

**RECOMMANDATION TEMPORAIRE D'UTILISATION**

**STELARA® 45 mg, solution injectable en flacon**

**STELARA® 90 mg, solution injectable en seringue  
préremplie**

**RESUME DE SYNTHESE FINAL**

**Période du 25/11/2015 au 16/10/2017**

**Janvier 2018**

## Introduction

L'ustekinumab, la substance active de STELARA<sup>®</sup> est un anticorps monoclonal IgG1 $\kappa$  anti interleukine (IL)-12/23 entièrement humain, produit par une lignée cellulaire murine de myélome en utilisant une technique d'acide désoxyribonucléique (ADN) recombinant.

STELARA<sup>®</sup> bénéficie d'une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) en Europe depuis janvier 2009, et est commercialisé en France depuis juillet 2009. Jusqu'en novembre 2016, ses indications étaient les suivantes : psoriasis en plaques, psoriasis en plaques de la population pédiatrique (adolescent) et rhumatisme psoriasique.

Le 20 novembre 2015, l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (ANSM), a accordé une Recommandation Temporaire d'Utilisation (RTU) afin d'encadrer la prescription de STELARA<sup>®</sup> dans le « *traitement de la maladie de Crohn active modérée à sévère chez les adultes en échec à l'infliximab, à l'adalimumab et au védoluzimab, ou qui sont intolérants, ou qui ont une contre-indication à ces traitements* » présumant un rapport bénéfice/risque favorable dans cette indication.

A noter qu'en date du 11 novembre 2016, la Commission Européenne a étendu le périmètre des indications de STELARA<sup>®</sup> dans le cadre de son AMM. STELARA<sup>®</sup> est désormais également indiqué en France dans *le traitement de la maladie de Crohn active modérée à sévère chez les patients adultes présentant une réponse insuffisante, une perte de réponse ou une intolérance à un traitement conventionnel ou par anti-TNF $\alpha$ , ou qui présentent une contre-indication médicale à ces traitements.*

Le protocole de la RTU a été amendé dans ce sens (version 2 du 27/06/2017) et la RTU a été maintenue afin de permettre la poursuite de la prescription de l'ustekinumab dans la Maladie de Crohn et de l'utilisation du flacon de 45 mg en solution injectable pour l'induction.

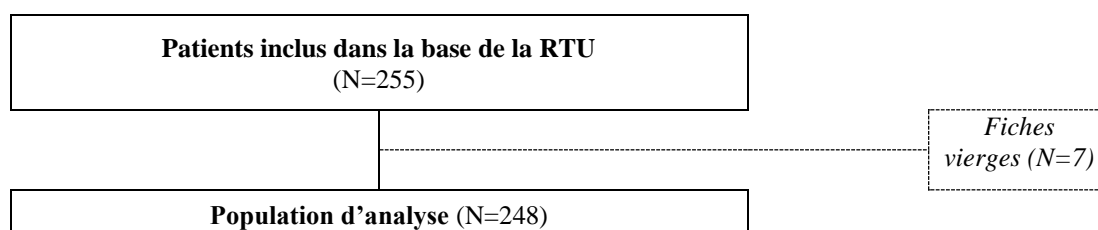
Cette RTU a débuté le 25 novembre 2015 et a été arrêtée le 16 octobre 2017. Le premier patient a été inclus dans cette RTU le 26 novembre 2015.

Ce résumé de synthèse final décrit les données recueillies dans le cadre du protocole de suivi sur la période comprise entre le 25/11/2015 et le 16/10/2017.

## Population d'analyse

Entre le 25/11/2015 et le 16/10/2017, 141 médecins ont demandé un accès au site sécurisé de la RTU, 66 (70%) ont créé au moins un patient dans ce cadre (avec ou sans visites complétées) et 97 (69%) ont inclus au moins un patient qui a été analysé dans ce cadre. Ces 97 médecins exerçaient dans 70 centres, répartis principalement en Ile-de-France (22%), en PACA (14%), dans les Hauts de France (13%) et en Auvergne-Rhône-Alpes (13%).

Parmi les 255 profils patients inclus dans la base de données, 248 patients ont été analysés, dont 213 (86%) ayant débuté un traitement avec STELARA<sup>®</sup> pour la maladie de Crohn dans le cadre de cette RTU.



STELARA® instauré avant le début de la RTU (N=19)	STELARA® instauré dans le cadre de la RTU (N=213)	Date d'instauration de STELARA® inconnue (N=16)
--	--	--

## Caractéristiques des patients et histoire de la maladie de Crohn à l'initiation de STELARA®

La majorité des patients étaient des femmes (60%). A l'instauration de STELARA®, l'âge moyen des patients était de 39±14 ans et leur poids était de 66±16 kg en moyenne.

L'ancienneté de leur maladie de Crohn était en moyenne de 12±7 ans (>15 ans chez 28% des patients analysés).

### TRAITEMENTS ANTERIEURS DE LA MALADIE DE CROHN

Avant l'instauration de STELARA® :

- les données étaient disponibles chez 214 patients (86%) dont 54% (n=115) avaient subi au moins une intervention chirurgicale pour leur maladie de Crohn (nombre médian d'interventions chirurgicales : 1, étendue : 0-12)
- 94% des patients (233/248) avaient déjà reçu au moins un traitement médicamenteux pour cette pathologie (nombre médian chez les patients traités : 4, étendue : 1-20).

Parmi ces 233 patients, 232 avaient reçu au moins un traitement biologique (médiane : 2, étendue : 0-7). 203 patients avec STELARA® instauré dans le cadre de la RTU avec au moins un traitement antérieur, avaient déjà reçu 2 ou 3 traitements biologiques dans respectivement 40% et 38% des cas.

Les traitements biologiques antérieurs des 232 patients étaient les suivants :

- infliximab ou adalimumab en 1<sup>ère</sup> ligne (58% et 40% respectivement des traitements de 1<sup>ère</sup> ligne) ;
- infliximab ou adalimumab en 2<sup>ème</sup> ligne également, mais dans des proportions inversées (34% et 54% respectivement des traitements de 2<sup>ème</sup> ligne reçus par 206 patients) ;
- vedolizumab (en 3<sup>ème</sup>, 4<sup>ème</sup>, ou 5<sup>ème</sup> ligne (dans respectivement 71%, 46% et 75% des cas). Le nombre de patients préalablement traités en 4<sup>ème</sup> ou 5<sup>ème</sup> ligne était cependant limité (24 et 8 patients) ;
- autres traitements biologiques antérieurs (10% des patients).

Seuls 2 patients avaient reçu 6 lignes antérieures de traitement et seul 1 patient avait reçu 1 ligne antérieure.

Les principales raisons d'arrêt des traitements biologiques antérieurs étaient un échec primaire ou secondaire (dans 27% et 49% des cas respectivement).

La majorité des 233 patients déjà traités pour la maladie de Crohn (67%) avaient reçu au moins un traitement antérieur non-biologique (médiane : 1, étendue : 0-15), à titre de corticoïdes (34%), 5-ASA (15%), immunosuppresseurs systémiques (61%), et/ou autres traitements non-biologiques (2%). Seuls 2 patients (1%) avaient préalablement reçu des traitements locaux pour leur maladie de Crohn.

## ACTIVITE DE LA MALADIE

A l'instauration de STELARA<sup>®</sup>, l'activité de la maladie a été évaluée par l'indice de Harvey Bradshaw (HBI) et le Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity (CDEIS) :

- l'HBI était évaluable (absence de donnée manquante pour son calcul) chez 146 patients (59%). Le score moyen était alors de 10.0±4.3 (avec des scores allant de 0 à 23 suivant les patients). Dans 65% des cas, les patients souffraient d'une maladie « modérée » (définie par l'indice de Harvey Bradshaw);
- le score endoscopique CDEIS a été fourni directement par les médecins ou a été calculé sur la base des données disponibles pour 36 patients (15%). Le score CDEIS moyen était alors de 14±8, avec des valeurs allant de 2 à 32 suivant les patients.

## DONNEES BIOLOGIQUES DISPONIBLES

A l'initiation de STELARA<sup>®</sup> :

- la majorité des patients (75%) avait un taux sérique de protéine C-réactive (CRP) disponible, mesuré dans un délai médian de 11 jours (étendue : -97 ; 400) avant le début du traitement. Le taux sérique moyen de la CRP était de 31±35 mg/L, variant de 1 à 200 mg/L suivant les patients ; il était d'au moins 30 mg/L chez 40% des patients ;
- seuls 25 patients (10%) avaient une valeur de calprotectine fécale disponible, testée un délai médian de 37 jours (étendue : 0 ; 365) avant le début du traitement. Parmi ces 25 patients, 22 avaient une valeur de calprotectine fécale supérieure à 200 µg/g (entre 212 et 2000 µg/g selon les patients).

## Initiation du traitement par STELARA<sup>®</sup>

Une réunion de concertation n'était plus requise avant l'instauration du traitement par STELARA<sup>®</sup> après le 27/06/2017. Cette réunion a cependant eu lieu dans 60% des cas au total (148 patients).

- **Patients pour lesquels STELARA<sup>®</sup> a été instauré avant la mise en place de la RTU (n=19)**

Tous ces 19 patients ont reçu un traitement d'induction. Parmi les 7 patients dont la posologie de STELARA<sup>®</sup> à l'induction était notée sur la fiche d'initiation, 6 patients avaient reçu des injections sous-cutanées à la dose de 90 mg.

Dix-huit (18) patients avaient déjà débuté leur traitement d'entretien lors de la mise en place de la RTU. Parmi les 6 patients dont la posologie de STELARA<sup>®</sup> en entretien était notée sur la fiche d'initiation, 4 patients recevaient 90 mg par voie sous-cutanée toutes les 8 semaines.

- **Patients pour lesquels STELARA<sup>®</sup> a été initié dans le cadre de la RTU (n=213)**

Parmi ces 213 patients, un traitement d'induction a été rapporté pour 200 d'entre eux (94%). Dans la majorité des cas, la dose injectée de STELARA<sup>®</sup> était de 390 mg (54%) ou 260 mg (33%), correspondant à une dose de 5.6±0.7 mg/kg en moyenne.

## Maladies et traitements concomitants lors de l'initiation de STELARA®

### • Maladies concomitantes

Lorsque l'information était disponible sur les fiches d'initiation du traitement (206 patients, 83%), la présence d'au moins une maladie concomitante a été rapportée chez moins de la moitié d'entre eux (48%).

Les classes de systèmes d'organes les plus touchées (au moins une pathologie concomitante rapportée chez plus de 5% des patients) étaient les affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif (38 patients, 15%) et les affections de la peau et des tissus sous-cutanés (21 patients, 9%). Indépendamment des classes de systèmes d'organes, les maladies concomitantes les plus souvent rapportées (>5% des patients) étaient la spondylarthrite ankylosante (19 patients, 8%) et le psoriasis (18 patients, 7%).

### • Traitements concomitants

Lorsque l'information était disponible sur les fiches d'initiation du traitement (169 patients, 68%), au moins un traitement concomitant a été rapporté chez 80% des patients (n=153).

Les classes pharmaco-thérapeutiques les plus fréquentes (ATC1; au moins un traitement concomitant rapporté chez plus de 5% des patients) des traitements concomitants étaient les suivantes : système digestif et métabolisme (85 patients, 34%), agents antinéoplasiques et immunomodulateurs (40 patients, 16%) et système nerveux (19 patients, 8%). Indépendamment des classes ATC, les traitements concomitants les plus fréquemment rapportés (>5% des patients) étaient les corticoïdes à action locale (66 patients, 27%) et les autres immunosuppresseurs (32 patients, 13%).

## Données de suivi

Entre le 25/11/2015 et le 16/10/2017, un nombre limité de fiches de suivi a été complété, avec peu de données rapportées sur ces fiches. Au moins une fiche de suivi a été complétée pour 32 des 213 patients avec initiation de STELARA® dans le cadre de la RTU (15%) et pour 5 des 19 patients avec initiation de STELARA® avant le début de la RTU.

	Suivi 1	Suivi 2	Suivi 3	Suivi 4	Suivi 5	Suivi 6	Suivi 7
<b>STELARA® instauré avant le début de la RTU</b> (N=19)	5	3	2	2	2	0	0
<b>STELARA® instauré dans le cadre de la RTU</b> (N=213)	32	12	5	4	2	0	1
<b>Date d'instauration de STELARA® inconnue</b> (N=16)	0	0	0	0	0	0	0

Visites de suivi demandées 8 semaines après le début du traitement, puis toutes les 8 ou 12 semaines

Compte tenu du nombre très limité de données de suivi disponibles chez les patients avec traitement initié avant le début de la RTU, seuls les résultats disponibles sur un nombre suffisant de patients avec initiation de STELARA® dans le cadre de la RTU sont rapportés ci-dessous.

- **Index de Harvey-Bradshaw**

Parmi les 16 patients chez lesquels l'activité de l'Index de Harvey-Bradshaw (rémission ; activité minimale ; activité modérée ; maladie sévère) était évaluable au moins une fois au cours du suivi, l'évolution de cette activité a pu être évaluée chez 13 patients au cours de cette période (l'Index de Harvey-Bradshaw initial n'était pas renseigné pour 3 de ces patients). Parmi ces 13 patients, une amélioration a été observée chez 9 patients et 8 patients étaient alors en rémission.

- **Taux sérique de CRP**

Parmi les 29 patients chez lesquels un taux sérique de CRP était disponible au cours du suivi, une évolution a pu être calculée chez 20 patients. Parmi ces 20 patients, au moins une amélioration (en classes :  $\leq 5$  mg/L ; ]5 , 30[ mg/L ;  $\geq 30$  mg/L) a été observée chez 12 patients, avec un taux de CRP alors  $< 30$  mg/L. A contrario, au moins une aggravation a été observée chez 2 patients, mais leur taux de CRP est alors restée  $< 30$  mg/L.

## Données de pharmacovigilance

Entre le 25/11/2015 et le 16/10/2017, cent soixante-treize (173) cas de pharmacovigilance ont été notifiés au laboratoire dans le cadre de l'utilisation du STELARA® dans la maladie de Crohn (dont trente-trois (33) cas graves et cent quarante (140) cas non graves).

Parmi ces cent-soixante-treize (173) cas :

- Cinquante-trois (53) cas, dont neuf (9) cas graves concernent des patients inclus dans le cadre de la RTU.
- Cent vingt (120) cas, dont vingt-quatre (24) cas graves ont été rapportés au laboratoire sans précision par rapport à l'inclusion dans le cadre de la RTU mais mentionnant un traitement par STELARA® pour la maladie de Crohn.

➤ **Données relatives aux patients inclus dans le cadre de la RTU**

Nombre total de cas (graves et non graves)	Nombre total de cas ayant au moins un événement indésirable grave	Nombre total de cas avec une issue fatale
53	9	0

Les évènements (n=123) rapportés dans ces cinquante-trois (53) cas sont présentés dans le Tableau 1.

**Tableau 1 : Nombre d'événements par SOC (Système Organe Classe) et PT (Preferred Term) chez les patients inclus dans le cadre de la RTU**

SOC	AE PT	Nombre d'événements (N=123)	Nombre d'événements graves (N=14)
<b>Lésions, intoxications et complications d'interventions</b> <i>Nombre de cas* (N=35)</i>		<b>63 (51.2 %)</b>	<b>2</b>
	Circonstance ou information susceptible de mener à une erreur médicamenteuse	3	0
	Médicament administré à un patient d'âge inapproprié	4	0

SOC	AE PT	Nombre total de cas* (N=53)	Nombre d'événements (N=123)	Nombre d'événements graves (N=14)
	Erreur de prescription médicamenteuse		2	0
	Exposition pendant la grossesse		2	0
	Schéma d'administration du médicament inapproprié		7	0
	Administration d'une dose incorrecte		3	0
	Erreur de voie d'administration médicamenteuse		1	0
	Réaction en relation avec la perfusion		2	0
	Erreur médicamenteuse		1	0
	Utilisation non conforme au document de référence		24	0
	Confusion sur l'étiquetage du produit		1	0
	Problème d'utilisation du produit		8	0
	Fracture rachidienne		1	1
	Lésion due à la pratique d'un sport		1	1
	Erreur de méthode d'utilisation du produit		3	0
	<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b> <i>Nombre de cas* (N=6)</i>		<b>14 (11.4 %)</b>	<b>1</b>
	Alopécie		1	0
	Eczéma		1	0
	Erythème		3	0
	Madarose		1	0
	Sueurs nocturnes		1	0
	Prurit		1	0
	Psoriasis pustuleux		1	1
	Rash		4	0
	Urticaire		1	0
	<b>Affections gastro-intestinales</b> <i>Nombre de cas* (N=9)</i>		<b>12 (9.8 %)</b>	<b>2</b>
	Douleur abdominale		6	0
	Diarrhée		2	0
	Selles fréquentes		1	0
	Douleur gastro-intestinale		1	0
	Oedème palatal		1	1
	Pancréatite aiguë		1	1
	<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b> <i>Nombre de cas* (N=10)</i>		<b>11 (8.9 %)</b>	<b>0</b>
	Évènement indésirable		1	0
	Asthénie		2	0
	Inefficacité médicamenteuse		3	0
	Fatigue		1	0
	Fièvre		3	0
	Réponse thérapeutique diminuée		1	0
	<b>Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif</b> <i>Nombre de cas* (N=4)</i>		<b>5 (4.1 %)</b>	<b>0</b>
	Arthralgie		4	0
	Myalgie		1	0
	<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b> <i>Nombre de cas* (N=4)</i>		<b>4 (3.2 %)</b>	<b>2</b>
	Dyspnée		1	0

SOC	AE PT	Nombre total de cas* (N=53)	Nombre d'événements (N=123)	Nombre d'événements graves (N=14)
	Douleur oropharyngée		1	0
	Œdème pharyngé		1	1
	Embolie pulmonaire		1	1
	<b>Infections et infestations</b> <i>Nombre de cas* (N=4)</i>		<b>4 (3.2 %)</b>	<b>3</b>
	Infection de l'oreille		1	0
	Discite intervertébrale		1	1
	Pharyngite		1	1
	Pneumonie		1	1
	<b>Affections du système nerveux</b> <i>Nombre de cas* (N=3)</i>		<b>3 (2.4 %)</b>	<b>1</b>
	Accident cérébrovasculaire		1	1
	Céphalée		1	0
	Migraine		1	0
	<b>Affections du système immunitaire</b> <i>Nombre de cas* (N=2)</i>		<b>2 (1.6 %)</b>	<b>0</b>
	Hypersensibilité		2	0
	<b>Affections cardiaques</b> <i>Nombre de cas* (N=1)</i>		<b>1 (0.8 %)</b>	<b>1</b>
	Angor de Prinzmetal		1	1
	<b>Investigations</b> <i>Nombre de cas* (N=1)</i>		<b>1 (0.8 %)</b>	<b>0</b>
	Poids diminué		1	0
	<b>Metabolism and Nutrition Disorders</b> <i>Nombre de cas* (N=1)</i>		<b>1 (0.8 %)</b>	<b>1</b>
	Mort cellulaire <sup>1</sup>		1	1
	<b>Affections gravidiques, puerpérales et périnatales</b> <i>Nombre de cas* (N=1)</i>		<b>1 (0.8 %)</b>	<b>1</b>
	Avortement spontané		1	1
	<b>Affections psychiatriques</b> <i>Nombre de cas* (N=1)</i>		<b>1 (0.8 %)</b>	<b>0</b>
	Dépression		1	0
	<b>Nombre total d'événements</b>		<b>123 (100 %)</b>	<b>14</b>

\* Un même cas peut contenir plusieurs événements inclus dans différents PT ou SOC

<sup>1</sup> L'événement de cytolysse (PT: Mort cellulaire) a été recodé en *cytolysse hépatique modérée* suite à la réception d'un suivi du cas après la date de clôture des données

La majorité des cent vingt-trois (123) événements est répartie de la façon suivante :

- 51.2 % des cas sont inclus dans la SOC *Lésions, intoxications et complications liées aux procédures*. Ces cas rapportent principalement des situations de hors bon usage concernant la dose, la fréquence d'administration, ou l'utilisation de STELARA<sup>®</sup> chez des patients mineurs (non conforme au protocole RTU), avec très peu de cas associés à des événements indésirables.
- 11.4 % des cas sont inclus dans la SOC *Affections de la peau et du tissu sous-cutané*.
- 9.8 % des cas sont inclus dans la SOC *Affections gastro-intestinales*.



- 8.9 % des cas sont inclus dans la SOC *Troubles généraux et anomalies au site d'administration*.

La majorité des quatorze (14) événements graves est répartie comme suit :

- 21.4 % des cas sont inclus dans la SOC *Infections et infestations*
- 14.3 % des cas sont inclus respectivement dans les SOC *Affections gastro-intestinale ; Lésions, intoxications et complications liées aux procédures* et la SOC *Affections, respiratoires, thoraciques et médiastinales*.

Parmi les neuf (9) cas graves, sept (7) rapportent des événements qui sont suivis spécifiquement dans le cadre du Plan de gestion des risques de STELARA<sup>®</sup>, avec deux (2) cas d'infection, deux (2) cas d'évènements cardiovasculaires, un (1) cas de réaction d'hypersensibilité, un (1) cas rapportant une infection et une réaction d'hypersensibilité et un (1) cas d'avortement spontané.

Les deux autres cas graves rapportent une pancréatite aigüe et une cytolyse hépatique modérée, les deux considérés comme non liés à STELARA<sup>®</sup>.

➤ **Données relatives aux patients traités par STELARA<sup>®</sup> pour la maladie de Crohn, sans précision par rapport à l'inclusion dans le cadre de la RTU**

Nombre total de cas (graves et non graves)	Nombre total de cas ayant au moins un événement indésirable grave	Nombre total de cas avec une issue fatale
120	24	0

Les événements (n=289) rapportés dans ces cent-vingt (120) cas sont présentés dans le Tableau 2.

**Tableau 2 : Nombre d'événements par SOC (Système Organe Classe) et PT (Preferred Term) chez les patients traités par STELARA<sup>®</sup> pour la maladie de Crohn.**

SOC	AE PT	Nombre total de cas* (N=120)	Nombre d'événements (N=289)	Nombre d'événements graves (N=50)
<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>			<b>3 (1.0 %)</b>	<b>1</b>
<i>Nombre de cas * (N=2)</i>				
	Anémie	1		
	Leucocytose	1	1	1
	Thrombocytose	1	0	0
<b>Affections cardiaques</b>			<b>1 (0.3 %)</b>	<b>1</b>
<i>Nombre de cas * (N=1)</i>				
	Arythmie	1	1	1
<b>Affections congénitales, familiales et génétiques</b>			<b>1 (0.3 %)</b>	<b>1</b>
<i>Nombre de cas * (N=1)</i>				
	Tétralogie de Fallot	1	1	1
<b>Affections oculaires</b>			<b>1 (0.3 %)</b>	<b>1</b>
<i>Nombre de cas * (N=1)</i>				
	Mydriase	1	1	1

SOC	AE PT	Nombre total de cas* (N=120)	Nombre d'événements (N=289)	Nombre d'événements graves (N=50)
<b>Affections gastro-intestinales</b> <i>Nombre de cas * (N=7)</i>			<b>10 (3.5 %)</b>	<b>8</b>
	Maladie de Crohn		6	4
	Diarrhée		2	2
	Dyspepsie		1	1
	Reflux gastro-oesophagien		1	1
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b> <i>Nombre de cas * (N=14)</i>			<b>18 (6.2 %)</b>	<b>6</b>
	Évènement indésirable		3	2
	Asthénie		2	2
	Inefficacité médicamenteuse		4	0
	Intolérance médicamenteuse		1	0
	Fatigue		1	0
	Malaise		2	2
	Réponse thérapeutique diminuée		2	0
	Réponse thérapeutique inattendue		2	0
	Échec de traitement		1	0
<b>Affections du système immunitaire</b> <i>Nombre de cas * (N=3)</i>			<b>3 (1.0 %)</b>	<b>1</b>
	Hypersensibilité		3	1
<b>Infections et infestations</b> <i>Nombre de cas * (N=10)</i>			<b>17 (5.9 %)</b>	<b>7</b>
	Abcès		1	0
	Bronchite		1	0
	Infection de l'oreille		1	0
	Folliculite		1	0
	Gastroentérite à Escherichia Coli		1	1
	Infection pulmonaire		1	1
	Rhinopharyngite		1	0
	Otite externe		1	0
	Pneumonie		1	1
	Pneumonie à pneumocoque		1	1
	Rhinite		1	1
	Sinusite		1	0
	Infection cutanée		1	1
	Infection à staphylocoque		1	1
	Infection des voies urinaires		2	0
	Abcès vulvaire		1	0
<b>Lésions, intoxications et complications d'interventions</b> <i>Nombre de cas * (N=101)</i>			<b>191 (66.1 %)</b>	<b>2</b>
	Médicament administré à un patient d'âge inapproprié		6	0
	Omission d'une prise médicamenteuse		1	0
	Médicament inefficace pour un usage non approuvé		3	0
	Erreur de prescription médicamenteuse		5	0
	Exposition pendant la grossesse		7	0
	Exposition foetale durant la grossesse		1	0
	Schéma d'administration du médicament inapproprié		9	0

SOC	AE PT	Nombre total de cas* (N=120)	Nombre d'événements (N=289)	Nombre d'événements graves (N=50)
	Administration d'une dose incorrecte		4	0
	Stockage du produit incorrect		1	1
	Erreur de voie d'administration médicamenteuse		3	0
	Utilisation non conforme au document de référence		94	0
	Utilisation du produit dans une indication non approuvée		19	1
	Problème d'utilisation du produit		37	0
	Sous-dosage		1	0
	<b>Investigations</b> <i>Nombre de cas * (N=4)</i>		<b>5 (1.7 %)</b>	<b>5</b>
	Anticorps cytoplasmique antineutrophile positif		2	2
	Test virus d'Epstein-Barr positif		1	1
	Enzyme hépatique anormale		1	1
	Enzyme hépatique augmentée		1	1
	<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b> <i>Nombre de cas * (N=1)</i>		<b>1 (0.3 %)</b>	<b>1</b>
	Déshydratation		1	1
	<b>Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif</b> <i>Nombre de cas * (N=4)</i>		<b>7 (2.4 %)</b>	<b>0</b>
	Arthralgie		2	0
	Raideur articulaire		1	0
	Tuméfaction articulaire		1	0
	Myalgie		1	0
	Rhumatisme psoriasique		1	0
	Tendinite		1	0
	<b>Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)</b> <i>Nombre de cas * (N=3)</i>		<b>3 (1.0 %)</b>	<b>3</b>
	Maladie de Hodgkin de stade III		1	1
	Mélanome malin in situ		1	1
	Adénocarcinome rectal		1	1
	<b>Affections du système nerveux</b> <i>Nombre de cas * (N=6)</i>		<b>9 (3.1 %)</b>	<b>8</b>
	Syndrome de Guillain-Barre		1	1
	Céphalée		2	2
	Perte de conscience		1	1
	Migraine		1	0
	Névrite optique		1	1
	Paresthésie		2	2
	Sclérose en plaques progressive primaire		1	1
	<b>Affections gravidiques, puerpérales et périnatales</b> <i>Nombre de cas * (N=1)</i>		<b>1 (0.3 %)</b>	<b>1</b>
	Avortement spontané		1	1
	<b>Problèmes de produit</b> <i>Nombre de cas * (N=3)</i>		<b>4 (1.4 %)</b>	<b>0</b>
	Mauvais fonctionnement du dispositif		2	0
	Fuite de produit		1	0
	Problème de seringue		1	0

SOC AE PT	Nombre total de cas* (N=120)	Nombre d'événements (N=289)	Nombre d'événements graves (N=50)
<b>Affections psychiatriques</b> <i>Nombre de cas * (N=2)</i>		<b>2 (0.7 %)</b>	<b>0</b>
Dépression		2	0
<b>Affections du rein et des voies urinaires</b> <i>Nombre de cas * (N=1)</i>		<b>1 (0.3 %)</b>	<b>1</b>
Glomérulonéphrite		1	1
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b> <i>Nombre de cas * (N=1)</i>		<b>1 (0.3 %)</b>	<b>1</b>
Pneumopathie à éosinophiles		1	1
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b> <i>Nombre de cas * (N=8)</i>		<b>9 (3.1 %)</b>	<b>1</b>
Alopécie		2	0
Eczéma		2	0
Psoriasis		4	1
Exfoliation cutanée		1	0
<b>Actes médicaux et chirurgicaux</b> <i>Nombre de cas * (N=1)</i>		<b>1 (0.3 %)</b>	<b>1</b>
Résection intestinale		1	1
<b>Nombre total d'événements</b>		<b>289 (100 %)</b>	<b>50</b>

\* Un même cas peut contenir plusieurs événements inclus dans différents PT ou SOC.

66.1 % des événements appartiennent à la SOC *Lésions, intoxications et complications liées aux procédures*. Ces cas rapportent principalement des situations de hors bon usage concernant la dose, la fréquence d'administration, l'utilisation de STELARA® chez des patients mineurs, des erreurs médicamenteuses ou risques d'erreurs, et des expositions pendant la grossesse.

Parmi les vingt-quatre (24) cas graves, douze (12) rapportent des événements qui sont suivis spécifiquement dans le cadre du Plan de gestion des risques de STELARA®, avec six (6) cas d'infection, trois (3) cas de tumeurs malignes, un (1) cas de réaction d'hypersensibilité, un (1) cas d'évènement cardiovasculaire et un (1) cas de malformation cardiaque congénitale.

## **Conclusion**

Compte tenu du recueil limité des données, l'efficacité de l'ustekinumab n'a pas pu être évaluée dans le cadre de la RTU.

L'ensemble des données analysées sur la période du rapport n'a pas mis en évidence de nouveau signal particulier de tolérance, notamment au regard des principaux risques importants de STELARA<sup>®</sup> (infection graves, tumeurs malignes et évènement cardiovasculaires majeurs).

Sur la période analysée, il n'y a pas eu de cas de décès, de réaction anaphylactique, de cas tuberculose active mentionnant STELARA<sup>®</sup> utilisé dans la maladie de Crohn.

A la vue de ces données, le profil de sécurité de STELARA<sup>®</sup> dans la maladie de Crohn, semble comparable à celui précédemment établi pour les indications autorisées dans le psoriasis et le rhumatisme psoriasique.