ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Ilumetri 100 mg, solution injectable en seringue préremplie
Ilumetri 200 mg, solution injectable en seringue préremplie
Ilumetri 100 mg, solution injectable en stylo prérempli
Ilumetri 200 mg, solution injectable en stylo prérempli

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Ilumetri 100 mg, solution injectable en seringue préremplie

Chaque seringue préremplie contient 100 mg de tildrakizumab dans 1 mL.

Ilumetri 200 mg, solution injectable en seringue préremplie

Chaque seringue préremplie contient 200 mg de tildrakizumab dans 2 mL.

Ilumetri 100 mg, solution injectable en stylo prérempli

Chaque stylo prérempli contient 100 mg de tildrakizumab dans 1 mL.

Ilumetri 200 mg, solution injectable en stylo prérempli

Chaque stylo prérempli contient 200 mg de tildrakizumab dans 2 mL.

Le tildrakizumab est un anticorps monoclonal humanisé de classe IgG1/k produit par des cellules ovariennes de hamster chinois (CHO) par la technique de l'ADN recombinant.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

Excipient à effet notoire
Chaque seringue préremplie d'Ilumetri 100 mg solution injectable contient 0,5 mg de polysorbate 80 (E 433).
Chaque seringue préremplie d'Ilumetri 200 mg solution injectable contient 1 mg de polysorbate 80 (E 433).
Chaque stylo prérempli d'Ilumetri 100 mg solution injectable contient 0,5 mg de polysorbate 80 (E 433).
Chaque stylo prérempli d'Ilumetri 200 mg solution injectable contient 1 mg de polysorbate 80 (E 433)

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable

La solution est limpide à légèrement opalescente, incolore à jaune pâle. Le pH de la solution est compris entre 5,7 et 6,3 et son osmolalité se situe entre 258 et 311 mOsm/kg.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

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

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 du psoriasis en plaques.

Posologie

La dose recommandée est de 100 mg administrée par injection sous-cutanée, administrée aux semaines 0 et 4, puis toutes les 12 semaines.
À la discrétion du médecin, chez les patients présentant une charge de morbidité élevée ou chez ceux dont le poids corporel est supérieur à 90 kg, une dose de 200 mg d'Ilumetri peut apporter une plus grande efficacité.

L'arrêt du traitement doit être envisagé chez les patients ne présentant pas de réponse après 28 semaines de traitement. Certains patients présentant une réponse partielle en début de traitement, peuvent obtenir une amélioration en poursuivant le traitement au-delà de 28 semaines.

Dose oubliée
En cas d'oubli d'une dose, celle-ci doit être administrée dès que possible. L'administration doit ensuite reprendre selon le schéma habituel prévu.

Populations particulières

Personnes âgées
Aucun ajustement posologique n'est nécessaire (voir rubrique 5.2).

Insuffisance rénale ou hépatique
Ilumetri n'a pas été étudié chez ces populations de patients. Aucune recommandation posologique ne peut être donnée. Pour plus d'informations sur l'élimination du tildrakizumab, voir rubrique 5.2.

Population pédiatrique
La sécurité et l'efficacité d'Ilumetri chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Ce médicament est administré par injection sous-cutanée. Les sites d'injection doivent être alternés. Ilumetri ne doit pas être injecté dans des zones où la peau est atteinte de psoriasis en plaques ou est sensible au toucher, présente un hématome, est rouge, indurée, épaissie ou squameuse. La seringue ou le stylo ne doit pas être agité. Chaque seringue ou stylo est exclusivement à usage unique.

Après une formation adaptée à la technique d'injection sous-cutanée, les patients peuvent s'injecter eux-mêmes Ilumetri si un médecin estime cela approprié. Toutefois, le médecin doit assurer un suivi médical adéquat des patients. Les patients doivent être informés de la nécessité d'injecter la dose complète de tildrakizumab, conformément aux instructions figurant dans la notice. Des instructions détaillées concernant l'administration sont fournies dans la notice.

4.3 Contre-indications

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

Infection évolutive et cliniquement grave, par exemple, 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 consignés.

Infections

Le tildrakizumab peut potentiellement augmenter le risque d'infection (voir rubrique 4.8). Il convient de faire preuve de prudence lors de l'utilisation du tildrakizumab chez des patients atteints d'une infection chronique ou présentant des antécédents d'infection récidivante ou d'infection grave récente. Il convient d'informer les patients de la nécessité de consulter un médecin en cas d'apparition de signes ou de symptômes évocateurs d'une infection chronique ou aiguë cliniquement significative. En cas de développement d'infection grave, le patient doit faire l'objet d'une surveillance étroite et le tildrakizumab ne doit pas être administré avant guérison de l'infection (voir rubrique 4.3).

Dépistage de la tuberculose avant traitement

Avant d'instaurer un traitement, un dépistage de la tuberculose (TB) doit être effectué chez les patients. Les patients recevant le tildrakizumab doivent être étroitement surveillés pour détecter les signes et les symptômes d'une TB active pendant et après le traitement. Un traitement anti-TB doit être envisagé avant l'instauration du traitement chez les patients ayant des antécédents de TB latente ou active, pour lesquels l'administration d'un traitement approprié ne peut être confirmée.

Hypersensibilité

En cas de survenue d'une réaction d'hypersensibilité grave, l'administration du tildrakizumab doit être interrompue immédiatement et un traitement approprié doit être instauré (voir rubrique 4.3).

Vaccinations

Avant l'instauration d'un traitement par tildrakizumab, il est recommandé de s'assurer que les patients sont à jour de l'ensemble des vaccinations appropriées conformément aux recommandations vaccinales en vigueur. Si un patient a reçu un vaccin vivant viral ou bactérien, il est recommandé d'attendre au moins 4 semaines avant d'initier le traitement par tildrakizumab. Les patients traités par tildrakizumab ne doivent pas recevoir de vaccins vivants durant le traitement et pendant au moins 17 semaines après le traitement (voir rubrique 4.5).

Excipients
Ce médicament contient 0,5 mg de polysorbate 80 (E 433) dans chaque seringue préremplie ou stylo prérempli de 100 mg et 1 mg de polysorbate 80 (E 433) dans chaque seringue préremplie ou stylo pré-rempli de 200 mg, équivalent à 0,5 mg/mL. Les polysorbates peuvent provoquer des réactions allergiques.

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

Vaccins

Aucune donnée n'est disponible concernant la réponse à des vaccins vivants ou inactivés. Les vaccins vivants ne doivent pas être administrés de manière concomitante avec tildrakizumab (voir rubrique 4.4).

Interactions avec le cytochrome P450

Les médicaments concomitants ne devraient pas affecter la pharmacocinétique du tildrakizumab car le tildrakizumab est éliminé de l'organisme par des voies générales de catabolisme des protéines sans contribution des enzymes du cytochrome P450 (CYP450) et il n'est éliminé ni par voie rénale ni par voie hépatique. Par ailleurs, le tildrakizumab n'a pas d'impact sur la pharmacocinétique des médicaments concomitants métabolisés par les enzymes du CYP450, que ce soit par des mécanismes directs ou indirects (voir rubrique 5.2).

Interactions avec d'autres agents immunosuppresseurs ou avec la photothérapie

La sécurité d'emploi et l'efficacité du tildrakizumab en association avec d'autres traitements immunosuppresseurs, notamment des traitements biologiques ou avec la photothérapie, n'a pas été évaluée.

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 jusqu'à au moins 17 semaines après l'arrêt du traitement.

Grossesse

Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées (moins de 300 grossesses) sur l'utilisation de tildrakizumab chez la femme enceinte. Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation d'Ilumetri pendant la grossesse.

Allaitement

On ne sait pas si le tildrakizumab est excrété dans le lait maternel. Les données de toxicologie disponibles chez le singe cynomolgus ont montré des taux négligeables d'Ilumetri dans le lait maternel au 28e jour après la naissance (voir rubrique 5.3). Chez l'homme, au cours des premiers jours après la naissance, des anticorps peuvent être transmis au nouveau-né par le lait maternel. Durant cette courte période, un risque pour le nouveau-né/nourrisson ne peut être exclu. Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre/de s'abstenir du traitement par Ilumetri en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

Fertilité

L'effet d'Ilumetri sur la fertilité humaine n'a pas été évalué. Les études 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

Ilumetri 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 sont : infections des voies respiratoires supérieures (12,6 %), céphalées (4,0 %), diarrhée (1,6 %), gastroentérite (1,5 %), dorsalgie (1,5 %), nausées (1,3 %) et douleur au site d'injection (1,3 %).

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les effets indésirables des études cliniques (Tableau 1) sont présentés par classe de systèmes d'organes (SOC) selon la classification MedDRA et par fréquence, selon la convention suivante : très fréquent (≥ 1/10) ; fréquent (≥ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100) ; rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000) ; très rare (< 1/10 000) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Tableau 1. Liste des effets indésirables

Classe de systèmes d'organes MedDRA	Terme préconisé	Catégorie de fréquence
Infections et infestations	Infections des voies respiratoires supérieures[a]	Très fréquent
Affections du système nerveux	Céphalées	Fréquent
Affections gastro-intestinales	Gastroentérite	Fréquent
	Diarrhée	Fréquent
	Nausées	Fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Dorsalgie	Fréquent
	Douleur au site d'injection	Fréquent

[a] y compris rhinopharyngite

Sécurité d'emploi à long terme

Le profil de sécurité du tildrakizumab observé pendant les périodes d'extension à long terme de reSURFACE 1 et reSURFACE 2 était cohérent avec celui des périodes en double aveugle.

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 :

Belgique
l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, www.afmps.be
Division Vigilance:
Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be
e-mail: adr@fagg-afmps.be

Luxembourg
Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé
Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

Des doses allant jusqu'à 10 mg/kg ont été administrées par voie intraveineuse dans le cadre des essais cliniques sans preuve de toxicité.
Dans le cas d'un surdosage, il est recommandé de surveiller le patient pour déceler tout signe ou symptôme d'effets indésirables, et d'instaurer immédiatement un traitement symptomatique approprié.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : immunosuppresseurs, inhibiteur d'interleukines, Code ATC : L04AC17

Mécanisme d'action

Le tildrakizumab est un anticorps monoclonal humanisé de classe IgG1/k qui se lie de manière spécifique à la sous-unité protéique p19 de la cytokine interleukine-23 (IL-23), sans se lier à l'IL-12, et inhibe son interaction avec le récepteur de l'IL-23.

L'IL-23 est une cytokine naturellement produite, impliquée dans les réponses inflammatoire et immunitaire. Le tildrakizumab inhibe la libération des cytokines pro-inflammatoires et des chimiokines.

Efficacité et sécurité cliniques

ReSURFACE 1 et reSURFACE 2 sont 2 études multicentriques, randomisées, en double aveugle, et contrôlées *versus* placebo, elles ont inclus au total 1 862 patients âgés de 18 ans et plus, atteints de psoriasis en plaques atteignant au minimum 10 % de la surface corporelle, avec un score PGA (Physician Global Assessment) ≥ 3 lors de l'évaluation globale sur une échelle de 0 à 5 (épaisseur des plaques, érythème et desquamation), un score PASI (Psoriasis Area and Severity Index) ≥ 12, et nécessitant une photothérapie ou un traitement systémique.

Dans ces études, les patients étaient randomisés soit dans le groupe placebo, soit le groupe tildrakizumab (notamment 200 mg et 100 mg à 0 et 4 semaines puis toutes les douze semaines [1x/12 sem], jusqu'à 52 ou 64 semaines. Dans l'étude avec comparateur actif (reSURFACE 2), les patients étaient randomisés en plus dans le groupe 50 mg d'étanercept, deux fois par semaine pendant 12 semaines, puis une fois par semaine pendant 28 semaines au maximum. Les patients qui ne répondaient pas au traitement par étanercept (réduction < 75 % du PASI par rapport à l'inclusion) ont été placés sous tildrakizumab 200 mg toutes les 12 semaines jusqu'à 52 semaines, tandis que les patients qui répondaient à l'étanercept ont été exclus de l'étude.

Les patients éligibles ayant terminé les périodes en double aveugle de reSURFACE 1 et reSURFACE 2 avec une amélioration ≥ 50 % du PASI par rapport à l'inclusion pouvaient participer aux phases d'extension en ouvert de ces études, afin d'évaluer la sécurité d'emploi à long terme et le maintien de l'efficacité du traitement par tildrakizumab en continu. Les patients inclus dans les périodes d'extension de reSURFACE 1 et reSURFACE 2 ont poursuivi le traitement à la même dose de tildrakizumab, 100 mg ou 200 mg, qu'ils avaient reçu respectivement à la semaine 64 ou à la semaine 52. Jusqu'à 6 ans de données de suivi sont disponibles.

Les caractéristiques démographiques globales et à l'inclusion dans les études reSURFACE 1 et reSURFACE 2 étaient homogènes dans chaque étude. Les patients étaient âgés de 18 à 82 ans, avec une moyenne d'âge de 45,9 ans. Le score PASI médian à l'inclusion était compris entre 17,7 et 18,4 pour chacun des groupes de traitement. Le score PGA à l'inclusion était élevé ou sévère chez 33,4 % des patients. Parmi l'ensemble des patients, pour le traitement du psoriasis en plaques 35,8 % avaient reçu précédemment une photothérapie, 41,1 % un traitement systémique conventionnel. et 16,7 % un traitement biologique. Au total, 15,4 % des patients étudiés présentaient des antécédents de rhumatisme psoriasique. L'indice DLQI (Dermatology Life Quality Index*)* moyen à l'inclusion était compris entre 13,0 et 14,8.

Les études reSURFACE 1 et reSURFACE 2 ont évalué les changements de l'inclusion à la semaine 12 avec deux co-critères d'évaluation principaux : le PASI 75 et le PGA 0 (blanchi) ou PGA 1 (lésion minime), avec une amélioration de score d'au moins 2 points par rapport à l'inclusion. Les autres résultats comprenaient le pourcentage de patients ayant atteint un score PASI 90, PASI 100, le pourcentage de patients ayant un score DLQI de 0 ou 1 et le maintien de l'efficacité jusqu'à 52/64 semaines.

Les résultats obtenus aux semaines 12, 28 et au-delà (jusqu'à la semaine 64 dans l'étude reSURFACE 1 et jusqu'à la semaine 52 dans l'étude reSURFACE 2) sont présentés dans le tableau 2 et le tableau 3.

Tableau 2. Résumé des taux de réponse dans les études reSURFACE 1 et reSURFACE 2

	Semaine 12 (2 doses)*				Semaine 28 (3 doses)*		
	200 mg	100 mg	Placebo	Étanercept	200 mg	100 mg	Étanercept
reSURFACE1							
Nombre de patients	308	309	154	-	298	299	-
PASI 75[a] (%)	62,3†[b]	63,8†[b]	5,8[b]	-	81,9[c]	80,4[c]	-
PGA « blanchi » ou « lésion minime » avec une amélioration ≥ 2 par rapport à l'inclusion[a] (%)	59,1†[b]	57,9†[b]	7,1[b]	-	69,1[c]	66,0[c]	-
PASI 90 (%)	35,4†[b]	34,6†[b]	2,6[b]	-	59,0[c]	51,6[c]	-
PASI 100 (%)	14,0†[b]	13,9†[b]	1,3[b]	-	31,5[c]	23,5[c]	-
Score DLQI 0 ou 1 (%)	44,2†	41,5†	5,3	-	56,7[c]	52,4[c]	-
reSURFACE2							
Nombre de patients	314	307	156	313	299	294	289
PASI 75[a] (%)	65,6†‡[b]	61,2†‡[b]	5,8[b]	48,2[b]	72,6‡[b]	73,5‡[b]	53,6[b]
PGA « blanchi » ou « lésion minime » avec une amélioration ≥ 2 par rapport à l'inclusion[a] (%)	59,2†¥[b]	54,7†[b]	4,5[b]	47,6[b]	69,2‡[b]	64,6‡[b]	45,3[b]
PASI 90 (%)	36,6†‡[b]	38,8†‡[b]	1,3[b]	21,4[b]	57,7‡[c]	55,5‡[c]	29,4 [c]
PASI 100 (%)	11,8†‡[b]	12,4†‡[b]	0	4,8[b]	27,0‡[c]	22,8‡[c]	10,7[c]
Score DLQI 0 ou 1 (%)	47,4†¥	40,2†	8,0	35,5	65,0‡[c]	54,1‡[c]	39,4[c]

[a] Co-critère d'évaluation principal de l'efficacité à la semaine 12.
[b] Imputation en non-répondeur en raison de données manquantes.
[c] Aucune imputation pour les données manquantes.
*Le nombre de doses administrées ne concerne que les groupes traités par tildrakizumab.
n = nombre de patients dans la population totale pour l'analyse pour qui les données étaient disponibles, après imputation le cas échéant.
valeurs p calculées à l'aide du test de Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) stratifiées selon le poids corporel (≤ 90 kg, > 90 kg) et selon l'exposition antérieure à un traitement biologique pour traiter le psoriasis (oui/non).
† p ≤ 0,001 versus placebo ; ‡ p ≤ 0,001 versus étanercept ; ¥ p ≤ 0,05 versus étanercept.

Maintien de la réponse

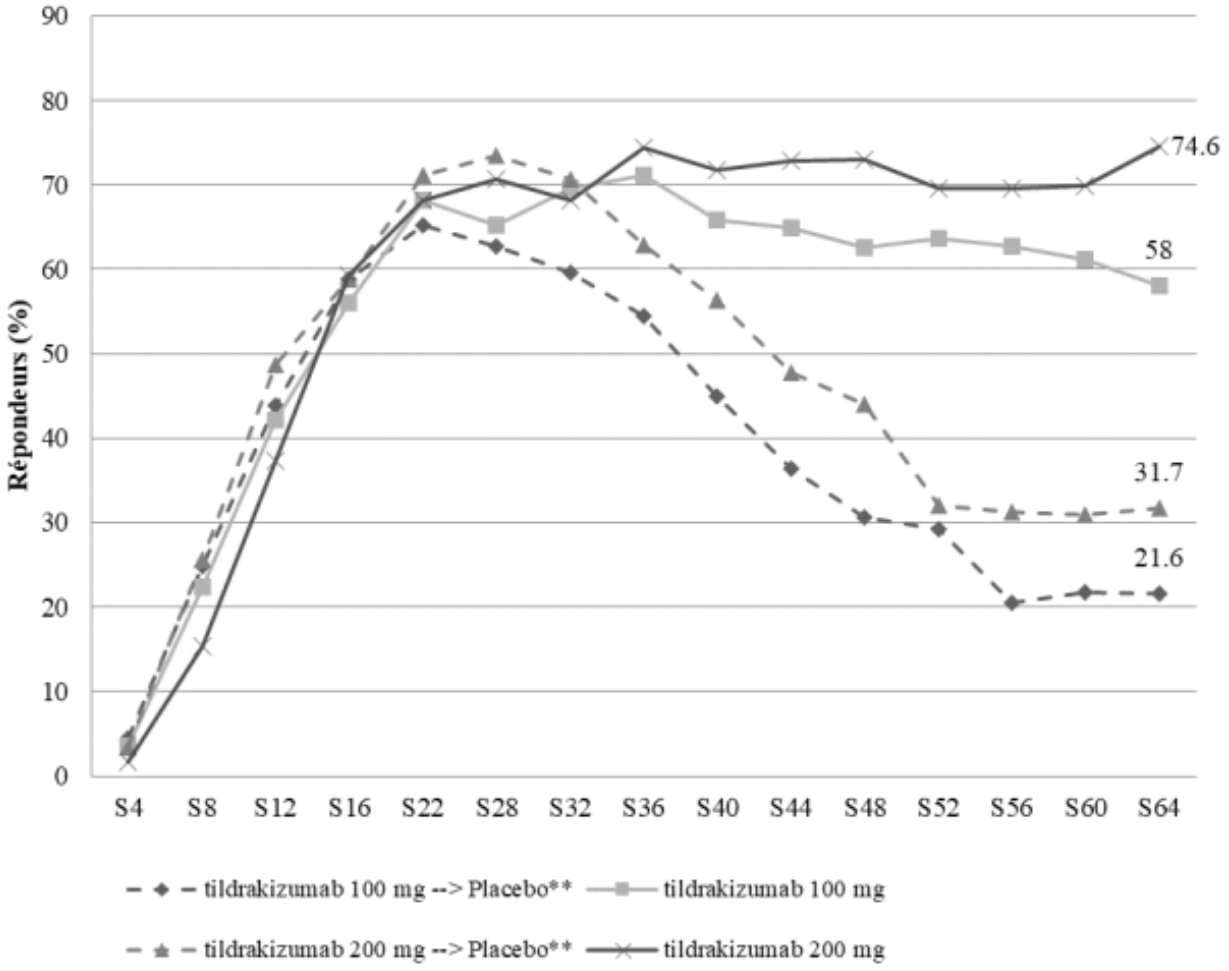
Le maintien de la réponse dans les études reSURFACE 1 et reSURFACE 2 est présenté dans le tableau 3. Le maintien et la persistance de la réponse PASI 90 dans le temps sont présentés en figure 1.

Tableau 3. Maintien de la réponse dans les études reSURFACE 1 et reSURFACE 2

	Réponse à long terme[a,b]			
	200 mg		100 mg	
reSURFACE 1	**Semaine 28**	**Semaine 64**	**Semaine 28**	**Semaine 64**
Nombre de patients	116	114	115	112
PGA « blanchi » ou « lésion minime » avec une amélioration ≥ 2 par rapport à l'inclusion (%)	80,2	76,3	80,9	61,6
PASI 90 (%)	70,7	74,6	65,2	58,0
PASI 100 (%)	38,8	40,4	25,2	32,1
reSURFACE 2	**Semaine 28**	**Semaine 52**	**Semaine 28**	**Semaine 52**
Nombre de patients	108	105	213	204
PGA « blanchi » ou « lésion minime » avec une amélioration ≥ 2 par rapport à l'inclusion (%)	88,0	84,8	84,0	79,4
PASI 90 (%)	75,0	81,9	74,2	78,4
PASI 100 (%)	34,3	46,7	30,2	35,3

[a] Réponse à long terme chez les patients qui étaient répondeurs (ayant atteint au moins un score PASI 75) sous tildrakizumab à la semaine 28.
[b] Aucune imputation pour les données manquantes.

Figure 1. Maintien et persistance de la réponse PASI 90. Pourcentage de patients avec une réponse PASI 90 au cours du temps jusqu'à la semaine 64 (Analyse sur la population totale, partie 3*)

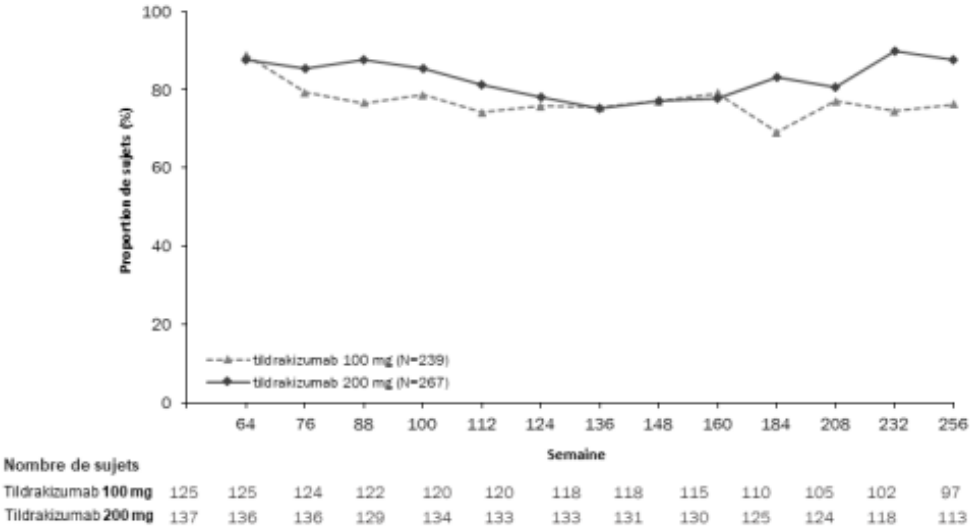


Patients randomisés dans les groupes 100 mg ou 200 mg de tildrakizumab dans la Partie 1 de l'étude et qui étaient répondeurs PASI 75 à la

semaine 28 (reSURFACE 1).
* Aucune imputation pour les données manquantes.
**Ces patients ont été mis sous placebo à la semaine 28.

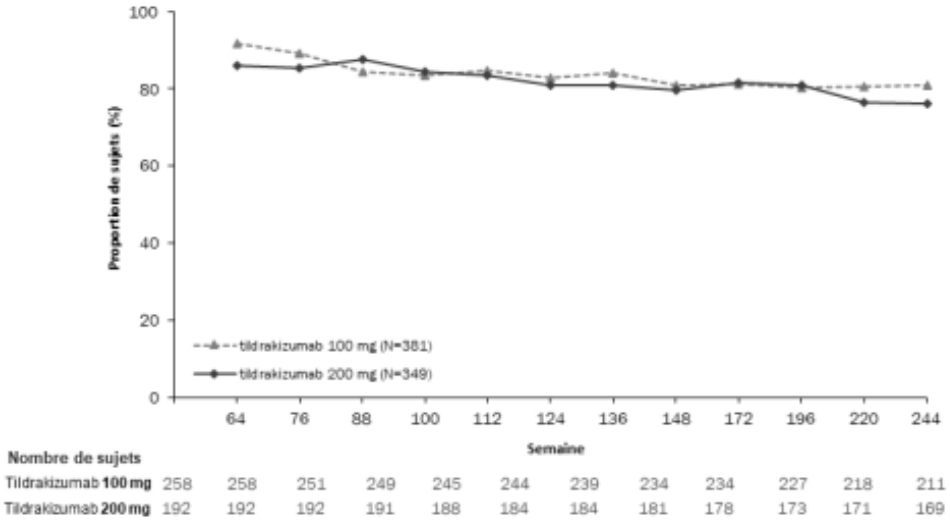
Parmi les patients ayant terminé la période en double aveugle, 506 (79 %) issus de l'étude reSURFACE 1 et 730 (97 %) de l'étude reSURFACE 2 ont été inclus dans la période d'extension. Dans l'ensemble des études, au moins 76 % des patients ayant obtenu une réponse PASI 90 à la fin de la période en double aveugle ont maintenu une réponse PASI 90 pendant la période d'extension, lorsque le traitement par tildrakizumab à 100 mg ou 200 mg était poursuivi pendant une période de 192 semaines. (Figure 2 et Figure 3).

Figure 2. Pourcentage de patients ayant maintenu une réponse PASI 90 lors de la visite dans l'extension en ouvert de reSURFACE 1 (analyse sur population totale, période d'extension*)



*Parmi les répondeurs PASI 90 à la fin de la période d'étude en double aveugle. Aucune imputation pour les données manquantes.
Remarque : la semaine de visite est nominale, car les participants de l'étude disposaient d'une fenêtre d'environ 12 semaines au maximum à partir de la semaine 64 pour commencer l'extension.

Figure 3. Pourcentage de patients ayant maintenu une réponse PASI 90 lors de la visite dans l'extension en ouvert de reSURFACE 2 (analyse sur population totale, période d'extension*)



*Parmi les répondeurs PASI 90 à la fin de la période d'étude en double aveugle. Aucune imputation pour les données manquantes.

Qualité de vie/Résultats rapportés par les patients

Sur l'ensemble des études, à la semaine 12, le tildrakizumab a été associé à une amélioration statistiquement significative de la qualité de vie liée à la santé, évaluée par le DLQI (tableau 2). Les améliorations ont été maintenues au cours du temps avec à la semaine 52, 63,7% (100 mg) et 73,3 % (200 mg) (reSURFACE 1), et 68,8% (100 mg) et 72,4 % (200 mg) (reSURFACE 2) de patients répondeurs PASI 75 à la semaine 28 et ayant un score DLQI de 0 ou 1.

Immunogénicité

Dans les analyses groupées de phase 2b et de phase 3, 7,3 % des patients traités par tildrakizumab ont développé des anticorps anti-tildrakizumab jusqu'à la semaine 64. Parmi les sujets qui ont développé des anticorps contre le tildrakizumab, 38 % (22 patients sur 57) présentaient des anticorps neutralisants. Cela représente 2,8 % de tous les patients traités par tildrakizumab.

Dans les analyses groupées de phase 3, 8,3 % des patients traités par tildrakizumab ont développé des anticorps anti-tildrakizumab jusqu'à la 420e semaine de traitement. Parmi les patients traités par tildrakizumab ayant développé des anticorps anti-tildrakizumab, 35 % (36 patients sur 102) présentaient des anticorps neutralisants. Cela représente 2,9 % de tous les patients traités par tildrakizumab.

L'apparition d'anticorps neutralisants anti-tildrakizumab était associé à des taux sériques de tildrakizumab plus faibles.

Population pédiatrique

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

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

La formulation sous-cutanée de tildrakizumab a montré une biodisponibilité absolue allant de 73% ($IC_{90\%}$: 46% - 115%, 200 mg par voie sous-cutanée vs 3 mg / kg par voie intraveineuse) à 80% ($IC_{90\%}$: 62% - 103%, 50 mg par voie sous-cutanée vs 0,5 mg / kg par voie intraveineuse) chez des sujets sains, à la suite d'une étude de comparaison croisée de doses uniques. La concentration maximale était atteinte 6,2 jours après l'injection. L'analyse de la pharmacocinétique de la population a révélé une biodisponibilité supérieure de 31% chez les sujets sains par rapport aux patients.

À l'état d'équilibre, suite à l'administration de 100 mg de tildrakizumab chez des patients atteints de psoriasis en plaques modéré à sévère, les moyennes géométriques (% du coefficient de variation [%CV]) des valeurs de l'$ASC_{0-\tau}$ et de la C_{max} étaient respectivement de 305 µg.jour/mL (41 %) et 8,1 µg/mL (34 %), alors que suite à l'administration de 200 mg de tildrakizumab, elles étaient respectivement de 612 µg.jour/mL (40 %) et 16,3 µg/mL (33 %).

Distribution

Le tildrakizumab a une distribution extravasculaire limitée, avec des valeurs du volume de distribution (Vd) allant de 76,9 à 106 mL/kg.

Biotransformation

Le tildrakizumab est catabolisé en acides aminés par des voies générales de dégradation des protéines. Les voies métaboliques des petites molécules (par exemple, enzymes du CYP450, glucuronosyltransférases) ne contribuent pas à son élimination.

Élimination

Les valeurs de la clairance étaient comprises entre 2,04 et 2,52 mL/jour/kg et la demi-vie était de 23,4 jours (23 % CV) chez des patients atteints de psoriasis en plaques.

Linéarité/non-linéarité

Le tildrakizumab a montré une pharmacocinétique proportionnelle à la dose chez des patients atteints de psoriasis en plaques sur un intervalle de doses allant de 50 mg à 400 mg suite à une administration sous-cutanée, avec une clairance indépendante de la dose.

L'état d'équilibre est atteint à 16 semaines avec le schéma d'administration à 0 et 4 semaines, puis toutes les 12 semaines, avec une accumulation d'exposition multipliée par 1,1 entre la semaine 1 et la semaine 12, indépendamment de la dose.

Pharmacocinétique dans des populations particulières

Personnes âgées

L'analyse de la pharmacocinétique de population indiquait que l'âge n'avait pas d'influence cliniquement significative sur la clairance du tildrakizumab chez des patients adultes atteints de psoriasis en plaques. Suite à une administration de 100 mg ou 200 mg de tildrakizumab, les patients (n =81 et n=82, respectivement) âgés de 65 ans ou plus avaient une clairance du tildrakizumab similaire à celle des patients âgés de moins de 65 ans (n = 884).

Insuffisance rénale et hépatique

Aucun essai formel n'a été mené pour déterminer l'effet d'une insuffisance hépatique ou rénale sur la pharmacocinétique du tildrakizumab. Le tildrakizumab est catabolisé en acides aminés par des voies générales de dégradation des protéines et n'est pas éliminé par voie rénale ou hépatique.

Poids corporel

La modélisation pharmacocinétique de population a indiqué que l'exposition diminuait lorsque le poids corporel augmentait. La moyenne géométrique de l'exposition ($ASC_{0-\tau}$ à l'état d'équilibre) des patients adultes pesant plus de 90 kg après une dose de 100 mg ou 200 mg par voie sous-cutanée devrait être inférieure d'environ 30 % à celle d'un patient adulte pesant 90 kg ou moins (voir rubrique 4.2).

Interactions médicamenteuses
Les résultats d'une étude d'interaction médicamenteuse menée chez des patients atteints de psoriasis en plaques suggèrent que le tildrakizumab n'a aucun effet cliniquement pertinent sur les CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 et CYP3A4. Par conséquent, le tildrakizumab n'a aucun impact sur la pharmacocinétique des médicaments concomitants métabolisés par les enzymes CYP (voir rubrique 4.5).

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Aucune étude de mutagénicité et de carcinogénicité chez l'animal n'a été réalisée avec le tildrakizumab. Des études réalisées sur des modèles tumoraux murins ont montré que l'inhibition sélective de l'IL-23p19 n'augmente pas le risque cancérigène.

Chez le singe cynomolgus, une sécrétion négligeable du produit dans le lait maternel a été observée. Un mois après la naissance, le rapport lait/sérum était ≤ 0,002. Il a été démontré que le tildrakizumab traversait la barrière placentaire. Après une administration répétée chez des singes cynomolgus gravides, des concentrations sériques étaient quantifiables chez le fœtus, mais les études de la toxicité sur la reproduction n'ont pas révélé d'effets délétères.

Aucun effet sur les paramètres de la fertilité, tels que les organes de la reproduction, la durée des cycles menstruels, et/ou les hormones n'a été observé chez les singes cynomolgus mâles et femelles ayant reçu du tildrakizumab à des doses atteignant une exposition 100 fois supérieure à l'exposition chez l'homme à la dose clinique recommandée basé sur l'ASC.

Dans une étude sur la toxicité sur le développement prénatal et postnatal chez le singe, aucune augmentation de la perte embryonnaire associée au traitement n'a été observée à des expositions jusqu'à 85 fois supérieures à l'exposition chez l'homme à la dose recommandée. Aucun effet délétère n'a été observé chez les nouveau-nés à des expositions maternelles allant jusqu'à 9 fois l'exposition chez l'homme à la dose recommandée. Deux décès de nouveau-nés issus de singes femelles ayant reçu du tildrakizumab pendant la gestation à une exposition 85 fois supérieure à l'exposition chez l'humain à la dose recommandée ont été attribués à une éventuelle infection virale et la relation avec le traitement a été jugée incertaine. La signification clinique de ces résultats n'est pas connue.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

L-histidine
Chlorhydrate de L-histidine monohydraté
Polysorbate 80 (E 433)
Saccharose
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).
Ne pas congeler.
La seringue ou le stylo non ouvert peut être sorti du réfrigérateur et conservé jusqu'à 25 °C, pendant une période unique de 30 jours au maximum.
Une fois retiré du réfrigérateur et entreposé dans ces conditions, jetez la seringue ou le stylo après 30 jours ou à la date de péremption mentionnée sur la boîte ; la date la plus courte étant retenue. Un champ est prévu sur la boîte pour noter la date de sortie du réfrigérateur.
Conserver la seringue ou le stylo dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.
Ne pas agiter.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Ilumetri 100 mg, solution injectable en seringue préremplie

1 mL de solution dans une seringue préremplie en verre de type I, équipée d'une aiguille en acier inoxydable, de calibre 29G x ½", recouverte d'un protège-aiguille et d'une protection d'aiguille rigide en polypropylène revêtue de fluoropolymère, avec un bouchon-piston, dans un dispositif de sécurité passive.

Conditionnement d'1 seringue préremplie ou de 2 seringues préremplies.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Ilumetri 200 mg, solution injectable en seringue préremplie

2 mL de solution dans une seringue préremplie en verre de type I, équipée d'une aiguille en acier inoxydable, de calibre 27G x ½", recouverte d'un protège-aiguille et d'une protection d'aiguille rigide en polypropylène revêtue de fluoropolymère, avec un bouchon-piston, dans un dispositif de sécurité passive.

Conditionnement d'1 seringue préremplie.

Ilumetri 100 mg, solution injectable en stylo prérempli

1 mL dans une seringue préremplie, constituée d'un corps de seringue en verre de type I, avec une aiguille recouverte/fixée, un protège-aiguille rigide et un bouchon-piston stérile prêt à l'emploi.

Conditionnement d'1 stylo prérempli.

Ilumetri 200 mg, solution injectable en stylo prérempli

2 mL dans une seringue préremplie, constituée d'un corps de seringue en verre de type I, avec une aiguille recouverte/fixée, un protège-aiguille rigide et un bouchon-piston stérile prêt à l'emploi.

Conditionnement d'1 stylo prérempli.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Ilumetri est une solution injectable stérile en seringue préremplie ou en stylo prérempli. Les seringues et les stylos sont à usage unique.
Ne pas agiter ni congeler. La seringue de 100 mg ou 200 mg ou le stylo de 100 mg doit être sorti du réfrigérateur 30 minutes avant l'injection pour lui permettre d'atteindre la température ambiante (jusqu'à 25 °C). Le stylo de 200 mg doit être sorti du réfrigérateur 45 minutes avant l'injection pour lui permettre d'atteindre la température ambiante (jusqu'à 25 °C).
Avant utilisation, il est recommandé d'inspecter visuellement la seringue ou le stylo. Il est possible que de petites bulles d'air soient apparentes : ceci est normal. Ne pas utiliser si le liquide contient des particules aisément visibles, s'il est trouble ou nettement marron.

Les instructions d'utilisation, incluses dans la notice, doivent être soigneusement suivies.

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

Almirall, S.A.
Ronda General Mitre, 151
08022 Barcelona
Espagne

8. NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/18/1323/001
EU/1/18/1323/002
EU/1/18/1323/003
EU/1/18/1323/004
EU/1/18/1323/005

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

Date de première autorisation : 17 septembre 2018
Date du dernier renouvellement : 24 juillet 2023

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

06/2024

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