# EBGLYSS

**RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

▼Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

## 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Ebglyss 250 mg, solution injectable en seringue préremplie
Ebglyss 250 mg, solution injectable en stylo prérempli

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Ebglyss 250 mg, solution injectable en seringue préremplie

Chaque seringue préremplie à usage unique contient 250 mg de lébrikizumab dans 2 mL de solution (125 mg/mL).

Ebglyss 250 mg, solution injectable en stylo prérempli

Chaque stylo prérempli à usage unique contient 250 mg de lébrikizumab dans 2 mL de solution (125 mg/mL).

Le lébrikizumab est produit dans des cellules ovariennes de hamster chinois (CHO) par la technologie de l'ADN recombinant.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable (injection)

Solution limpide à opalescente, incolore à légèrement jaune ou légèrement brune, exempte de particules visibles.

## 4. INFORMATIONS CLINIQUES

## 4.1 Indications thérapeutiques

Ebglyss est indiqué dans le traitement de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte et de l'adolescent âgé de 12 ans et plus, pesant au moins 40 kg, qui nécessitent un traitement systémique.

## 4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être initié par des professionnels de santé expérimentés dans le diagnostic et le traitement de la dermatite atopique.

Posologie

La dose recommandée de lébrikizumab est de 500 mg (deux injections de 250 mg) à la semaine 0 et à la semaine 2, suivie de 250 mg administrés par injection sous-cutanée toutes les deux semaines jusqu'à la semaine 16.

L'arrêt du traitement devra être envisagé chez les patients qui ne présentent aucune réponse clinique après 16 semaines de traitement. Certains patients présentant initialement une réponse partielle peuvent bénéficier d'une amélioration de la réponse en poursuivant le traitement toutes les deux semaines jusqu'à la semaine 24.

Une fois la réponse clinique obtenue, la dose d'entretien de lébrikizumab recommandée est de 250 mg toutes les quatre semaines.

Le lébrikizumab peut être utilisé avec ou sans dermocorticoïdes (DC). Les inhibiteurs de la calcineurine topiques (ICT) peuvent être utilisés, mais ils doivent être limités aux zones sensibles, telles que le visage, le cou, les zones intertrigineuses et les parties génitales.

*Dose manquée*

En cas d'oubli d'une dose, celle-ci devra être administrée dès que possible. Par la suite, le schéma d'administration devra être repris à la date prévue habituellement.

*Populations particulières*

*Personnes âgées (≥ 65 ans)*
Aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patients âgés (voir rubrique 5.2).

*Insuffisance rénale ou hépatique*
Aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique (voir rubrique 5.2).

*Poids corporel*
Aucun ajustement posologique n'est recommandé en fonction du poids corporel (voir rubrique 5.2).

*Population pédiatrique*

La sécurité et l'efficacité du lébrikizumab chez les enfants âgés de 6 mois à moins de 12 ans ou chez les adolescents âgés de 12 à 17 ans et pesant moins de 40 kg n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Voie sous-cutanée.

Le lébrikizumab est administré par injection sous-cutanée dans la cuisse ou l'abdomen, à l'exception de la zone de 5 centimètres autour du nombril. L'injection peut également être effectuée dans le haut du bras si elle n'est pas réalisée par le patient lui-même.

Pour la dose initiale de 500 mg, deux injections de 250 mg doivent être réalisées consécutivement en choisissant des sites d'injection différents.

Il est recommandé de changer de site d'injection à chaque injection. Le lébrikizumab ne doit pas être injecté dans les zones où la peau est sensible, endommagée ou présente des hématomes ou des cicatrices.

Un patient peut s'auto-injecter le lébrikizumab ou un soignant peut le lui administrer si le professionnel de santé juge que cela est approprié. Une formation adéquate des patients et/ou des soignants à l'administration du lébrikizumab devra être assurée avant utilisation. Des instructions d'utilisation détaillées sont incluses à la fin de la notice.

## 4.3 Contre-indications

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

## 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.

Hypersensibilité

En cas de survenue d'une réaction d'hypersensibilité systémique (immédiate ou retardée), l'administration du lébrikizumab doit être interrompue et un traitement approprié doit être instauré.

Conjonctivite

Les patients traités par lébrikizumab qui développent une conjonctivite non résolue avec un traitement standard doivent effectuer un examen ophtalmologique (voir rubrique 4.8).

Infection par des helminthes

Les patients présentant des infections connues par des helminthes ont été exclus des études cliniques. L'influence du lébrikizumab sur la réponse immunitaire contre les infections dues à des helminthes, par inhibition de la voie de signalisation de l'IL-13, n'est pas connue.

Les patients présentant des infections pré-existantes par des helminthes doivent être traités avant de commencer le traitement par lébrikizumab. Si des patients sont infectés au cours du traitement par lébrikizumab et ne répondent pas au traitement anti-helminthique, le traitement par lébrikizumab doit être interrompu jusqu'à la guérison de l'infection.

Vaccinations

Avant l'instauration du traitement par lébrikizumab, il est recommandé de s'assurer que les patients sont à jour de toutes les vaccinations appropriées selon l'âge, conformément aux recommandations vaccinales en vigueur. Les vaccins vivants et les vaccins vivants atténués ne doivent pas être administrés au cours du traitement par lébrikizumab car la sécurité et l'efficacité cliniques n'ont pas été établies. Les réponses immunitaires aux vaccins non vivants ont été évaluées dans un vaccin combiné contre le tétanos, la diphtérie et la coqueluche acellulaire (dTCa) et un vaccin polysaccharidique anti-méningococcique (voir rubrique 4.5).

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

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

Vaccins vivants

La sécurité et l'efficacité de l'utilisation concomitante du lébrikizumab et de vaccins vivants ou vivants atténués n'ont pas été étudiées. Les vaccins vivants et vivants atténués ne doivent pas être administrés au cours du traitement par lébrikizumab.

Vaccins non vivants

Les réponses immunitaires aux vaccins non vivants ont été évaluées dans une étude au cours de laquelle des patients adultes atteints de dermatite atopique ont été traités par lébrikizumab 500 mg aux semaines 0 et 2, puis par lébrikizumab 250 mg toutes les deux semaines. Après 12 semaines d'administration de lébrikizumab, les patients ont reçu un vaccin TdaP, vaccin combiné tétanos, diphtérie et coqueluche acellulaire (dépendant des lymphocytes T) et un vaccin polysaccharidique méningococcique (indépendant des lymphocytes T) et les réponses immunitaires ont été évaluées 4 semaines plus tard. Le traitement concomitant par lébrikizumab n'a pas eu d'impact négatif sur la production d'anticorps avec les deux vaccins non vivants. Aucune interaction néfaste entre les vaccins non vivants et le lébrikizumab n'a été observée au cours de l'étude. Par conséquent, les patients traités par lébrikizumab peuvent recevoir des vaccins inactivés ou non vivants de manière concomitante. Pour plus d'informations sur les vaccins vivants, voir rubrique 4.4.

Traitements concomitants

Étant donné que le lébrikizumab est un anticorps monoclonal, aucune interaction pharmacocinétique n'est attendue.

## 4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il existe des données limitées sur l'utilisation du lébrikizumab chez la femme enceinte. Les études effectuées 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 du lébrikizumab pendant la grossesse.

Allaitement

On ne sait pas si le lébrikizumab est excrété dans le lait maternel ou absorbé par voie systémique après ingestion. Les IgG maternelles étant présentes dans le lait maternel, un risque pour les nouveaux-nés/nourrissons ne peut être exclu. Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement, soit d'interrompre le traitement par lébrikizumab, en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

Fertilité

Les études effectuées chez l'animal n'ont montré aucune altération de la fertilité (voir rubrique 5.3).

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

Le lébrikizumab 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 fréquents sont des conjonctivites (6,9 %), des réactions au site d'injection (2,6 %), des conjonctivites allergiques (1,8 %) et une sécheresse oculaire (1,4 %).

Tableau des effets indésirables

Dans toutes les études cliniques menées sur la dermatite atopique, 1 720 patients au total ont reçu du lébrikizumab, parmi lesquels 891 ont été exposés au lébrikizumab pendant au moins un an. Sauf indication contraire, les fréquences sont basées sur un regroupement de 4 études randomisées, en double aveugle, menées chez des patients atteints de dermatite atopique modérée à sévère, au cours desquelles 783 patients ont été traités par lébrikizumab par voie sous-cutanée pendant la phase contrôlée par placebo (16 premières semaines de traitement).

Les effets indésirables observés dans les essais cliniques sont présentés dans le Tableau 1 et sont présentés par classe de système d'organe et par fréquence dans les catégories suivantes : 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).

**Tableau 1. Liste des effets indésirables**

| Classe de systèmes d'organes MedDRA | Fréquence | Effet indésirable |
|---|---|---|
| Infections et infestations | Fréquent<br><br>Peu fréquent | Conjonctivite<br><br>Zona |
| Affections hématologiques et du système lymphatique | Peu fréquent | Éosinophilie |
| Affections oculaires | Fréquent<br><br>Peu fréquent | Conjonctivite allergique<br>Sécheresse oculaire<br><br>Kératite<br>Blépharite |
| Troubles généraux et anomalies au site d'administration | Fréquent | Réaction au site d'injection |

Description de certains effets indésirables

*Conjonctivite et événements associés*

Au cours des 16 premières semaines de traitement, des cas de conjonctivite, de conjonctivite allergique, de blépharite et de kératite ont été rapportés plus fréquemment chez les patients traités par lébrikizumab (respectivement, 6,9 %, 1,8 %, 0,8 % et 0,6 %) comparé aux patients sous placebo (1,8 %, 0,7 %, 0,2 % et 0,3 %).
Au cours de la période de traitement d'entretien (16 à 52 semaines), l'incidence des conjonctivites et des conjonctivites allergiques observée avec le lébrikizumab était de 5,0 % et 5,9 % respectivement.
Dans toutes les études cliniques, chez les patients traités par lébrikizumab, un arrêt du traitement dû à une conjonctivite et une conjonctivite allergique est survenu dans 0,7 % et 0,3 % des cas respectivement. Des cas sévères de conjonctivite et de conjonctivite allergique sont survenus dans 0,1 % et 0,2 % des cas, respectivement ; 72 % des patients ont récupéré, dont 57 % dans les 90 jours.

*Éosinophilie*

Les patients traités par lébrikizumab ont présenté une augmentation moyenne de leur taux à l'inclusion d'éosinophiles, plus importante que les patients ayant reçu le placebo. Chez les patients traités par lébrikizumab, 20,3 % ont présenté une augmentation du taux d'éosinophiles, contre 11,7 % dans le groupe placebo. En général, cette augmentation chez les patients traités par lébrikizumab était d'intensité légère à modérée et transitoire. Une éosinophilie (> 5 000 cellules/µL) a été observée chez 0,4 % des patients traités par lébrikizumab et chez aucun de ceux ayant reçu le placebo. Des cas d'éosinophilie ont été rapportés chez 0,6 % des patients traités par lébrikizumab et avec un taux similaire chez les patients ayant reçu le placebo au cours de la période de traitement initiale. L'éosinophilie n'a pas entraîné d'arrêt du traitement, et aucun trouble lié aux éosinophiles n'a été rapporté.

*Réactions au site d'injection*

Des réactions au site d'injection (y compris douleur et érythème) ont été rapportées plus fréquemment chez les patients ayant reçu le lébrikizumab (2,6 %) que chez ceux ayant reçu le placebo (1,5 %). La majorité (95 %) des réactions au site d'injection étaient d'intensité légère ou modérée, et peu de patients (< 0,5 %) ont arrêté le traitement par lébrikizumab.

*Zona*

Un zona (herpès zoster) a été rapporté chez 0,6 % des patients traités par lébrikizumab et chez aucun des patients du groupe placebo. Tous les événements de zona rapportés étaient d'intensité légère ou modérée, et aucun n'a entraîné l'arrêt définitif du traitement.

*Tolérance à long terme*

La tolérance à long terme du lébrikizumab a été évaluée dans 5 études cliniques : dans deux études en monothérapie (ADvocate 1, ADvocate 2) pendant une durée maximale de 52 semaines, dans une étude en association avec les DC (ADhere), puis dans une étude d'extension à long terme (ADjoin) pendant 56 semaines au total et dans l'étude ADore en monothérapie chez des adolescents pendant également une durée maximale de 52 semaines. Le profil de tolérance du lébrikizumab en monothérapie jusqu'à la semaine 52 ou en association avec un DC jusqu'à la semaine 56 est cohérent avec le profil de tolérance observé jusqu'à la semaine 16.

Population pédiatrique

*Adolescents âgés de 12 à 17 ans*

La tolérance du lébrikizumab a été évaluée chez 372 patients âgés de 12 à 17 ans atteints de dermatite atopique modérée à sévère, dont 270 patients exposés pendant au moins un an. Le profil de tolérance du lébrikizumab chez ces patients était similaire à celui des adultes atteints de dermatite atopique.

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**
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 intraveineuses uniques allant jusqu'à 10 mg/kg et des doses sous-cutanées multiples allant jusqu'à 500 mg ont été administrées à l'être humain lors des essais cliniques, sans observer de toxicité limitant la dose. Il n'y a pas de traitement spécifique en cas de surdosage de lébrikizumab. En cas de surdosage, le patient doit être surveillé afin de détecter tout signe ou symptôme d'effets indésirables et d'instaurer immédiatement un traitement symptomatique approprié.

## 5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Autres préparations dermatologiques, traitements de la dermatite, à l'exclusion des corticostéroïdes, Code ATC : D11AH10

Mécanisme d'action

Le lébrikizumab est un anticorps monoclonal de type immunoglobuline G4 (IgG4) qui se lie avec une haute affinité à l'interleukine-13 (IL-13) et inhibe sélectivement la signalisation de l'IL-13 par la voie du récepteur alpha de l'IL-4 (IL-4Rα) et de l'hétérodimère du récepteur alpha 1 de l'IL-13 (IL-13Rα1), inhibant ainsi les effets de l'IL-13 en aval. L'inhibition de la signalisation de l'IL-13 devrait être bénéfique dans les maladies pour lesquelles l'IL-13 est un facteur clé de la pathogenèse de la maladie. Le lébrikizumab n'empêche pas la liaison de l'IL-13 au récepteur alpha 2 de l'IL-13 (IL-13Rα2 ou récepteur leurre), ce qui permet l'internalisation de l'IL-13 dans la cellule.

Effets pharmacodynamiques

Dans les études cliniques, le lébrikizumab a réduit les taux sériques de périostine, d'immunoglobulines E (IgE) totales, de ligand de chimiokine CC 17 (CCL17) [chimiokine régulée par le thymus et par activation (TARC)], de CCL18 [chimiokine régulée par le poumon et par activation (PARC)] et de CCL13 [protéine chimiotactique des monocytes-4 (MCP-4)]. La diminution des médiateurs de l'inflammation de type 2 apporte une preuve indirecte de l'inhibition de la voie de l'IL- 13 par le lébrikizumab.

*Immunogénicité*

Des anticorps anti-médicament (Anti-drug-antibody, ADA) ont été fréquemment détectés. Aucun impact des ADA sur la pharmacocinétique, l'efficacité ou la sécurité n'a été observé.

Efficacité et sécurité cliniques

*Adultes et adolescents atteints de dermatite atopique*

L'efficacité et la sécurité du lébrikizumab en monothérapie (ADvocate 1, ADvocate 2) et en association avec un DC (ADhere) ont été évaluées dans trois études pivots randomisées, en double aveugle, contrôlées *versus* placebo, chez 1 062 adultes et adolescents (âgés de 12 à 17 ans et pesant ≥ 40 kg), atteints de dermatite atopique modérée à sévère, définie par un score d'indice de surface et de sévérité de l'eczéma (Eczema Area and Severity Index, EASI) ≥ 16, un score d'évaluation globale par l'investigateur (Investigator's Global Assessment, IGA) ≥ 3 et une surface corporelle atteinte (Body Surface Area, BSA) ≥ 10 %. Les patients inclus dans les trois études présentaient auparavant une réponse insuffisante au traitement par voie topique ou bien les traitements par voie topique ne leur étaient pas médicalement recommandés.

Dans les trois études, les patients ont reçu une dose initiale de 500 mg de lébrikizumab (deux injections de 250 mg) aux semaines 0 et 2, puis 250 mg toutes les deux semaines (Q2S) jusqu'à la semaine 16 ; ou un placebo équivalent selon un ratio de 2:1. Dans ADhere, les patients de l'étude ont également reçu un DC de puissance faible à modérée ou un ICT concomitant sur les lésions actives. Les patients étaient autorisés à recevoir un traitement de secours selon l'appréciation de l'investigateur pour contrôler les symptômes intolérables de la dermatite atopique. Les patients nécessitant un traitement de secours systémique ont arrêté le traitement à l'étude.

Les patients ayant obtenu un score IGA 0/1, ou une réduction d'au moins 75 % du score EASI [EASI 75] sans avoir reçu de traitement de secours étaient randomisés à nouveau en aveugle pour recevoir (i) du lébrikizumab 250 mg Q2S ; (ii) du lébrikizumab 250 mg toutes les 4 semaines (Q4S) ; ou (iii) un placebo pendant 52 semaines.

Dans les études ADvocate 1 et 2, les patients n'ayant pas obtenu un score IGA 0/1 ou une réponse EASI 75 à la semaine 16 et ceux ayant reçu un

médicament de secours avant la semaine 16 étaient inclus dans un bras d'échappement et étaient traités par lébrikizumab 250 mg Q2S en ouvert jusqu'à la semaine 52.

Dans les études ADvocate 1 et ADvocate 2, après avoir terminé l'étude de 52 semaines, et dans l'étude ADhere, après avoir terminé l'étude de 16 semaines, les patients avaient la possibilité de poursuivre le traitement dans une étude distincte d'extension à long terme (ADjoin).

*Critères d'évaluation*

Dans les trois études, les critères d'évaluation principaux étaient le pourcentage de patients présentant un score IGA 0/1 (« blanchi »/« lésion minime »), avec une réduction ≥ 2 points par rapport à l'inclusion, et le pourcentage de patients présentant une réponse EASI 75 entre l'inclusion et la semaine 16. Les critères d'évaluation secondaires majeurs (ajustement en fonction de la multiplicité) comprenaient le pourcentage de patients ayant obtenu une réduction d'au moins 90 % du score EASI (réponse EASI 90), le pourcentage de patients avec une amélioration par rapport à l'inclusion d'au moins 4 points sur l'échelle d'évaluation numérique de prurit (Pruritus Numerical Rating Scale, Pruritus NRS), le pourcentage de patients avec une amélioration par rapport à l'inclusion d'au moins 4 points de l'indice de qualité de vie en dermatologie (Dermatology Life Quality Index, DLQI), et l'impact des démangeaisons sur le sommeil (échelle de perte du sommeil) rapporté par le patient, échelle quotidienne à un seul item, mesurant l'étendue de l'impact des démangeaisons sur le sommeil au cours de la dernière nuit sur une échelle de Likert à 5 points). La variation par rapport à l'inclusion du score de mesure de l'eczéma par le patient (Patient Oriented Eczema Measure, POEM) constituait un autre critère d'évaluation secondaire (pas d'ajustement en fonction de la multiplicité).

*Patients*

*Caractéristiques à l'inclusion*
Dans les études en monothérapie, ADvocate-1 et ADvocate-2, 424 et 427 patients ont été inclus, respectivement ; dans les études, l'âge moyen était de 35,8 ans, le poids moyen de 77,1 kg, 49,9 % des patients étaient de sexe féminin, 63,7 % étaient caucasiens, 22,6 % étaient asiatiques et 9,9 % noirs, 12,0 % étaient des adolescents (12 à 17 ans). Globalement, 61,5 % des patients présentaient un score IGA 3 (dermatite atopique modérée) à l'inclusion, 38,5 % des patients un score IGA 4 (dermatite atopique sévère) à l'inclusion, et 54,8 % des patients avaient reçu précédemment un traitement systémique. Le score EASI moyen à l'inclusion était de 29,6, le score NRS de prurit moyen à l'inclusion était de 7,2 et le score DLQI moyen à l'inclusion était de 15,5.

Dans l'étude en association avec un dermocorticoïde (DC), ADhere, 211 patients ont été inclus ; l'âge moyen était de 37,2 ans, le poids moyen de 76,2 kg, 48,8 % étaient de sexe féminin, 61,6 % étaient caucasiens, 14,7 % asiatiques et 13,3 % noirs, 21,8 % étaient des adolescents. Dans cette étude, 69,2 % des patients présentaient un score IGA 3 (dermatite atopique modérée) à l'inclusion, 30,8 % des patients un score IGA 4 (dermatite atopique sévère) à l'inclusion, et 47,4 % des patients avaient reçu précédemment un traitement systémique. Le score EASI moyen à l'inclusion était de 27,3, le score NRS de prurit moyen à l'inclusion était de 7,1 et le score DLQI moyen à l'inclusion était de 14,4.

*Réponse clinique*

*Études en monothérapie (ADvocate 1 et ADvocate 2) – période d'initiation, semaines 0 à 16*
Dans les études ADvocate 1 et ADvocate 2, un pourcentage significativement plus élevé de patients randomisés dans le groupe lébrikizumab 250 mg Q2S a obtenu un score IGA 0/1 avec une amélioration ≥ 2 points par rapport à l'inclusion, une réponse EASI 75, une réponse EASI 90 et une amélioration ≥ 4 points du score NRS de prurit et du score DLQI par rapport au placebo à la semaine 16 (voir Tableau 2).

Dans les deux études en monothérapie, le lébrikizumab a réduit l'intensité des pires démangeaisons quotidiennes par rapport au placebo, mesurée par la variation en pourcentage du score NRS de prurit par rapport à l'inclusion, dès la semaine 1 de traitement. L'amélioration du score NRS de prurit s'est accompagnée d'une amélioration de l'inflammation cutanée liée à la dermatite atopique et de la qualité de vie.

**Tableau 2. Résultats d'efficacité du lébrikizumab en monothérapie à la semaine 16 dans les études ADvocate 1 et ADvocate 2**

| | ADvocate 1 | | ADvocate 2 | |
|---|---|---|---|---|
| | Semaine 16 | | | |
| | Placebo N = 141 | LEB 250 mg Q2S N = 283 | Placebo N = 146 | LEB 250 mg Q2S N = 281 |
| **IGA 0/1, %[a]** | 12,7 | 43,1*** | 10,8 | 33,2*** |
| **EASI 75, %[b]** | 16,2 | 58,8*** | 18,1 | 52,1*** |
| **EASI 90, %[b]** | 9,0 | 38,3*** | 9,5 | 30,7*** |
| **NRS de prurit (amélioration ≥ 4 points), %[c]** | 13,0 | 45,9*** | 11,5 | 39,8*** |
| **DLQI (Adultes) (amélioration ≥ 4 points), %[d]** | 33,8 | 75,6*** | 33,6 | 66,3*** |

LEB = lébrikizumab ; N = nombre de patients.
[a] Patients présentant un score IGA 0 /1 (« blanchi » / « presque blanchi ») avec une réduction ≥ 2 points par rapport à l'inclusion sur une échelle IGA 0 - 4.
[b] Patients présentant respectivement une réduction de 75 % ou 90 % du score EASI entre l'inclusion et la semaine 16.
[c] Le pourcentage est calculé par rapport au nombre de patients présentant un score NRS de prurit à l'inclusion dans l'étude.≥ 4.
[d] Le pourcentage est calculé par rapport au nombre de patients présentant un score DLQI à l'inclusion ≥ 4.
*** p < 0,001 par rapport au placebo.

Dans les deux études, les patients randomisés dans le groupe lébrikizumab ont été moins nombreux à avoir recours à un traitement de secours (dermocorticoïdes, corticoïdes systémiques, immunosuppresseurs) que les patients randomisés dans le groupe placebo (14,7 % contre 36,6 %, respectivement dans les deux études).

*Études en monothérapie (ADvocate 1 et ADvocate 2) – période d'entretien, semaines 16 à 52*
Afin d'évaluer le maintien de la réponse, 157 patients de l'étude ADvocate 1 et 134 patients de l'étude ADvocate 2 traités par lébrikizumab 250 mg Q2S, ayant obtenu un score IGA 0/1 ou une réponse EASI 75 à la semaine 16 sans recours à un traitement de secours topique ou systémique, ont été à nouveau randomisés en aveugle selon un ratio de 2:2:1 pour recevoir pendant 36 semaines supplémentaires un traitement par (i) lébrikizumab 250 mg Q2S, (ii) lébrikizumab 250 mg Q4S ou (iii) placebo équivalent, pour une durée de traitement cumulée de 52 semaines (voir Tableau 3).

**Tableau 3. Résultats d'efficacité du lébrikizumab en monothérapie à la semaine 52 chez les patients répondant au traitement à la semaine 16 dans les études ADvocate 1 et ADvocate 2 (analyse groupée)**

| | **ADvocate 1 et ADvocate 2 (études groupées)** | |
|---|---|---|
| | **Semaine 52** | |
| | **Placebo[d] (retrait du LEB) N = 60** | **LEB 250 mg Q4S N = 118** |
| **IGA 0 /1, %[a]** | 47,9 | 76,9** |
| **EASI 75, %[b]** | 66,4 | 81,7* |
| **EASI 90, %[b]** | 41,9 | 66,4** |
| **NRS de prurit (amélioration ≥ 4 points), %[c]** | 66,3 | 84,7 |

[a] Patients présentant un score IGA 0/1 avec une amélioration ≥ 2 points par rapport à l'inclusion à la semaine 16 et qui présentaient toujours un score IGA 0/1 avec une amélioration ≥ 2 points à la semaine 52.
[b] Patients ayant obtenu une réponse EASI 75 à la semaine 16 et qui présentaient toujours une réponse EASI 75 à la semaine 52 ou patients ayant obtenu une réponse EASI 75 à la semaine 16 et qui présentaient une réponse EASI 90 à la semaine 52, respectivement.
[c] Le pourcentage est calculé par rapport au nombre de patients présentant un score NRS de prurit à l'inclusion dans l'étude ≥ 4.
[d] Patients répondant au lébrikizumab 250 mg Q2S à la semaine 16 (IGA 0/1 ou EASI 75) et à nouveau randomisés dans le groupe placebo.
* p < 0,05 ; ** p < 0,01 par rapport au placebo.

Parmi les patients des études ADvocate 1 et ADvocate 2 (groupées) ayant reçu du lébrikizumab pendant la période d'initiation et ayant poursuivi le traitement par lébrikizumab 250 mg Q2S en ouvert jusqu'à la semaine 52 dans le bras d'échappement, 58 % ont obtenu une réponse EASI 75 et 28 % ont obtenu un score IGA 0/1 avec une amélioration ≥ 2 points par rapport à l'inclusion à la semaine 52.

*Étude avec DC concomitant (ADhere)*
Dans l'étude ADhere, entre l'inclusion et la semaine 16, un pourcentage significativement plus élevé de patients randomisés dans le groupe lébrikizumab 250 mg Q2S + DC a obtenu un score IGA 0/1, une réponse EASI 75 et des améliorations ≥ 4 points du score NRS de prurit et du score DLQI, par rapport aux patients recevant le placebo + DC (voir Tableau 4).

**Tableau 4. Résultats d'efficacité du traitement combiné par lébrikizumab et DC à la semaine 16 dans l'étude ADhere**

| | **ADhere** | |
|---|---|---|
| | **Semaine 16** | |
| | **Placebo + DC N = 66** | **LEB 250 mg Q2S + DC N = 145** |
| **IGA 0/1, %[a]** | 22,1 | 41,2* |
| **EASI 75, %[b]** | 42,2 | 69,5*** |
| **EASI 90, %[b]** | 21,7 | 41,2** |
| **NRS de prurit (amélioration ≥ 4 points), %[c]** | 31,9 | 50,6* |
| **DLQI (Adultes) (amélioration ≥ 4 points), %[d]** | 58,7 | 77,4* |

[a] Patients présentant un score IGA 0/1 (« blanchi »/« lésion minime ») avec une réduction ≥ 2 points par rapport à l'inclusion sur une échelle IGA 0 - 4.
[b] Patients présentant une réduction de respectivement 75 % ou 90 % du score EASI entre l'inclusion et la semaine 16.
[c] Le pourcentage est calculé par rapport au nombre de patients présentant un score NRS de prurit à l'inclusion dans l'étude ≥ 4.
[d] Le pourcentage est calculé par rapport au nombre de patients présentant un score DLQI à l'inclusion ≥ 4.
* p < 0,05 ; ** p < 0,01 ; * ** p < 0,001 par rapport au placebo.

Dans l'étude ADhere, les patients qui ont reçu du lébrikizumab 250 mg Q2S + DC entre les semaines 0 et 16 ont utilisé des DC d'activité forte comme traitement de secours moins souvent que les patients ayant reçu le placebo + DC (respectivement 1,4 % et 4,5 %).

Les patients qui étaient répondeurs à la semaine 16 dans l'étude ADhere et qui sont entrés dans l'étude ADjoin étaient traités par lébrikizumab 250 mg Q4S et ont maintenu leurs réponses jusqu'à 56 semaines (86,8 %, pour le score IGA 0 /1 et 81,2 %, pour la réponse EASI 75).

*Autres résultats rapportés par le patient*

Dans les deux études en monothérapie (ADvocate 1 et ADvocate 2) et dans l'étude en association avec un DC (ADhere), le lébrikizumab 250 mg Q2S a amélioré de manière significative les scores POEM et l'impact des démangeaisons sur le sommeil (échelle de perte du sommeil) à la semaine 16 par rapport au placebo.

*Adolescents (âgés de 12 à 17 ans)*

Dans les études ADvocate 1 et ADvocate 2 en monothérapie, la moyenne d'âge des patients adolescents était de 14,6 ans, le poids moyen était de 68,2 kg et 56,9 % des sujets étaient de sexe féminin. Dans ces études, 63,7 % avaient un score IGA de 3 à l'inclusion (dermatite atopique modérée), 36,3 % avaient un score IGA de 4 à l'inclusion (dermatite atopique sévère) et 47,1 % avaient reçu un traitement systémique antérieur. Dans l'étude ADhere portant sur l'association avec un DC, la moyenne d'âge des patients adolescents était de 14,6 ans, le poids moyen était de 62,2 kg et 50,0 % étaient de sexe féminin. Dans cette étude, 76,1 % avaient un score IGA de 3 à l'inclusion (dermatite atopique modérée), 23,9 % avaient un score IGA de 4 à l'inclusion (dermatite atopique sévère) et 23,9 % avaient reçu un traitement systémique antérieur.

Les résultats d'efficacité à la semaine 16 chez les patients adolescents sont présentés dans le Tableau 5.

**Tableau 5. Résultats d'efficacité du lébrikizumab en monothérapie dans les études ADvocate 1 et ADvocate 2 et du lébrikizumab associé à un DC dans l'étude ADhere à la semaine 16 chez les patients adolescents**

| | ADvocate 1 | | ADvocate 2 | | ADhere | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Semaine 16 | | | | | |
| | Placebo<br><br>N = 18 | LEB 250 mg Q2S<br><br>N = 37 | Placebo<br><br>N = 17 | LEB 250 mg Q2S<br><br>N = 30 | Placebo + DC<br><br>N = 14 | LEB 250 mg Q2S + DC<br><br>N = 32 |
| **IGA 0/1, %[a]** | 22,2 | 48,6 | 5,9 | 44,1** | 28,6 | 57,3 |
| **EASI 75, %[a]** | 22,2 | 62,2** | 12,0 | 61,7** | 57,1 | 88,0* |
| **EASI 90, %[a]** | 16,7 | 45,9* | 6,1 | 34,3* | 28,6 | 55,1 |
| **NRS de prurit (amélioration ≥ 4 points), %[b]** | 22,8 | 54,3* | 0,3 | 42,1 | 13,8 | 45,8 |

[a] À la semaine 16, patients présentant un score IGA 0 /1 (« blanchi »/« presque blanchi ») avec une réduction ≥ 2 points par rapport à l'inclusion sur une échelle IGA 0 - 4 ou une réduction de 75 % ou 90 % du score EASI entre l'inclusion et la semaine 16, respectivement.
[b] Le pourcentage est calculé par rapport au nombre de patients présentant un score NRS de prurit à l'inclusion dans l'étude ≥ 4.
* p < 0,05 ; ** p < 0,01 par rapport au placebo.

Les patients adolescents traités par lébrikizumab et lébrikizumab + DC ont obtenu des améliorations cliniquement significatives de la sévérité de la maladie et ont maintenu une réponse jusqu'à la semaine 52. Des données supplémentaires issues de l'étude ADore à bras unique portant sur le lébrikizumab chez 206 adolescents confirment l'efficacité du lébrikizumab chez les patients adolescents jusqu'à 52 semaines de traitement.

Population pédiatrique

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

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après injection sous-cutanée de 250 mg de lébrikizumab, les concentrations sériques maximales étaient atteintes environ 7 à 8 jours après l'administration.

Après les doses de charge de 500 mg de la semaine 0 et de la semaine 2, les concentrations sériques à l'état d'équilibre ont été atteintes avec la première dose de 250 mg Q2S à la semaine 4.

D'après une analyse de pharmacocinétique (PK) de population, les concentrations minimales à l'état d'équilibre ($C_{min,éq}$) prévues après une administration sous-cutanée de lébrikizumab 250 mg Q2S et Q4S chez des patients atteints de dermatite atopique (médiane et 5e – 95e percentile) étaient respectivement de 87 (46-159) µg/mL et 36 (18-68) µg/mL.

La biodisponibilité absolue a été estimée à 86 % d'après une analyse de pharmacocinétique de population. L'emplacement du site d'injection n'avait pas d'influence significative sur l'absorption du lébrikizumab.

Distribution

D'après une analyse de pharmacocinétique de population, le volume de distribution total à l'état d'équilibre était de 5,14 l.

Biotransformation

Aucune étude spécifique du métabolisme n'a été menée car le lébrikizumab est une protéine. Il est attendu que le lébrikizumab se dégrade en petits peptides et en acides aminés individuels par des voies cataboliques de la même manière que les IgG endogènes.

Élimination

Dans l'analyse de pharmacocinétique de population, la clairance était de 0,154 l/jour et était indépendante de la dose. La demi-vie d'élimination moyenne était d'environ 24,5 jours.

Linéarité/non-linéarité

Le lébrikizumab a présenté une pharmacocinétique linéaire avec une augmentation de l'exposition proportionnelle à la dose sur un intervalle de doses allant de 37,5 à 500 mg administrées par injection sous-cutanée chez des patients atteints de DA ou chez des volontaires sains.

Populations particulières

*Sexe, âge et origine ethnique*

Le sexe, l'âge (de 12 à 93 ans) et l'origine ethnique n'ont pas eu d'effet significatif sur la pharmacocinétique du lébrikizumab.

*Insuffisance rénale ou hépatique*

Aucune étude spécifique de pharmacologie clinique n'a été menée pour évaluer l'effet d'une insuffisance rénale ou hépatique sur la pharmacocinétique du lébrikizumab. Le lébrikizumab, en tant qu'anticorps monoclonal, ne devrait pas faire l'objet d'une élimination rénale ou hépatique significative. Les analyses de pharmacocinétique de population montrent que les marqueurs de la fonction rénale ou hépatique n'impactent pas la pharmacocinétique du lébrikizumab.

*Poids corporel*

L'exposition au lébrikizumab était inférieure chez les patients ayant un poids corporel plus élevé, mais ce résultat n'a eu aucun impact significatif sur l'efficacité clinique.

*Population pédiatrique*

D'après l'analyse de pharmacocinétique de population, les adolescents âgés de 12 à 17 ans atteints de dermatite atopique présentaient des concentrations sériques minimales de lébrikizumab légèrement plus élevées que les adultes, ce qui était lié à leur distribution de poids corporel plus faible.

### 5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de toxicologie en administration répétée (incluant des critères d'évaluation de pharmacologie de sécurité) et de toxicologie des fonctions de reproduction et de développement, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Le potentiel mutagène du lébrikizumab n'a pas été évalué ; cependant, il n'est pas anticipé que les anticorps monoclonaux altèrent l'ADN ou les chromosomes.

Aucune étude de carcinogénicité n'a été menée avec le lébrikizumab. L'évaluation des preuves disponibles liées à l'inhibition de l'IL-13 et aux données de toxicologie animale avec le lébrikizumab ne suggère pas de potentiel carcinogène pour le lébrikizumab.

Aucun effet sur les paramètres de fertilité n'a été observé chez des singes sexuellement matures après un traitement de longue durée par lébrikizumab par voie intraveineuse (femelles) ou sous-cutanée (mâles). Le lébrikizumab n'a eu aucun effet sur le développement embryo-fœtal ou postnatal.

## 6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

### 6.1 Liste des excipients

Histidine
Acide acétique glacial (E260)
Saccharose
Polysorbate 20 (E432)
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

Ebglyss 250 mg, solution injectable en seringue préremplie

3 ans

Ebglyss 250 mg, solution injectable en stylo prérempli

2 ans

Une fois sorti du réfrigérateur, Ebglyss doit être utilisé dans les 7 jours (conservé à une température ne dépassant pas 30 °C) ou éliminé. Une fois conservé hors du réfrigérateur, le médicament ne doit pas être remis au réfrigérateur.

## 6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

Ne pas congeler.

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

## 6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Ebglyss 250 mg, solution injectable en seringue préremplie

2 mL de solution dans une seringue préremplie en verre transparent de type 1 de 2,25 mL avec une petite collerette ronde, munie d'une aiguille spéciale sertie en acier inoxydable à paroi mince de calibre 27 gauges 12,7 mm, fermée par un piston en élastomère de bromobutyle laminé avec un dispositif de protection de l'aiguille rigide et assemblée dans un dispositif de sécurité passive.

Conditionnements :
1 seringue préremplie
2 seringues préremplies
Conditionnement multiple contenant 3 seringues préremplies unidoses (3 boîtes de 1)
Conditionnement multiple contenant 4 seringues préremplies unidoses (2 boîtes de 2)
Conditionnement multiple contenant 5 seringues préremplies unidoses (5 boîtes de 1)
Conditionnement multiple contenant 6 seringues préremplies unidoses (3 boîtes de 2)

Ebglyss 250 mg, solution injectable en stylo prérempli

2 mL de solution dans une seringue préremplie en verre transparent de type 1 de 2,25 mL dans un stylo prérempli avec une collerette ronde extra-petite, munie d'une aiguille spéciale sertie en acier inoxydable à paroi mince de calibre 27 gauges 8 mm, fermée par un piston en élastomère de bromobutyle laminé avec un dispositif de protection de l'aiguille rigide.

Conditionnements :
1 stylo prérempli
2 stylos préremplis
Conditionnement multiple contenant 3 stylos préremplis unidoses (3 boîtes de 1)
Conditionnement multiple contenant 4 stylos préremplis unidoses (2 boîtes de 2)
Conditionnement multiple contenant 5 stylos préremplis unidoses (5 boîtes de 1)
Conditionnement multiple contenant 6 stylos préremplis unidoses (3 boîtes de 2)

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

## 6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Les instructions détaillées pour l'administration d'Ebglyss en seringue préremplie ou en stylo prérempli sont fournies à la fin de la notice.

La solution doit être limpide à opalescente, incolore à légèrement jaune ou légèrement brune et exempte de particules visibles. Si la solution est trouble, présente une modification de la couleur ou contient des particules visibles, elle ne doit pas être utilisée.

Après sa sortie du réfrigérateur, la seringue préremplie ou le stylo prérempli de 250 mg doit être laissé à température ambiante pendant 45 minutes avant l'injection d'Ebglyss.

La seringue préremplie ou le stylo prérempli ne doit pas être exposé à la chaleur ou à la lumière directe du soleil et ne doit pas être secoué.

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

EU/1/23/1765/001
EU/1/23/1765/002
EU/1/23/1765/003
EU/1/23/1765/004
EU/1/23/1765/005
EU/1/23/1765/006
EU/1/23/1765/007
EU/1/23/1765/008
EU/1/23/1765/009
EU/1/23/1765/010
EU/1/23/1765/011
EU/1/23/1765/012

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

Date de première autorisation : 16 novembre 2023

## 10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

02/2024

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