Suisse) S.A Pārstāvniecība Latvijā
Tel: +371 67364000

Österreich

Eli Lilly Ges.m.b.H.
Tel: +43-(0) 1 711 780

Polska

Eli Lilly Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 440 33 00

Portugal

Lilly Portugal Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: +351-21-4126600

România

Eli Lilly România S.R.L.
Tel: +40 21 4023000

Slovenija

Eli Lilly farmacevtska družba, d.o.o.
Tel: +386 (0)1 580 00 10

Slovenská republika

Eli Lilly Slovakia s.r.o.
Tel: +421 220 663 111

Suomi/Finland

Oy Eli Lilly Finland Ab
Puh/Tel: +358-(0) 9 85 45 250

Sverige

Eli Lilly Sweden AB
Tel: +46-(0) 8 7378800

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est.

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <https://www.ema.europa.eu>.

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de la santé :

Préparation de 40 mg d'ixékizumab pour les enfants ayant un poids corporel de 25 à 50 kg

Si la seringue pré-remplie de 40 mg n'est pas disponible, les doses de 40 mg d'ixékizumab doivent être préparées et administrées par un professionnel de santé qualifié. Utilisez uniquement Taltz 80 mg solution injectable en seringue pré-remplie lors de la préparation des doses pédiatriques prescrites de 40 mg.

1. Extraire tout le contenu de la seringue préremplie dans un flacon stérile en verre transparent. NE PAS secouer ni agiter le flacon.

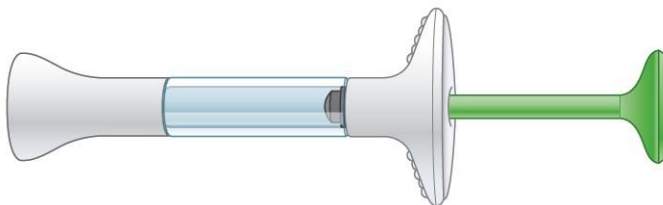
2. Utiliser une seringue jetable de 0,5 mL ou 1 mL et une aiguille stérile pour prélever la dose prescrite (0,5 mL pour 40 mg) à partir du flacon.
3. Changer l'aiguille et utiliser une aiguille stérile de 27 Gauge pour procéder à l'injection. Jeter le flacon contenant la quantité non utilisée d'ixékizumab.

La dose préparée d'ixékizumab doit être administrée dans les 4 heures suivant la perforation du flacon stérile à température ambiante.

Manuel d'utilisation

Taltz 80 mg, solution injectable en seringue pré-remplie

ixékizumab



Avant d'utiliser votre seringue pré-remplie :

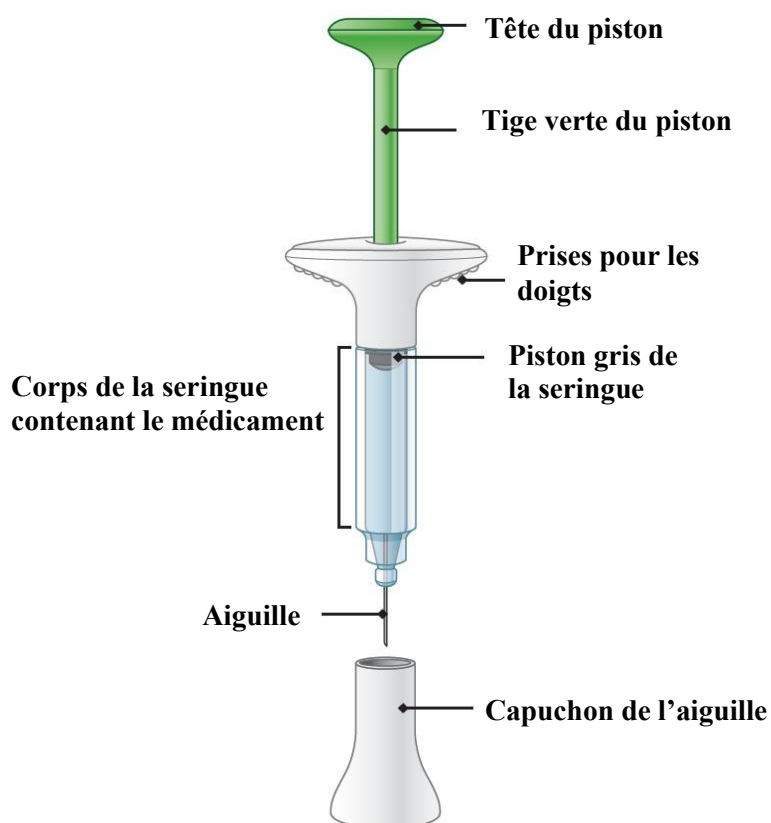
Informations importantes

- Avant d'utiliser la seringue pré-remplie Taltz, lisez et suivez attentivement les instructions étape par étape. Conservez ce manuel d'utilisation et consultez-le en cas de besoin.
- La seringue pré-remplie contient 1 dose de Taltz. La seringue est à USAGE UNIQUE EXCLUSIVEMENT.
- La seringue ne doit pas être secouée.
- Votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère pourra vous aider à choisir la partie du corps où injecter votre dose.
- Lisez la notice de Taltz à l'intérieur de cette boîte pour avoir plus d'informations sur ce médicament.

INSTRUCTIONS D'UTILISATION

Avant d'utiliser la seringue pré-remplie Taltz, lisez et suivez attentivement les instructions étape par étape.

Légende des différents éléments



1 PRÉPARATION

- 1a Sortez la seringue du réfrigérateur.** Laissez le capuchon de l'aiguille sur la seringue jusqu'à ce que vous soyez prêt pour l'injection. **Attendez 30 minutes** pour laisser la seringue se réchauffer à température ambiante avant de l'utiliser.

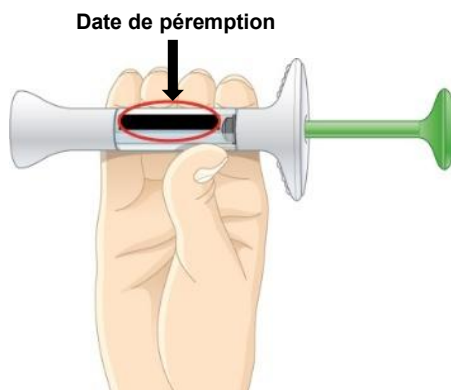


N'utilisez **PAS** de sources de chaleur telles qu'un micro-ondes, de l'eau chaude ou la lumière directe du soleil pour réchauffer le médicament.

- 1b Rassemblez les éléments nécessaires à l'injection :**

- 1 compresse imbibée d'alcool
- 1 morceau de coton ou de gaze
- 1 collecteur pour objets piquants ou coupants pour y jeter les seringues

1c



Vérifiez que la partie extérieure de la seringue pré-remplie n'est pas abîmée. Laissez le capuchon de l'aiguille sur la seringue jusqu'à ce que vous soyez prêt pour l'injection. Vérifiez l'étiquette. Assurez-vous que le nom Taltz figure sur l'étiquette.

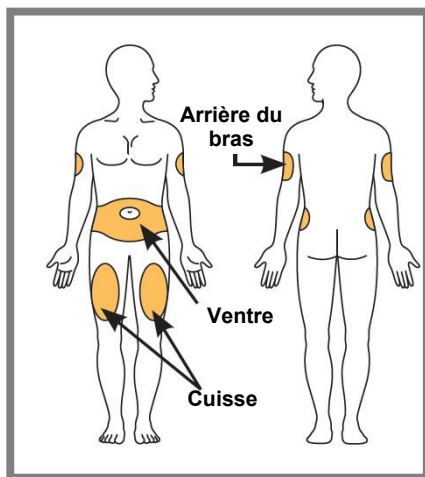
Le médicament à l'intérieur de la seringue doit être limpide. Sa couleur peut varier d'incolore à légèrement jaune.

Dans les cas suivants, **N'UTILISEZ PAS** la seringue et éliminez-la selon les recommandations :

- La date de péremption est dépassée.
- La seringue semble abîmée.
- Le médicament est trouble, de couleur marron ou contient de petites particules.

1d **Lavez-vous les mains avant de procéder à l'injection du médicament.**

1e



Choisissez le site d'injection.

Vous pouvez effectuer l'injection dans le ventre (abdomen), la cuisse ou l'arrière de votre bras. Pour l'injection dans le bras, vous aurez besoin de quelqu'un pour vous aider.

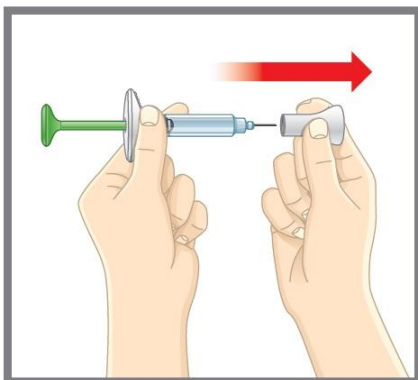
N'injectez PAS le produit dans des zones où la peau est sensible, présente des hématomes, est rouge ou dure, présente des cicatrices ou des vergetures. **N'injectez PAS** le produit à moins de 2,5 cm autour du nombril.

Alternez les sites d'injection. **N'injectez PAS** le produit à chaque fois au même endroit. Par exemple, si la dernière injection a été faite dans la cuisse gauche, vous pouvez faire l'injection suivante dans la cuisse droite, le ventre ou à l'arrière de l'un des deux bras.

1f **Préparez votre peau.** Nettoyez votre peau avec une compresse imbibée d'alcool. Laissez sécher naturellement le site d'injection avant de procéder à l'injection.

2 INJECTION

2a

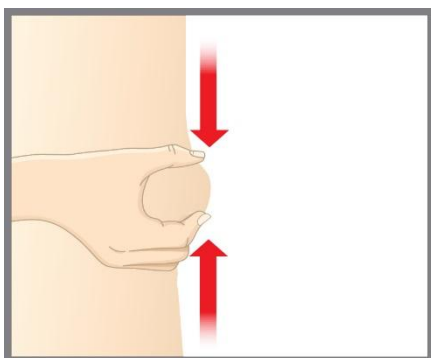


Retirez le capuchon de l'aiguille et jetez-le.

NE remettez **PAS** le capuchon sur l'aiguille ; vous risqueriez d'abîmer l'aiguille ou de vous blesser accidentellement.

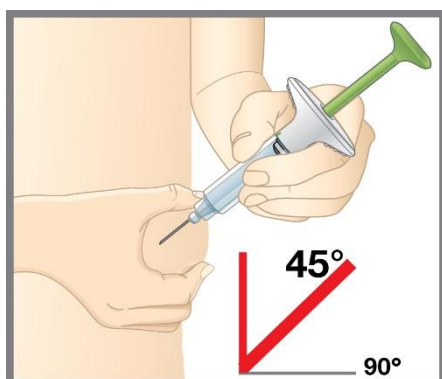
NE touchez **PAS** l'aiguille.

2b

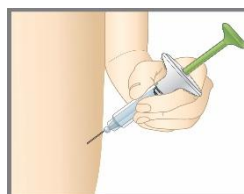


Pincez doucement la peau et maintenez un pli de peau dans lequel l'injection sera effectuée.

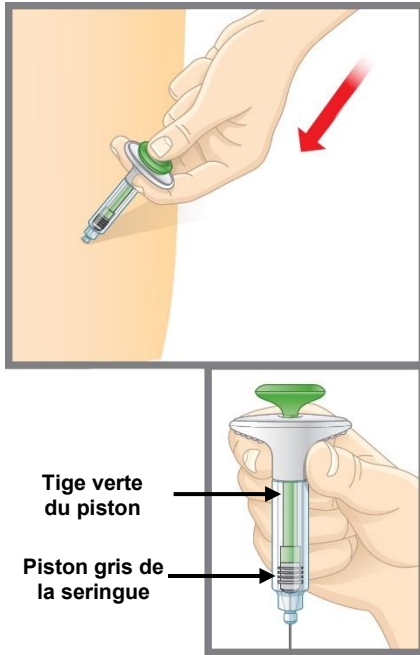
2c



Insérez l'aiguille en l'inclinant de 45 degrés. Laissez-la aller doucement dans votre peau. Maintenez bien l'aiguille en place.



2d



Poussez sur le piston.

Poussez lentement sur le piston jusqu'à ce que la totalité du médicament ait été injectée. Le piston gris de la seringue doit être poussé jusqu'au fond de la seringue. Retirez doucement l'aiguille de votre peau.

Appuyer avec un morceau de coton ou de gaze sur le site d'injection. **NE** frottez **PAS** le site d'injection pour ne pas provoquer d'ecchymoses. Il peut y avoir un léger saignement. C'est normal.

Vous devez voir la tige verte du piston dans le corps de la seringue lorsque l'injection est terminée.

3

FIN

3a

Éliminez la seringue pré-remplie utilisée.



NE remettez **PAS** le capuchon sur l'aiguille. Éliminez la seringue dans un collecteur pour objets piquants ou coupants ou selon les recommandations de votre médecin, de votre pharmacien ou de votre infirmier/ère.

Quand vous éliminez des seringues et le collecteur pour objets piquants ou coupants :

- Éliminez la seringue dans un collecteur pour objets piquants ou coupants ou selon les recommandations de votre médecin, de votre pharmacien ou de votre infirmier/ère.
- Ne recyclez pas le collecteur pour objets piquants ou coupants quand il est plein.
- Demandez à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère comment éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus.

Conseils de sécurité

- Si vous avez des questions ou besoin d'aide pour utiliser la seringue pré-remplie, contactez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Si vous avez des problèmes de vue, N'utilisez PAS la seringue pré-remplie sans l'aide d'une personne formée à son utilisation.
- NE partagez PAS et NE réutilisez PAS la seringue pré-remplie Taltz. Vous risqueriez de transmettre ou de contracter une infection.
- Tenez la seringue hors de la vue et de la portée des enfants.
- Si vous n'avez pas de collecteur pour objets piquants ou coupants, demandez à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère où vous pouvez vous en procurer un.

Foire aux questions

Q. Que dois-je faire si je vois des bulles d'air dans la seringue ?

R. Il est normal que la seringue contienne parfois des bulles d'air. Taltz est injecté sous votre peau (injection sous-cutanée). La présence de bulles d'air ne pose pas de problème pour ce type d'injection. Cela n'est pas dangereux et n'a pas d'effet sur la dose.

Q. Que faire s'il y a une goutte de liquide au bout de l'aiguille quand je retire le capuchon ?

R. La présence d'une goutte de liquide au bout de l'aiguille est normale. Cela n'est pas dangereux et n'a pas d'effet sur la dose.

Q. Que faire si je n'arrive pas à pousser sur le piston ?

R. Si le piston est coincé ou abîmé :

- **ARRÊTEZ** d'utiliser la seringue.
- Retirez l'aiguille de votre peau.

Q. Comment savoir si l'injection est terminée ?

R. Lorsque l'injection est terminée :

- La tige verte du piston doit être visible dans le corps de la seringue.
- Le piston gris de la seringue doit être poussé au maximum jusqu'au fond de la seringue.

Q. Que faire si la seringue est laissée à température ambiante pendant plus de 30 minutes ?

R. Si nécessaire, la seringue peut être laissée en dehors du réfrigérateur jusqu'à 5 jours à une température ne dépassant pas 30 °C si elle est conservée à l'abri de la lumière directe du soleil. Taltz doit être éliminé s'il n'est pas utilisé dans la période de 5 jours à température ambiante.

Lisez l'intégralité du manuel d'utilisation et de la notice à l'intérieur de la boîte pour plus d'informations sur ce médicament.

Notice: Information du patient

Taltz 80 mg, solution injectable en stylo pré-rempli ixékizumab

Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice?:

1. Qu'est-ce que Taltz et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Taltz
3. Comment utiliser Taltz
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Taltz
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Taltz et dans quels cas est-il utilisé

Taltz contient le principe actif ixékizumab.

Taltz est indiqué dans le traitement des maladies inflammatoires décrites ci-dessous :

- Psoriasis en plaques chez l'adulte
- Psoriasis en plaques chez l'enfant à partir de l'âge de 6 ans et ayant un poids corporel d'au moins 25 kg et chez l'adolescent
- Rhumatisme psoriasique chez l'adulte
- Spondyloarthrite axiale radiographique chez l'adulte
- Spondyloarthrite axiale non radiographique chez l'adulte
- *Arthrite juvénile idiopathique, incluant l'arthrite juvénile liée à l'enthésite et l'arthrite juvénile psoriasique, chez les patients à partir de l'âge de 6 ans et plus et ayant un poids corporel d'au moins 25 kg*

L'ixékizumab appartient à un groupe de médicaments appelé inhibiteurs de l'interleukine (IL). Ce médicament agit en bloquant l'activité d'une protéine appelée IL-17A, qui favorise le psoriasis et une maladie inflammatoire des articulations et de la colonne vertébrale.

Psoriasis en plaques

Taltz est indiqué pour traiter une affection cutanée appelée « psoriasis en plaques » chez l'adulte et chez l'enfant à partir de l'âge de 6 ans et ayant un poids corporel d'au moins 25 kg et chez l'adolescent atteints d'une forme modérée à sévère de la maladie. Taltz réduit les signes et symptômes de la maladie.

L'utilisation de Taltz permet d'améliorer l'atteinte cutanée et de réduire les symptômes tels que la desquamation, les démangeaisons et la douleur.

Rhumatisme psoriasique

Taltz est indiqué pour traiter une affection appelée « rhumatisme psoriasique » chez l'adulte, une maladie inflammatoire des articulations, souvent accompagnée d'un psoriasis. Si vous êtes atteint(e) de

rhumatisme psoriasique, vous recevrez d'abord d'autres médicaments. Si vous ne répondez pas suffisamment bien à ces médicaments ou en cas d'intolérance, vous recevrez Taltz afin de réduire les signes et les symptômes de la maladie. Taltz peut être utilisé seul ou en association à un autre médicament, appelé méthotrexate.

L'utilisation de Taltz permet de réduire les signes et symptômes de la maladie, d'améliorer votre fonction physique (capacité à réaliser les activités quotidiennes habituelles) et de ralentir les atteintes des articulations.

Spondyloarthrite axiale

Taltz est utilisé chez les adultes dans le traitement d'une pathologie inflammatoire affectant principalement la colonne vertébrale, qui provoque une inflammation des articulations vertébrales, appelée spondyloarthrite axiale. Si la pathologie est visible sur radiographie, elle est appelée « spondyloarthrite axiale radiographique » ; si elle survient chez des patients ne présentant aucun signe visible sur radiographie, elle est appelée « spondyloarthrite axiale non radiographique ». Si vous avez une spondyloarthrite axiale, vous recevrez d'abord d'autres médicaments. Si vous ne répondez pas suffisamment bien à ces médicaments, vous recevrez Taltz afin de réduire les signes et les symptômes de la maladie ainsi que l'inflammation, et améliorer votre fonction physique.

L'arthrite juvénile idiopathique, incluant l'arthrite juvénile liée à l'enthésite et l'arthrite juvénile psoriasique

Taltz est utilisé chez les patients âgés de 6 ans et plus et ayant un poids corporel d'au moins 25 kg pour traiter les affections de l'arthrite juvénile idiopathique appelées « arthrite juvénile psoriasique » et « arthrite juvénile liée à l'enthésite ». Ces affections sont des maladies inflammatoires qui touchent les articulations et les zones où les tendons s'attachent aux os.

L'utilisation de Taltz permet de réduire les symptômes de la maladie et d'améliorer votre condition physique.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Taltz

N'utilisez jamais Taltz

- si vous êtes allergique à l'ixékizumab ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament mentionnés dans la rubrique 6. Si vous pensez être allergique, demandez conseil à votre médecin avant d'utiliser Taltz.
- si vous avez une infection que votre médecin considère grave (par exemple, une tuberculose active).

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin avant d'utiliser Taltz :

- si vous avez actuellement une infection ou si vous avez une infection à long terme ou des infections répétées.
- si vous avez une maladie inflammatoire chronique de l'intestin, appelée maladie de Crohn.
- si vous avez une inflammation chronique du gros intestin, appelée rectocolite hémorragique.
- si vous suivez actuellement un autre traitement contre le psoriasis (comme un traitement immunosuppresseur ou une photothérapie aux rayons ultraviolets) ou contre le rhumatisme psoriasique.

Maladie inflammatoire chronique de l'intestin (maladie de Crohn ou rectocolite hémorragique)

En cas d'apparition de crampes et de douleurs abdominales, de diarrhées, d'une perte de poids ou de sang dans les selles (n'importe quel signe de problèmes intestinaux), vous devez arrêter d'utiliser Taltz et immédiatement informer votre médecin ou solliciter l'avis d'un professionnel de santé.

En cas de doute, consultez votre médecin ou votre infirmier/ère avant d'utiliser Taltz.

Faites attention aux infections et aux réactions allergiques

Taltz peut potentiellement provoquer des effets indésirables graves incluant des infections et des réactions allergiques. Pendant votre traitement par Taltz, vous devez rester attentif à l'apparition de symptômes évoquant ces affections.

En cas d'apparition de signe d'infection ou de réaction allergique grave, vous devez arrêter d'utiliser Taltz et informer immédiatement votre médecin ou solliciter l'avis d'un professionnel de santé. Ces signes sont répertoriés à la rubrique 4 « Effets indésirables graves ».

Enfants et adolescents

N'utilisez pas ce médicament pour le traitement du psoriasis en plaques ou de l'arthrite juvénile idiopathique (arthrite juvénile psoriasique et arthrite juvénile liée à l'enthésite) chez l'enfant âgé de moins de 6 ans et pesant moins de 25 kg en raison de l'absence d'études sur ce groupe de patients.

Autres médicaments et Taltz

Informez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère

- si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.
- si vous avez été récemment vacciné(e) ou si vous devez vous faire vacciner. Certains types de vaccins ne doivent pas être administrés pendant votre traitement par Taltz.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament. Il est préférable d'éviter l'utilisation de Taltz pendant la grossesse. Les effets de ce médicament chez la femme enceinte ne sont pas connus. Si vous êtes une femme en âge de procréer, vous devez éviter d'être enceinte et vous devez utiliser une méthode de contraception efficace pendant votre traitement par Taltz et pendant au moins les 10 semaines suivant la dernière administration de Taltz.

Si vous allaitez ou si vous prévoyez d'allaiter, consultez votre médecin avant de prendre ce médicament. Vous et votre médecin déciderez si vous pouvez allaiter ou utiliser Taltz. Vous ne devez pas faire les deux simultanément.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Il est peu probable que Taltz ait un effet sur votre aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Taltz contient du sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose de 80 mg, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

Taltz contient du polysorbate

Ce médicament contient 0,30 mg de polysorbate 80 dans chaque stylo pré-rempli de 80 mg, équivalent à 0,30 mg/mL. Les polysorbates peuvent provoquer des réactions allergiques. Informez votre médecin si vous avez des allergies connues.

3. Comment utiliser Taltz

Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou de votre infirmier/ère. Vérifiez auprès de votre médecin, de votre infirmier/ère ou de votre pharmacien en cas de doute.

Taltz est administré par injection sous la peau (injection sous-cutanée). Vous et votre médecin ou votre infirmier/ère déciderez si vous pouvez vous administrer Taltz vous-même.

Pour une utilisation chez l'enfant ayant un poids compris entre 25 et 50 kg, les doses de 40 mg d'ixékizumab doivent être préparées et administrées par un professionnel de santé qualifié.

N'utiliser le stylo pré-rempli Taltz 80 mg que pour les enfants qui nécessitent une dose de 80 mg sans préparation de la dose.

Il est important de ne pas essayer de vous injecter vous-même ce médicament si vous n'avez pas été formé par votre médecin ou votre infirmier/ère. Un professionnel de santé peut également vous administrer Taltz après avoir suivi une formation adaptée.

Utilisez une méthode de rappel telle qu'une note dans un calendrier ou un agenda pour vous aider à vous souvenir de votre prochaine dose et ainsi éviter des oublis ou des doublons de dose.

Taltz est un traitement au long cours. Votre médecin ou votre infirmier/ère surveillera régulièrement votre état pour vérifier que le traitement produit l'effet attendu.

Chaque stylo contient une dose de Taltz (80 mg). Chaque stylo ne délivre qu'une seule dose. Le stylo ne doit pas être secoué.

Lisez attentivement le « manuel d'utilisation » du stylo avant d'utiliser Taltz.

Quelle est la quantité de Taltz à administrer et quelle est la durée du traitement ?

Votre médecin vous indiquera la quantité de Taltz et la durée de traitement qui vous conviennent.

Psoriasis en plaques chez l'adulte

- La première dose est de 160 mg (2 stylos de 80 mg chacun) administrée par injection sous-cutanée. Cette première dose peut être administrée par votre médecin ou votre infirmier/ère.
- Après la première dose, vous utiliserez une dose de 80 mg (1 stylo) aux semaines 2, 4, 6, 8, 10 et 12. À partir de la semaine 12, vous utiliserez une dose de 80 mg (1 stylo) toutes les 4 semaines.

Psoriasis en plaques chez les patients âgés de 6 ans et plus, et pesant au moins 25 kg

Arthrite juvénile idiopathique chez les patients âgés de 6 ans et plus et pesant au moins 25 kg.

La dose recommandée en injection sous-cutanée chez l'enfant est basée sur les catégories de poids suivantes :

Poids corporel de l'enfant	Dose initiale recommandée (semaine 0)	Dose recommandée toutes les 4 semaines (1x/4 sem.) par la suite
Supérieur à 50 kg	160 mg (2 stylos)	80 mg (1 stylo)
De 25 à 50 kg	80 mg (1 stylo)	40 mg (préparation nécessaire de la dose si la seringue de 40 mg n'est pas disponible)

Si la seringue pré-remplie de 40 mg n'est pas disponible, les doses de 40 mg d'ixékizumab doivent être préparées et administrées par un professionnel de santé qualifié en utilisant la seringue pré-remplie Taltz 80 mg.

N'utilisez le stylo pré-rempli Taltz 80 mg que pour les enfants qui nécessitent une dose de 80 mg. Ne pas utiliser le stylo pré-rempli Taltz 80 mg pour la préparation de la dose de 40 mg. Taltz n'est pas recommandé chez l'enfant de moins de 25 kg.

Rhumatisme psoriasique

Pour les patients atteints à la fois d'un rhumatisme psoriasique et d'un psoriasis en plaques modéré à sévère :

- La première dose est de 160 mg (2 stylos de 80 mg chacun) administrée par injection sous-cutanée. Cette première dose peut être administrée par votre médecin ou votre infirmier/ère.

- Après la première dose, vous utiliserez une dose de 80 mg (1 stylo) aux semaines 2, 4, 6, 8, 10 et 12. À partir de la semaine 12, vous utiliserez une dose de 80 mg (1 stylo) toutes les 4 semaines.

Pour les autres patients atteints de rhumatisme psoriasique :

- La première dose est de 160 mg (2 stylos de 80 mg chacun) administrée par injection sous-cutanée. Cette première dose peut être administrée par votre médecin ou votre infirmier/ère.
- Après la première dose, vous utiliserez une dose de 80 mg (1 stylo) toutes les 4 semaines.

Spondyloarthrite axiale

La dose recommandée est de 160 mg (2 stylos de 80 mg chacun) par injection sous-cutanée à la semaine 0, suivie de 80 mg (1 stylo) toutes les 4 semaines.

Si vous avez utilisé plus de Taltz que vous n'auriez dû

Si vous avez reçu une dose trop élevée de Taltz ou si la dose a été donnée plus tôt que prescrit, prévenez-votre médecin.

Si vous oubliez d'utiliser Taltz

Si vous avez oublié de vous injecter une dose de Taltz, prévenez votre médecin.

Si vous arrêtez d'utiliser Taltz

Vous ne devez pas arrêter Taltz sans en parler d'abord à votre médecin. Si vous arrêtez le traitement, les symptômes de votre psoriasis ou de votre rhumatisme psoriasique peuvent réapparaître.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Effets indésirables graves

Arrêtez d'utiliser Taltz et informez immédiatement votre médecin ou sollicitez l'avis d'un professionnel de santé si vous présentez l'un des effets indésirables suivants. Votre médecin décidera si et quand vous pouvez reprendre le traitement :

Risque d'infection grave (peu fréquent, peut affecter jusqu'à 1 patient sur 100) - les signes peuvent inclure :

- fièvre, symptômes pseudo-grippaux, sueurs nocturnes
- sensation de fatigue ou essoufflement, toux persistante
- peau chaude, rouge et douloureuse, ou éruption cutanée douloureuse avec cloques

Réaction allergique grave (rare, peut affecter jusqu'à 1 patient sur 1000) - les signes peuvent inclure :

- difficultés pour respirer ou avaler
- tension artérielle basse, pouvant conduire à une sensation de vertiges ou à de légers étourdissements
- gonflement du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge
- démangeaisons sévères de la peau avec une éruption cutanée rouge ou des boutons

Autres effets indésirables rapportés :

Très fréquents (peuvent affecter plus d'1 personne sur 10)

- infections des voies respiratoires supérieures accompagnées de symptômes tels que mal de gorge et nez congestionné

- réactions au site d'injection (par exemple, rougeur, douleur)

Fréquents (peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 10)

- nausées
- infections fongiques telles que le pied d'athlète
- douleur à l'arrière de la gorge
- boutons de fièvre sur la bouche, la peau ou les muqueuses (herpès simplex, mucocutané)

Peu fréquents (peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 100)

- mycose buccale (candidose buccale)
- grippe
- écoulement nasal
- infection cutanée bactérienne
- urticaire
- sécrétion oculaire avec démangeaisons, rougeur et gonflement (conjonctivite)
- signes évocateurs de faibles taux de globules blancs, tels que fièvre, mal de gorge ou ulcères buccaux dus à des infections (neutropénie)
- faible taux sanguin de plaquettes (thrombopénie)
- eczéma
- vésicules douloureuses, associées à des démangeaisons et remplies de liquide (eczéma dyshidrotique)
- éruption cutanée
- œdème apparaissant rapidement au niveau des tissus du cou, du visage, de la bouche ou de la gorge (angioedème)
- crampes et douleurs abdominales, diarrhées, perte de poids ou sang dans les selles (signes de problèmes intestinaux)

Rare (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 1 000)

- infection fongique de l'œsophage (candidoses œsophagiennes)
- rougeurs et desquamation de la peau (dermatite exfoliative)

Effets indésirables additionnels chez les enfants et les adolescents

Fréquents (peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 10)

- grippe
- écoulement nasal
- urticaire
- sécrétion oculaire avec démangeaisons, rougeur et gonflement (conjonctivite)

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration** décrit en Annexe V. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Taltz

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette du stylo et sur l'emballage extérieur après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Ne pas congeler. Ne pas mettre au fond du réfrigérateur.

Conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

Taltz peut être laissé en dehors du réfrigérateur jusqu'à 5 jours à une température ne dépassant pas 30°C.

N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez que le stylo est endommagé, ou que le médicament est trouble, de couleur marron, ou qu'il contient des particules.

Ce médicament est à usage unique exclusivement.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Taltz

- La substance active est l'ixékizumab.
Chaque stylo pré-rempli contient 80 mg d'ixékizumab dans 1 mL de solution.
- Les autres composants sont le saccharose ; le polysorbate 80 et de l'eau pour préparations injectables. De plus, de l'hydroxyde de sodium peut avoir été ajouté pour ajuster le pH (voir rubrique 2 « Taltz contient du sodium » et « Taltz contient du polysorbate »).

Comment se présente Taltz et contenu de l'emballage extérieur

Taltz est une solution dans une seringue en verre transparent. Il peut être incolore à légèrement jaune.

La seringue est intégrée dans un stylo jetable à usage unique.

Boîtes d'1, 2 ou 3 stylos pré-remplis. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées dans votre pays.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Eli Lilly and Company (Ireland) Limited, Dunderrow, Kinsale, Co. Cork, Irlande.

Fabricant

Eli Lilly Italia S.p.A., Via Gramsci 731/733, 50019, Sesto Fiorentino (FI), Italie.

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

Belgique/België/Belgien

Eli Lilly Benelux S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32-(0)2 548 84 84

Lietuva

Eli Lilly Lietuva
Tel. +370 (5) 2649600

България

ТП "Ели Лили Недерланд" Б.В. - България
тел. + 359 2 491 41 40

Luxembourg/Luxemburg

Eli Lilly Benelux S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32-(0)2 548 84 84

Česká republika

ELI LILLY ČR, s.r.o.
Tel: + 420 234 664 111

Magyarország

Lilly Hungária Kft.
Tel: + 36 1 328 5100

Danmark

Eli Lilly Danmark A/S
Tlf: +45 45 26 60 00

Malta

Charles de Giorgio Ltd.
Tel: + 356 25600 500

Deutschland

Lilly Deutschland GmbH

Nederland

Eli Lilly Nederland B.V.

Tel. + 49-(0) 6172 273 2222

Eesti

Eli Lilly Nederland B.V.

Tel: +372 6 817 280

Ελλάδα

ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ-ΛΙΑΛΥ Α.Ε.Β.Ε.

Τηλ: +30 210 629 4600

España

Lilly S.A.

Tel: + 34-91 663 50 00

France

Lilly France

Tél. : +33-(0) 1 55 49 34 34

Hrvatska

Eli Lilly Hrvatska d.o.o.

Tel: +385 1 2350 999

Ireland

Eli Lilly and Company (Ireland) Limited

Tel: + 353-(0) 1 661 4377

Ísland

Icepharma hf.

Sími + 354 540 8000

Italia

Eli Lilly Italia S.p.A.

Tel: + 39- 055 42571

Κύπρος

Phadisco Ltd

Τηλ: +357 22 715000

Latvija

Eli Lilly (Suisse) S.A Pārstāvniecība Latvijā

Tel: +371 67364000

Tel: + 31-(0) 30 60 25 800

Norge

Eli Lilly Norge A.S.

Tlf: + 47 22 88 18 00

Österreich

Eli Lilly Ges.m.b.H.

Tel: + 43-(0) 1 711 780

Polska

Eli Lilly Polska Sp. z o.o.

Tel: +48 22 440 33 00

Portugal

Lilly Portugal Produtos Farmacêuticos, Lda

Tel: + 351-21-4126600

România

Eli Lilly România S.R.L.

Tel: + 40 21 4023000

Slovenija

Eli Lilly farmacevtska družba, d.o.o.

Tel: +386 (0)1 580 00 10

Slovenská republika

Eli Lilly Slovakia s.r.o.

Tel: + 421 220 663 111

Suomi/Finland

Oy Eli Lilly Finland Ab

Puh/Tel: + 358-(0) 9 85 45 250

Sverige

Eli Lilly Sweden AB

Tel: + 46-(0) 8 7378800

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est.

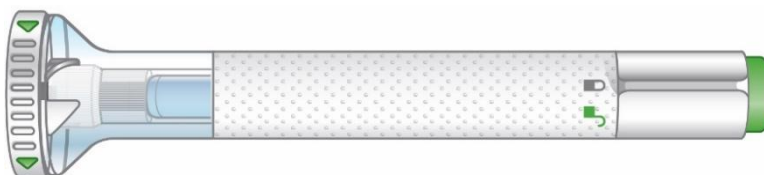
Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <https://www.ema.europa.eu>.

Manuel d'utilisation

Taltz 80 mg, solution injectable en stylo pré-rempli

ixékizumab



Avant d'utiliser votre stylo pré-rempli :

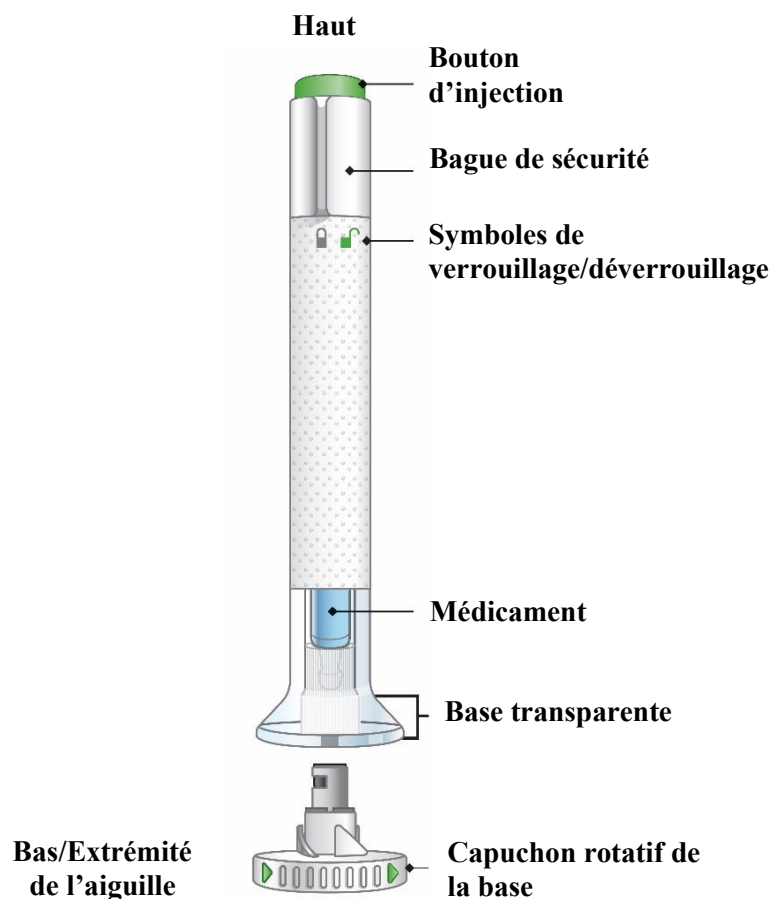
Informations importantes

- Avant d'utiliser le stylo pré-rempli Taltz, lisez et suivez attentivement les instructions étape par étape. Conservez ce manuel d'utilisation et consultez-le en cas de besoin.
- Le stylo pré-rempli contient 1 dose de Taltz. Le stylo pré-rempli est à USAGE UNIQUE EXCLUSIVEMENT.
- Le stylo pré-rempli ne doit pas être secoué.
- Certaines parties du stylo pré-rempli sont en verre. Manipulez-le avec précaution. Si vous le faites tomber sur une surface dure, ne l'utilisez pas. Utilisez un nouveau stylo pour l'injection.
- Votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère pourra vous aider à choisir la partie du corps où injecter votre dose.
- Lisez la notice de Taltz à l'intérieur de cette boîte pour avoir plus d'informations sur ce médicament.

INSTRUCTIONS D'UTILISATION

Avant d'utiliser le stylo pré-rempli Taltz, lisez et suivez attentivement les instructions étape par étape.

Légende des différents éléments



1 PRÉPARATION

- 1a Sortez le stylo pré-rempli du réfrigérateur.** Laissez le capuchon de la base jusqu'à ce que vous soyez prêt pour l'injection. **Attendez 30 minutes** pour laisser le stylo se réchauffer à température ambiante avant de l'utiliser.

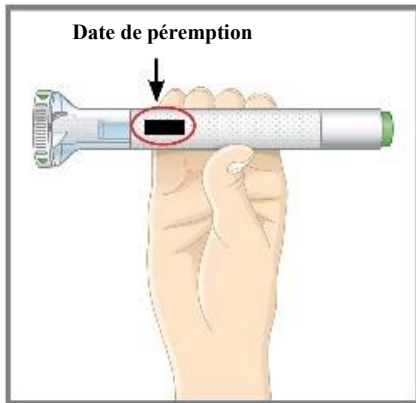


N'utilisez **PAS** de sources de chaleur telles qu'un micro-ondes, de l'eau chaude ou la lumière directe du soleil pour réchauffer le médicament.

- 1b Rassemblez les éléments nécessaires à l'injection :**

- 1 compresse imbibée d'alcool
- 1 morceau de coton ou de gaze
- 1 collecteur pour objets piquants ou coupants pour y jeter le stylo pré-rempli

1c



Examinez le stylo pré-rempli. Vérifiez l'étiquette. Assurez-vous que le nom Taltz figure sur l'étiquette.

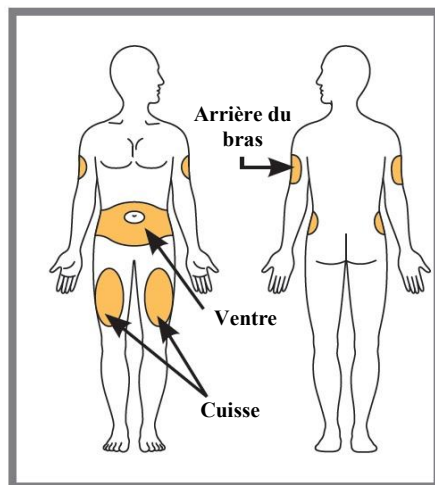
Le médicament à l'intérieur du stylo doit être limpide. Sa couleur peut varier d'incolore à légèrement jaune.

Dans les cas suivants, **N'UTILISEZ PAS** le stylo et éliminez-le selon les recommandations :

- La date de péremption est dépassée.
- Le stylo semble abîmé.
- Le médicament est trouble, de couleur marron ou contient de petites particules.

1d Lavez-vous les mains avant de procéder à l'injection du médicament.

1e



Choisissez le site d'injection.

Vous pouvez effectuer l'injection dans le ventre (abdomen), la cuisse ou l'arrière du bras. Pour l'injection dans le bras, vous aurez besoin de quelqu'un pour vous aider.

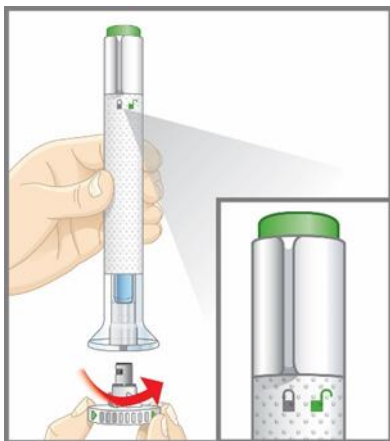
N'injectez PAS le produit dans des zones où la peau est sensible, présente des hématomes, est rouge ou dure, présente des cicatrices ou des vergetures. **N'injectez PAS** le produit à moins de 2,5 cm autour du nombril.

Alternez les sites d'injection. **N'injectez PAS** le produit à chaque fois au même endroit. Par exemple, si la dernière injection a été effectuée dans la cuisse gauche, vous pouvez faire l'injection suivante dans la cuisse droite, le ventre ou à l'arrière de l'un des deux bras.

1f Préparez votre peau. Nettoyez votre peau avec une compresse imbibée d'alcool. Laissez sécher naturellement le site d'injection avant de procéder à l'injection

2 INJECTION

2a



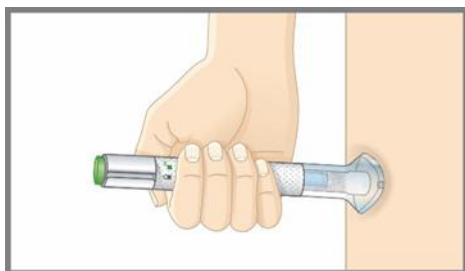
Vérifiez que la bague de sécurité est en position de verrouillage.

Laissez le capuchon de la base jusqu'à ce que vous soyez prêt pour l'injection. **NE** touchez **PAS** l'aiguille.

Tournez le capuchon de la base.

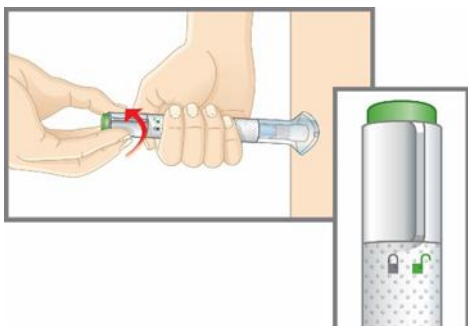
Jetez le capuchon à la poubelle. Vous ne devez pas remettre le capuchon de la base en place ; vous risqueriez d'abîmer l'aiguille ou de vous blesser accidentellement.

2b



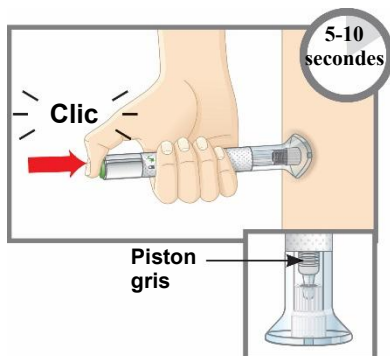
Placez la base transparente bien à plat fermement sur votre peau.

2c



Maintenez la base sur votre peau, puis tournez la bague de sécurité en position de déverrouillage.
Vous êtes maintenant prêt pour l'injection.

2d



Appuyez sur le bouton d'injection vert. Vous devez entendre un clic.

Maintenez fermement la base transparente contre votre peau. Vous devez entendre un deuxième clic environ 5 à 10 secondes après le premier. **Le deuxième clic plus fort indique que l'injection est terminée.**

Vous verrez que le piston gris doit se trouver en haut de la base transparente.

Retirez le stylo pré-rempli de votre peau.

Placez un morceau de coton ou de gaze sur le site d'injection et appuyez. **NE frottez PAS** le site d'injection pour ne pas provoquer d'ecchymoses. Il peut y avoir un léger saignement. C'est normal.

3 FIN

3a



Éliminez le stylo pré-rempli utilisé.

NE remettez PAS le capuchon en place. Éliminez le stylo utilisé dans un collecteur pour objets piquants ou coupants ou selon les recommandations de votre médecin, de votre pharmacien ou de votre infirmier/ère.

Quand vous éliminez un stylo pré-rempli et un collecteur pour objets piquants ou coupants :

- Éliminez le stylo dans un collecteur pour objets piquants ou coupants ou selon les recommandations de votre médecin, de votre pharmacien ou de votre infirmier/ère.
- Ne recyclez pas le collecteur pour objets piquants ou coupants quand il est plein.
- Demandez à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère comment jeter les médicaments que vous n'utilisez plus.

Conseils de sécurité

- Si vous avez des questions ou besoin d'aide pour utiliser le stylo pré-rempli, contactez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Si vous avez des problèmes de vue, N'utilisez PAS le stylo pré-rempli sans l'aide d'une personne formée à son utilisation.
- Tenez le stylo pré-rempli hors de la vue et de la portée des enfants.
- Si vous n'avez pas de collecteur pour objets piquants ou coupants, demandez à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère où vous pouvez vous en procurer un.

Foire aux questions

Q. Que dois-je faire si je vois des bulles d'air dans le stylo pré-rempli ?

R. Il est normal que le stylo pré-rempli contienne parfois des bulles d'air. Taltz est injecté sous votre peau (injection sous-cutanée). La présence de bulles d'air ne pose pas de problème pour ce type d'injection. Cela n'est pas dangereux et n'a pas d'effet sur la dose.

Q. Que faire s'il y a une goutte de liquide au bout de l'aiguille quand je retire le capuchon de la base ?

R. La présence d'une goutte de liquide au bout de l'aiguille est normale. Cela n'est pas dangereux et n'a pas d'effet sur la dose.

Q. Comment faire si j'ai déverrouillé le stylo pré-rempli et appuyé sur le bouton d'injection vert avant de retirer le capuchon de la base ?

R. Ne retirez pas le capuchon de la base. Contactez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.

Q. Faut-il maintenir le bouton d'injection enfoncé jusqu'à la fin de l'injection ?

R. Ce n'est pas nécessaire mais peut vous aider à maintenir le stylo pré-rempli bien à plat contre votre peau.

Q. Que dois-je faire si l'aiguille ne se rétracte pas après l'injection ?

R. Ne touchez pas l'aiguille et ne remettez pas le capuchon de la base. Eliminez le stylo pré-rempli dans un collecteur pour objets piquants ou coupants refermable et résistant à la perforation. Contactez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.

Q. J'ai entendu plus de deux clics pendant l'injection, deux forts et un plus faible. L'injection a-t-elle été complète ?

R. Certains patients peuvent entendre un petit clic juste avant le deuxième clic fort. C'est normal. Ne retirez pas le stylo de votre peau avant d'avoir entendu le deuxième clic fort.

Q. Comment savoir si l'injection est terminée ?

R. Après avoir appuyé sur le bouton d'injection vert, vous devez entendre deux clics forts. Le deuxième clic indique que l'injection est terminée. Le piston gris doit se trouver en haut de la base transparente.

Q. Que faire si le stylo prérempli est laissé à température ambiante pendant plus de 30 minutes ?

R. Si nécessaire, le stylo prérempli peut être laissé en dehors du réfrigérateur jusqu'à 5 jours à une température ne dépassant pas 30 °C s'il est conservé à l'abri de la lumière directe du soleil. Taltz doit être éliminé s'il n'est pas utilisé pendant la période de 5 jours à température ambiante.

Lisez l'intégralité du manuel d'utilisation et de la notice à l'intérieur de la boîte pour plus d'informations sur ce médicament.