

**Raptiva® 100 mg/ml** poudre et solvant pour solution injectable. **COMPOSITION** : Chaque flacon contient une quantité extractible de 125 mg d'efalizumab. La reconstitution avec le solvant permet d'obtenir une solution dont la concentration est de 100 mg/ml d'efalizumab. L'efalizumab est un anticorps monoclonal humanisé recombinant produit sur lignée cellulaire CHO (Chinese Hamster Ovary) génétiquement modifiée. L'efalizumab est une immunoglobuline de type IgG1 kappa contenant des séquences humaines pour les régions constantes et des séquences murines pour les régions hypervariables des chaînes légères et lourdes. Excipients : 2,5 mg de polysorbate 20 ; 3,55 mg d'histidine ; 5,70 mg de chlorhydrate d'histidine monohydraté ; 102,7 mg de saccharose. **FORME PHARMACEUTIQUE** : Poudre (pastille blanche à blanc cassé) et solvant (liquide incolore limpide) pour solution injectable. Le pH de la solution reconstituée se situe entre 5,9 et 6,5. **DONNEES CLINIQUES - INDICATIONS THERAPEUTIQUES** : Traitement des patients adultes atteints de psoriasis en plaques, modéré à sévère chronique, qui n'ont pas répondu, sont intolérants ou présentent une contre-indication à d'autres traitements systémiques tels que la ciclosporine, le méthotrexate ou la PUVAthérapie (cf "Propriétés pharmacodynamiques – efficacité clinique"). **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION** : Le traitement par Raptiva® doit être mis en œuvre par un médecin spécialisé en dermatologie. Le traitement débute par une injection unique de 0,7 mg/kg de poids corporel, suivie d'injections hebdomadaires de 1 mg/kg de poids corporel (la dose maximale injectée en une seule fois ne doit pas dépasser 200 mg). Le volume à injecter doit être calculé de la façon suivante :

Dose	Volume à injecter pour 10 kg de poids corporel
Dose initiale (injection unique) : 0,7 mg/kg	0,07 ml
Doses suivantes : 1 mg/kg	0,1 ml

La durée du traitement est de 12 semaines. Celui-ci doit être poursuivi uniquement chez les patients répondeurs (état du patient bon ou amélioré selon l'évaluation du médecin – critère PGA). Pour les modalités d'arrêt de traitement, cf. "Mises en garde". Coût de traitement hebdomadaire : 271,79 €. Enfant et adolescent (< 18 ans) : L'utilisation de Raptiva® n'est pas recommandée chez l'enfant de moins de 18 ans en raison de données de sécurité et d'efficacité insuffisantes. Sujet âgé (≥ 65 ans) : La posologie et le schéma d'administration chez le sujet âgé doivent être identiques à ceux préconisés chez l'adulte (cf. "Mises en garde"). Insuffisant rénal ou hépatique : En l'absence d'études menées chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique, Raptiva® doit être utilisé avec précaution dans cette population de patients. Mode d'administration : Raptiva® s'administre par voie sous-cutanée. Les sites d'injection doivent être alternés. Pour les instructions d'utilisation, cf. "Précautions particulières d'élimination". Le médecin proposera aux patients de pratiquer eux-mêmes les injections de Raptiva®, après une formation aux techniques de reconstitution et d'injection. **CONTRE-INDICATIONS** : Hypersensibilité à l'efalizumab ou à l'un des excipients, antécédents d'affection maligne, tuberculose active ou autres infections graves, immunodéficience, patients présentant exclusivement ou de façon prédominante les formes suivantes de la maladie : psoriasis en gouttes, érythrodermique ou pustuleux. **MISES EN GARDE SPECIALES ET PRECAUTIONS D'EMPLOI** : Effets sur le système immunitaire : a) Infections : Raptiva® est un agent immunosuppresseur sélectif qui modifie la fonction lymphocytaire T et peut modifier les mécanismes de résistance aux infections. Il peut être responsable d'une augmentation des risques d'infection ou de formes plus graves d'infection, de type tuberculose, et de la réactivation d'infections latentes, chroniques. Les patients développant une infection au cours d'un traitement par Raptiva® doivent être surveillés et, selon la gravité de l'infection, le traitement par Raptiva® doit être arrêté. En cas d'antécédents d'infections cliniquement significatives et répétées, Raptiva® doit être utilisé avec précaution. b) Vaccinations : Peu de données sont disponibles sur les effets d'une vaccination. Chez les patients traités par Raptiva®, il peut être observé un taux d'anticorps résultant d'une primo-vaccination plus bas que chez les sujets non traités, mais la signification clinique en est inconnue. Les patients ne doivent recevoir ni vaccins vivants ni vaccins vivants atténués lors d'un traitement par Raptiva®. Le traitement par Raptiva® doit être interrompu 8 semaines avant la vaccination et peut être repris 2 semaines après la vaccination (cf. "Interactions"). c) Affections malignes et syndromes lymphoprolifératifs : On ignore à ce jour si Raptiva® est susceptible ou non d'augmenter le risque de développer des syndromes lymphoprolifératifs ou d'autres affections malignes chez les patients psoriasiques. Le traitement par Raptiva® doit être interrompu si le patient sous traitement développe une affection maligne (cf. "Contre-indications" et "Effets indésirables"). En l'absence d'études évaluant l'association de Raptiva® avec les médicaments immunosuppresseurs systémiques utilisés dans le psoriasis, de telles associations ne sont pas recommandées (cf. "Interactions"). Anémie hémolytique immunologique : Dans le cadre de la surveillance post-commercialisation, des cas isolés d'anémie hémolytique sévère ont été rapportés au cours de traitements par Raptiva®. Le traitement par Raptiva® doit alors être arrêté. Thrombocytopénie : Une thrombocytopénie peut survenir au cours d'un traitement par Raptiva® et être associée à des signes cliniques tels que : ecchymoses, hématomes ou saignements cutanéomuqueux spontanés. La survenue de ces manifestations nécessite un arrêt immédiat du traitement par efalizumab, un contrôle de la numération plaquettaire et l'instauration immédiate d'un traitement symptomatique approprié (cf. "Effets indésirables"). Une numération plaquettaire est recommandée à l'instauration du traitement, puis régulièrement pendant le traitement. Elle sera contrôlée de manière rapprochée en début de traitement (par exemple, tous les mois), puis de façon plus espacée lorsque le traitement est poursuivi (par exemple, tous

les 3 mois). **Polyradiculonévrite inflammatoire** : Des cas de polyradiculonévrite inflammatoire ont été rapportés chez des patients traités par Raptiva<sup>®</sup> depuis sa commercialisation (cf. "Effets indésirables"). Les patients ont guéri après l'arrêt du traitement par Raptiva<sup>®</sup>. Raptiva<sup>®</sup> devra donc être arrêté une fois confirmé le diagnostic de polyradiculonévrite inflammatoire. **Réactions d'hypersensibilité et réactions allergiques** : Comme pour tout produit recombinant, Raptiva<sup>®</sup> est potentiellement immunogénique. Par conséquent, en cas de réaction d'hypersensibilité ou de réaction allergique grave, le traitement par Raptiva<sup>®</sup> doit être arrêté immédiatement et un traitement approprié doit être mis en œuvre (cf. "Contre-indications" et "Effets indésirables"). **Arthrite** : Des cas d'arthrite ont été observés au cours du traitement ou après l'arrêt du traitement par Raptiva<sup>®</sup>. Il est recommandé d'arrêter le traitement par Raptiva<sup>®</sup> en cas de survenue d'une arthrite. **Psoriasis** : Au cours du traitement par Raptiva<sup>®</sup>, des cas d'aggravation du psoriasis, notamment des formes pustuleuses, érythrodermiques ou en gouttes, ont été observés (cf. "Effets indésirables"). Dans de tels cas, il est recommandé d'arrêter le traitement par Raptiva<sup>®</sup>. Un arrêt brutal du traitement peut entraîner une rechute ou une aggravation du psoriasis en plaques (par exemple : psoriasis érythrodermique et psoriasis pustuleux). **Arrêt du traitement** : La prise en charge des patients arrêtant leur traitement par Raptiva<sup>®</sup> implique une surveillance étroite. En cas de rechute ou d'aggravation de la maladie, le médecin traitant doit instaurer le traitement du psoriasis le plus approprié. Si une reprise du traitement par Raptiva<sup>®</sup> est indiquée, on suivra les mêmes recommandations que celles décrites à la rubrique "Posologie et mode d'administration". Dans le cas d'une reprise du traitement, une réponse à Raptiva<sup>®</sup> plus faible ou insuffisante par rapport aux périodes de traitement antérieures peut être observée. Le traitement doit être poursuivi uniquement chez les patients présentant une réponse adéquate au traitement. **Populations particulières** : Les données disponibles n'ont pas permis d'identifier de différences particulières en termes de sécurité et d'efficacité, que le patient traité soit âgé ( $\geq 65$  ans) ou jeune. Dans la mesure où l'incidence des infections est plus élevée dans la population âgée en général, la prudence s'impose lors du traitement chez ces patients. En l'absence d'études chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique, Raptiva<sup>®</sup> doit être utilisé avec précaution chez ces patients (cf. "Effets indésirables" pour les effets sur la fonction hépatique). **INTERACTIONS AVEC D'AUTRES MEDICAMENTS ET AUTRES FORMES D'INTERACTION** : Aucune étude d'interaction médicamenteuse n'a été conduite avec Raptiva<sup>®</sup>. Peu de données sont disponibles sur les effets d'une vaccination chez les patients recevant Raptiva<sup>®</sup>. Les réponses immunitaires, pendant et après traitement par Raptiva<sup>®</sup>, ont été étudiées chez 66 patients atteints d'une forme modérée de psoriasis en plaques au cours d'un essai. Chez les patients sous traitement, le phénomène d'immunisation consécutif au rappel d'anatoxine tétanique était préservé. Après 35 jours de traitement par Raptiva<sup>®</sup>, le pourcentage de patients traités par efalizumab, présentant des tests cutanés positifs à Candida, était significativement inférieur à celui du groupe placebo. La production d'anticorps en réaction à un nouvel antigène expérimental ( $\text{OX174}$ ) était réduite pendant le traitement par Raptiva<sup>®</sup>, mais a commencé à se normaliser 6 semaines après l'arrêt du traitement par Raptiva<sup>®</sup>. Il n'a pas été démontré d'induction de phénomène de tolérance. L'administration d'un vaccin anti-pneumococcique 6 semaines après l'arrêt du traitement par Raptiva<sup>®</sup> a montré des résultats normaux. Chez les patients traités par Raptiva<sup>®</sup>, il peut être observé un taux d'anticorps résultant d'une primo-vaccination plus bas que chez les sujets non traités, mais la signification clinique en est inconnue. Les patients ne doivent recevoir ni vaccins vivants ni vaccins vivants atténués lors d'un traitement par Raptiva<sup>®</sup> (cf. "Mises en garde"). Etant donné le mécanisme d'action de l'efalizumab, ses effets sur le système immunitaire peuvent être accentués par les immunosuppresseurs systémiques généralement utilisés dans le traitement du psoriasis (cf. "Mises en garde"). Raptiva<sup>®</sup> a été utilisé en association avec des dermocorticoïdes chez des patients psoriasiques, sans provoquer de réactions indésirables, ni montrer de bénéfice significatif du traitement combiné par rapport au traitement par efalizumab en monothérapie. **GROSSESSE ET ALLAITEMENT** : **Grossesse** : Il est établi que les immunoglobulines traversent généralement la barrière placentaire. Il n'existe pas de données appropriées concernant l'utilisation de l'efalizumab chez la femme enceinte. Des études chez l'animal montrent une altération de la fonction immunitaire chez la progéniture. Les femmes enceintes ne doivent pas être traitées par Raptiva<sup>®</sup>. Les femmes en âge de procréer doivent suivre une contraception appropriée pendant le traitement. **Allaitement** : Le passage de l'efalizumab dans le lait maternel n'a pas été étudié, mais les immunoglobulines sont généralement excrétées dans le lait maternel. De plus, il a été montré qu'un anticorps analogue de l'efalizumab était excrété dans le lait de souris. Les femmes ne doivent pas allaiter lors du traitement par Raptiva<sup>®</sup>. **CONDUITE ET UTILISATION DE MACHINES** : Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. D'après le mécanisme d'action pharmacologique de l'efalizumab, l'utilisation de Raptiva ne devrait pas influencer l'aptitude du patient à conduire un véhicule, ni à utiliser une machine. **EFFETS INDESIRABLES** : Les effets indésirables symptomatiques les plus fréquents, observés lors du traitement par Raptiva<sup>®</sup>, étaient des symptômes pseudo-grippaux aigus, dose-dépendants et d'intensité légère à modérée, tels que des maux de tête, une fièvre, des frissons, des nausées et des myalgies. Au cours d'importantes études cliniques contrôlées versus placebo, ces effets ont été observés chez approximativement 41 % des patients traités par Raptiva<sup>®</sup> et 24 % des patients traités par placebo sur une durée de traitement de 12 semaines. Après l'instauration du traitement et à partir de la troisième semaine d'injection, leur fréquence devenait comparable à celle observée dans le groupe placebo. Des anticorps anti-efalizumab ont été détectés chez seulement 6 % des

patients. Chez ce petit nombre de patients, aucune différence n'a été observée sur les plans pharmacocinétique et pharmacodynamique, de même qu'en termes d'événements indésirables cliniquement significatifs ou d'efficacité clinique. Les événements indésirables observés dans l'ensemble de la population des essais cliniques avec Raptiva® sont énumérés ci-dessous (termes préconisés) selon leur fréquence de survenue et la classification MedDRA par appareil/système. Au sein de chaque fréquence de groupe, les effets indésirables doivent être présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Classification par appareil/système	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)	Non connu
<b>Infections et infestations</b>						Méningite aseptique* Infections graves*
<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>	Hyper-leucocytose et hyper-lymphocytose		Thrombocytopenie			Anémie hémolytique immunologique*
<b>Affections du système immunitaire</b>		Réactions d'hyper-sensibilité				
<b>Affections du système nerveux</b>						Polyradiculonévrite inflammatoire*
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>						Pneumonie interstitielle*
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>		Psoriasis	Urticaire			Erythème polymorphe*
<b>Affections musculo-squelettiques et systémiques</b>		Arthralgie Arthrite/arthrite psoriasique (aggravation/poussée)				
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>	Symptômes pseudo-grippaux, incluant fièvre, maux de tête, frissons, nausées et myalgies	Douleurs dorsales Asthénie	Réactions au site d'injection			
<b>Investigations</b>		Elévation des phosphatases alcalines Elévation des ALAT				

\* Evénements identifiés après commercialisation.

Le profil de tolérance de la population cible, telle que définie à la rubrique "Indications thérapeutiques", est comparable à celui décrit ci-dessus de l'ensemble de la population traitée lors du développement clinique de Raptiva®. La fréquence des événements indésirables observés dans une cohorte de 158 patients atteints de psoriasis modéré à sévère, lors d'une utilisation au long cours de Raptiva® à la dose 1 mg/kg/semaine pendant 108 semaines, n'était pas significativement différente de celle rapportée lors d'une exposition de 12 semaines à Raptiva®. Au delà de 12 semaines, les données de tolérance concernant la population cible ne sont pas encore disponibles. Informations complémentaires : Hyperleucocytose et hyperlymphocytose : Au cours d'importantes études cliniques contrôlées versus placebo, 40 à 50 % des patients ont développé

une hyperlymphocytose asymptomatique et se prolongeant durant le traitement par Raptiva®. Les valeurs se situaient entre 2,5 et 3,5 fois la limite supérieure de la normale (LSN). Le nombre de lymphocytes s'est normalisé après arrêt du traitement. Une légère augmentation en valeur absolue des polynucléaires neutrophiles et éosinophiles a également été observée, mais chez une proportion plus faible de patients.

Thrombocytopénie : Les données de tolérance provenant de 3.291 patients traités par Raptiva® font état de 9 cas (0,3 %) de thrombocytopénie avec moins de 52.000 cellules par µl. Quatre de ces patients présentaient une thrombocytopénie symptomatique. Sur la base des résultats disponibles de numération plaquettaire, la diminution du nombre de plaquettes débutait entre la 8<sup>ème</sup> et la 12<sup>ème</sup> semaine après la première dose de Raptiva® chez 5 patients, mais elle se produisait plus tardivement chez les autres patients. Chez un patient, une thrombocytopénie est survenue 3 semaines après l'arrêt du traitement. Les nadirs de numération plaquettaire apparaissaient entre la 12<sup>ème</sup> et la 72<sup>ème</sup> semaine après la première dose de Raptiva® (cf. "Mises en garde").

Psoriasis : Durant les 12 premières semaines des études cliniques contrôlées versus placebo, le taux d'événements indésirables de type psoriasique était de 3,2 % chez les sujets traités par Raptiva® et de 1,4 % chez les patients traités par placebo. Sur 3.291 patients enregistrés dans la base de données de tolérance, 39 patients présentaient un psoriasis érythrodermique ou pustuleux (1,2 %). Celui-ci apparaissait, dans 17 cas, après l'arrêt du traitement par Raptiva®, et dans 22 cas, pendant le traitement. La majorité de ces cas (16/22) survenant en cours de traitement ont été observés chez des patients non-répondeurs. Les cas survenant après l'arrêt du traitement ont été observés à la fois chez les répondeurs et les non-répondeurs.

Arthrite/arthrite psoriasique : Dans les 12 premières semaines des études cliniques contrôlées versus placebo, une arthrite et une aggravation ou une poussée d'arthrite ont été observées chez 1,8 % des patients traités par Raptiva® et des patients traités par placebo. Dans ces études, l'incidence des autres types d'événements indésirables liés à l'arthrite était comparable pour les deux groupes, Raptiva® et placebo.

Symptômes pseudo-grippaux : Au cours d'importantes études cliniques contrôlées versus placebo, le pourcentage des patients ayant rapporté des symptômes pseudo-grippaux, tels que des maux de tête, des frissons, une fièvre, des nausées et des myalgies, était de 20 % supérieur à celui du groupe placebo. Ce pourcentage était plus important à la première injection ; il diminuait de plus de 50 % après la seconde injection, pour atteindre ensuite un pourcentage comparable à celui des patients traités par placebo. Les maux de tête ont été le symptôme pseudo-grippal le plus fréquent. Aucun de ces événements n'était grave et moins de 5 % d'entre eux ont été considérés comme sévères. Au total, moins de 1 % des patients ont arrêté le traitement en raison de symptômes pseudo-grippaux aigus.

Réactions d'hypersensibilité et réactions allergiques : Au cours d'importantes études cliniques contrôlées versus placebo, le pourcentage de patients présentant un événement indésirable évocateur d'une réaction d'hypersensibilité, comme une urticaire, une éruption cutanée ou des réactions allergiques, était légèrement plus élevé dans le groupe traité par Raptiva® (8 %) que dans le groupe placebo (7 %) (cf. "Mises en garde").

Élévation des phosphatases alcalines : Au cours d'importantes études cliniques contrôlées versus placebo, environ 4,5 % des patients ont présenté une élévation prolongée des phosphatases alcalines au décours du traitement par Raptiva®, contre 1 % des patients dans le groupe placebo. Les valeurs se situaient entre 1,5 et 3 fois la LSN et se sont normalisées après l'arrêt du traitement.

Élévation des transaminases (ALAT) : Environ 5,7 % des patients ont présenté une élévation des ALAT lors du traitement par Raptiva® contre 3,5 % dans le groupe placebo. Tous les cas étaient asymptomatiques et les valeurs supérieures à 2,5 fois la LSN n'étaient pas plus fréquentes dans le groupe traité par Raptiva® que dans le groupe placebo. Les valeurs se sont normalisées à l'arrêt du traitement.

Infections : D'autres traitements modifiant la fonction lymphocytaire T ont été associés à une majoration du risque d'infection grave. Au cours des études cliniques contrôlées versus placebo, le taux d'infection était de 27,3 % dans le groupe Raptiva® contre 24,0 % dans le groupe placebo. Dans l'étude IMP 24011, le taux d'infection de la population cible était de 25,7 % dans le groupe Raptiva® contre 22,3 % dans le groupe placebo. Au cours des études cliniques contrôlées et non contrôlées, l'incidence des hospitalisations pour infection était de 1,6 pour 100 patients-années dans le groupe Raptiva® contre 1,2 pour 100 patients-années dans le groupe placebo. Les infections graves les plus fréquentes étaient la pneumonie, la cellulite, des infections non précisées et la septicémie (cf. "Mises en garde").

Effets de classe : Néoplasies bénignes et malignes : Une majoration de la fréquence des affections malignes est associée aux traitements agissant sur le système immunitaire. Au cours des études cliniques contrôlées versus placebo, l'incidence des affections malignes (dont la majorité étaient des cancers de la peau non mélanomateux) dans le groupe Raptiva® était comparable à celle du groupe placebo. De plus, l'incidence de tumeurs spécifiques chez les patients traités par Raptiva® correspondait à celle observée dans les populations psoriasiques de référence. Parmi les patients ayant reçu Raptiva®, quelle que soit la dose, l'incidence des affections malignes de toute nature était de 1,7 pour 100 patients-années dans le groupe de patients traités par Raptiva® et de 1,6 pour 100 patients-années dans le groupe placebo. Les données concernant Raptiva® n'ont pas mis en évidence une majoration du risque d'affection maligne comparativement au risque attendu dans la population psoriasique (cf. "Mises en garde").

Polyradiculonévrite inflammatoire : Des cas isolés ont été observés depuis la commercialisation (cf. "Mises en garde").

**SURDOSAGE** : Une étude clinique a été conduite chez des sujets exposés à des doses plus élevées d'efalizumab (jusqu'à 10 mg/kg par voie intraveineuse). Au cours de cette étude, un sujet ayant reçu une dose de 3 mg/kg par voie intraveineuse a présenté une hypertension, des frissons et une fièvre le jour

de l'administration du produit, ce qui a nécessité une hospitalisation. Un autre sujet a présenté des vomissements sévères après l'administration d'une dose de 10 mg/kg d'efalizumab par voie intraveineuse, entraînant également une hospitalisation. L'évolution a été favorable sans séquelle dans les deux cas. Des doses hebdomadaires allant jusqu'à 4 mg/kg par voie sous-cutanée pendant 10 semaines ont été administrées sans effet toxique. Il n'existe pas d'antidote à Raptiva<sup>®</sup>, ni de traitement spécifique connu pour un surdosage avec Raptiva<sup>®</sup>, en dehors de l'arrêt du traitement et la surveillance des patients. En cas de surdosage, une surveillance médicale attentive du patient est recommandée, ainsi que la mise en œuvre immédiate d'un traitement symptomatique approprié.

**PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES - PROPRIETES PHARMACODYNAMIQUES :** Classe pharmacothérapeutique : agents immunosuppresseurs sélectifs, code ATC : L04AA21. Mécanisme d'action : L'efalizumab est un anticorps monoclonal humanisé recombinant qui se lie spécifiquement à la sous-unité CD11a du LFA-1 (antigène-1 associé à la fonction lymphocytaire), une protéine de surface des leucocytes. Par ce mécanisme, l'efalizumab inhibe la liaison de LFA-1 à ICAM-1, interférant ainsi avec l'adhésion des lymphocytes T aux autres types de cellules. En effet, LFA-1 est présent à la surface des lymphocytes T activés et ICAM-1 est surexprimé à la surface des cellules endothéliales et des kératinocytes dans les plaques de psoriasis. En inhibant la liaison de LFA-1 à ICAM, l'efalizumab peut atténuer les signes et les symptômes du psoriasis en inhibant plusieurs étapes de la cascade immunologique. Effets pharmacodynamiques : Au cours d'études où l'efalizumab était administré à une dose initiale de 0,7 mg/kg, suivie d'une dose hebdomadaire de 1 mg/kg pendant 11 semaines, il a été montré que l'efalizumab réduisait l'expression du CD11a sur les lymphocytes T circulants jusqu'à environ 15 - 30 % des valeurs initiales avant administration, et saturait les sites de liaison au CD11a en réduisant à moins de 5 % des valeurs initiales le nombre de sites disponibles. L'effet maximal était observé 24 à 48 h après la première dose et était maintenu entre les injections hebdomadaires. Dans les 5 à 8 semaines suivant la 12<sup>ème</sup> et dernière injection d'efalizumab administré à la dose de 1 mg/kg/semaine, le nombre de CD11a revenait à des valeurs comprises entre +25 % et -25 % des valeurs initiales. Un autre marqueur pharmacodynamique, compatible avec le mécanisme d'action de l'efalizumab, était l'augmentation du nombre des leucocytes circulants observée sous traitement par efalizumab. Celle-ci se manifestait dans les 24 h suivant la première dose, restait élevée avec l'administration hebdomadaire et se normalisait après l'arrêt du traitement. L'augmentation la plus marquée concernait le nombre de lymphocytes circulants. Au cours des essais cliniques, le nombre moyen de lymphocytes était environ le double de la valeur initiale chez les patients recevant 1 mg/kg/semaine de Raptiva<sup>®</sup>. Cette augmentation concernait les lymphocytes T CD4, T CD8, les lymphocytes B ainsi que les cellules tueuses (NK), bien que l'augmentation des cellules NK et des CD4 ait été moins marquée. Sous efalizumab à la dose de 1 mg/kg/semaine par voie sous-cutanée, le nombre de lymphocytes est revenu aux valeurs initiales ( $\pm 10\%$ ) dans les 8 semaines suivant la dernière administration. Efficacité clinique : L'efficacité de Raptiva<sup>®</sup> par rapport à d'autres traitements systémiques, chez les patients atteints de psoriasis modéré à sévère, n'a pas été évaluée par étude comparative directe. Les résultats disponibles indiquent une efficacité modeste de Raptiva<sup>®</sup> versus placebo (en termes de taux de réponse PASI-75) (voir tableau 2). Selon les données issues du développement clinique et en raison d'une expérience à long terme limitée, l'utilisation de Raptiva<sup>®</sup> est recommandée chez les patients définis à la rubrique "Indications thérapeutiques". L'échec à un traitement systémique antérieur est défini par une réponse insuffisante (PASI < 50 ou état du patient insuffisamment amélioré – critère PGA) ou par une aggravation de la maladie, chez les patients traités, aux doses recommandées, pendant une durée suffisante pour évaluer la réponse à au moins chacun des 3 principaux traitements systémiques disponibles. La tolérance et l'efficacité de Raptiva<sup>®</sup> chez les patients atteints de formes modérées à sévères de psoriasis en plaques ont été prouvées au cours de cinq études randomisées en double aveugle, contrôlées versus placebo à la dose recommandée (n=1.742). Aucune donnée comparant Raptiva<sup>®</sup> à d'autres traitements systémiques du psoriasis n'est disponible. L'étude la plus importante IMP 24011 (n=793) concernait des patients (n=526) dont l'historique de traitement anti-psoriasique montrait qu'ils n'étaient pas contrôlés par au moins deux traitements systémiques, ne pouvaient pas les tolérer ou chez lesquels ceux-ci étaient contre-indiqués. Le critère principal d'évaluation de toutes ces études était le pourcentage de patients ayant une amélioration au moins égale à 75 % de leur score Psoriasis Area Severity Index (réponse PASI-75) par rapport à l'état initial, mesuré une semaine après un traitement de 12 semaines. Les critères secondaires incluaient le pourcentage de patients ayant un score d'atteinte minimale ou de blanchissement complet selon le score Overall Lesion Severity (OLS), le pourcentage de patients avec une amélioration au moins égale à 50 % de leur score PASI (réponse PASI-50) par rapport à l'état initial après 12 semaines de traitement, le délai moyen d'amélioration du PASI dans le temps, l'amélioration de la qualité de vie selon le score Dermatology Life Quality Index (DLQI), l'évaluation des symptômes du psoriasis (PSA), les modifications de l'évaluation générale du médecin (PGA), les modifications de l'épaisseur des lésions selon le score PASI et les modifications de l'étendue des lésions. Au cours des 5 études, les patients randomisés pour recevoir Raptiva<sup>®</sup> ont présenté une réponse statistiquement supérieure à ceux du groupe placebo sur le critère principal d'évaluation. Ces résultats ont été confirmés chez les patients ne pouvant recevoir d'autres traitements systémiques (étude IMP 24011) (voir tableau 1 ci-dessous).

Tableau 1 Critère principal d'évaluation : Proportion de patients avec une réponse PASI-75 après 12 semaines de traitement			
		Efalizumab <sup>a</sup>	
Population de patients Etude IMP 24011	Placebo	1 mg/kg/semaine	Effet du traitement [intervalle de confiance à 95 %]
Tous patients	4 % (n=264)	31 % (n=529) <sup>b</sup>	27% [22 %, 32 %]
Patients non contrôlés par au moins 2 traitements systémiques ou présentant une contre-indication ou une intolérance à ces traitements*	3 % (n=184)	30 % (n=342) <sup>b</sup>	27 % [21 %, 32 %]

<sup>a</sup> les valeurs p comparent efalizumab au placebo en utilisant la régression logistique (score PASI initial, traitement antérieur du psoriasis et régions géographiques comme co-variables).  
<sup>b</sup> p<0,001.  
\* selon l'historique de traitement anti-psoriasique

Au cours des 5 études, les patients randomisés pour recevoir Raptiva<sup>®</sup> présentaient une réponse statistiquement supérieure à ceux du groupe placebo sur le critère principal d'évaluation (réponse PASI-75) (voir tableau 2) et sur tous les critères secondaires d'évaluation.

Tableau 2 Critère principal d'évaluation : Proportion de patients avec une réponse PASI-75 après 12 semaines de traitement			
		Efalizumab <sup>a</sup>	
Etude	Placebo	1 mg/kg/semaine	Effet du traitement [intervalle de confiance à 95 %]
ACD2390g*	4 % (n=187)	27 % (n=369) <sup>b</sup>	22% [16 %, 29 %]
ACD2058g	2 % (n=170)	39 % (n=162) <sup>b</sup>	37 % [28 %, 46 %]
ACD2059g*	5 % (n=122)	22 % (n=232) <sup>b</sup>	17 % [9 %, 27 %]
ACD2600g*	3 % (n=236)	24 % (n=450) <sup>b</sup>	21 % [15 %, 27 %]
IMP 24011*	4 % (n=264)	31 % (n=529) <sup>b</sup>	27 % [22 %, 32 %]

<sup>a</sup> IMP 24011 : les valeurs p comparent efalizumab au placebo en utilisant la régression logistique (score PASI initial, traitement antérieur du psoriasis et régions géographiques comme co-variables). Les valeurs p comparent chaque groupe efalizumab au groupe placebo en utilisant le test exact de Fischer dans chaque étude.  
<sup>b</sup> p<0,001.  
\* L'efalizumab utilisé dans l'étude est fabriqué par Genentech.

Le délai de rechute (perte de 50 % et plus du bénéfice obtenu en termes de PASI) a été évalué au cours de l'étude ACD2058g chez les patients considérés comme répondeurs (≥ 75 % d'amélioration de leur score PASI) après 12 semaines de traitement. Chez ces patients, la rechute survenait en moyenne entre le 59<sup>ème</sup> et le 74<sup>ème</sup> jour après la dernière injection.

Tableau 3 Population exposée au cours des études cliniques				
Durée du traitement effectif	24 semaines	48 semaines	96 semaines	108 semaines
Nombre de patients	1.053	221	171	158

Des données à long terme jusqu'à 108 semaines ont été obtenues au cours d'une étude ouverte menée chez 158 patients atteints de psoriasis modéré à sévère (ACD2243g) (voir tableau 3 ci-dessus). Environ 72 % des patients de la cohorte (122 sur 170) étaient des répondeurs PASI-75. Au cours du traitement d'entretien, le taux de répondeurs était de 42 % (122 patients sur 290) en considérant les patients sortis d'étude comme non-répondeurs. **PROPRIETES PHARMACOCINETIQUES** : Absorption : Après administration d'efalizumab par voie sous-cutanée, les pics de concentration sérique sont atteints après 1 à 2 jours. Une comparaison avec les données relatives à la voie intraveineuse a montré une biodisponibilité moyenne d'environ 50 % à la dose recommandée de 1 mg/kg/semaine par voie sous-cutanée. Distribution : L'état d'équilibre était atteint lors de la 4<sup>ème</sup> semaine. A la dose de 1 mg/kg/semaine (avec une dose initiale

de 0,7 mg/kg la 1<sup>ère</sup> semaine), la moyenne des valeurs en vallée des concentrations sériques de l'efalizumab étaient de 11,1 µg/ml ± 7,9. Les volumes de distribution du compartiment central après injection unique par voie intraveineuse étaient de 110 ml/kg pour une dose de 0,03 mg/kg et de 58 ml/kg pour une dose de 10 mg/kg. **Biotransformation** : Le métabolisme de l'efalizumab s'effectue par internalisation, puis dégradation intracellulaire, résultant soit de la liaison à la protéine de surface CD11a, soit d'endocytose. Les produits de dégradation attendus sont des petits peptides et des acides aminés libres qui sont éliminés par filtration glomérulaire. Les enzymes du cytochrome P450 et les mécanismes de conjugaison n'interviennent pas dans le métabolisme de l'efalizumab. **Élimination** : L'élimination de l'efalizumab est non linéaire et saturable (dose-dépendante). La clairance à l'équilibre est de 24 ml/kg/jour (comprise entre 5-76 ml/kg/jour) après une administration sous-cutanée de 1 mg/kg/semaine d'efalizumab. La demi-vie d'élimination est d'environ 5,5-10,5 jours après une administration sous-cutanée de 1 mg/kg/semaine d'efalizumab. Le plateau à l'équilibre (Steady-State) est atteint en 25 jours (entre 13-35 jours). La covariable qui affecte le plus significativement la clairance de l'efalizumab est le poids. **Non-linéarité** : L'efalizumab présente une pharmacocinétique non-linéaire dose-dépendante, qui peut s'expliquer par sa liaison spécifique saturable aux récepteurs de surface CD11a. Il est apparu que la clairance de l'efalizumab par le biais des récepteurs était saturée lorsque les concentrations sériques de l'efalizumab dépassaient 1 µg/ml. Selon une analyse pharmacocinétique de la population, il a été déterminé que le poids affectait la clairance de l'efalizumab. Les co-variables telles que le PASI initial, le nombre initial de lymphocytes ou l'âge affectaient très modérément la clairance, tandis que le sexe et l'origine ethnique n'avaient aucune influence. La pharmacocinétique de l'efalizumab chez les patients pédiatriques n'a pas été étudiée. Les effets d'une insuffisance rénale ou hépatique sur la pharmacocinétique de l'efalizumab n'ont pas été étudiés. Des anticorps anti-efalizumab ont été détectés chez seulement 6 % des patients évalués. Chez ce petit nombre de patients, aucune différence n'a été observée sur les paramètres pharmacodynamiques ou pharmacocinétiques. **DONNEES PHARMACEUTIQUES - LISTE DES EXCIPIENTS** : **Poudre pour solution injectable** : Polysorbate 20, histidine, chlorhydrate d'histidine monohydraté, saccharose. **Solvant** : Eau pour préparations injectables. **INCOMPATIBILITES** : En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments. **DUREE DE CONSERVATION** : 3 ans. Après reconstitution, une utilisation immédiate est recommandée. **PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION** : A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C), dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière. Ne pas congeler. Afin d'éviter toute contamination microbienne, le produit doit être utilisé immédiatement après ouverture et reconstitution. S'il n'est pas utilisé immédiatement, les délais et conditions de conservation après reconstitution sont de la responsabilité de l'utilisateur et ne devraient pas dépasser 24 heures, entre 2°C et 8°C, et uniquement si la reconstitution a été effectuée dans les conditions d'asepsie préconisées. La stabilité physico-chimique du produit reconstitué a été démontrée pendant 24 heures entre 2°C et 8°C. **PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION ET MANIPULATION** : Raptiva<sup>®</sup> est destiné à un usage unique. Un flacon de Raptiva<sup>®</sup> doit être reconstitué avec le solvant avant utilisation. La reconstitution du flacon à usage unique avec 1,3 ml de l'eau pour préparations injectables fournie produit une solution d'environ 1,5 ml permettant d'obtenir 100 mg/ml de Raptiva<sup>®</sup>. La dose maximum extractible est de 125 mg/1,25 ml de Raptiva<sup>®</sup>. La solution doit être reconstituée en moins de 5 minutes. La solution reconstituée est limpide à légèrement opalescente, incolore à jaune pâle, et ne doit pas être administrée si elle contient des particules ou si elle n'est pas limpide. Après reconstitution, une utilisation immédiate est recommandée (cf. "Précautions particulières de conservation"). Des instructions d'utilisation détaillées sont fournies dans la notice jointe au médicament. Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE** : Serono Europe Ltd., 56 Marsh Wall, Londres E14 9TP, Royaume-Uni. **N° ET DATE D'AMM** : EU/1/04/291/002 - 20 septembre 2004 (rév. 23.02.2007). **CONDITIONS DE REMBOURSEMENT ET DE PRESCRIPTION** : Poudre en flacon + 1,3 ml de solvant en seringue préremplie + aiguille pour la reconstitution + aiguille pour l'injection ; CIP N° 365 178-4 : boîte de 4 ; Prix : 1.087,16 €. Agréé Collectivités. Remboursement Séc. Soc. 65 %, après prescription sur une ordonnance de médicament d'exception, dans le respect des mentions de la Fiche d'Information Thérapeutique. **Liste I. Médicament soumis à prescription initiale hospitalière semestrielle. Prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en dermatologie ou en médecine interne.**

**Représentant local** : SERONO FRANCE S.A.

Filiale de Merck Serono S.A.

738, rue Yves Kermen, 92658 Boulogne Cdx

Tél : 01.47.61.13.13 - Fax : 01.47.61.00.01

Information médicale/Pharmacovigilance : Tél. (N° vert) : 0 800 888 024

www.serono.fr

RAP MLC-07-01 – février 2007

