

**RECOMMANDATION TEMPORAIRE D'UTILISATION
(RTU)**

STELARA[®] 45 mg, solution injectable en flacon

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

**RESUME DU PREMIER RAPPORT PERIODIQUE DE
SYNTHESE**

Période du 25/11/2015 au 25/10/2016

Mars 2017

Introduction

L'ustekinumab, la substance active de STELARA[®] est un anticorps monoclonal IgG1κ 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[®] 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[®] 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 vedoluzimab, ou qui sont intolérants, ou qui ont une contre-indication à ces traitements* » présumant un rapport bénéfique/risque favorable dans cette indication.

Cette RTU a débuté le 25 novembre 2015. Le premier patient a été inclus le 26 novembre 2015.

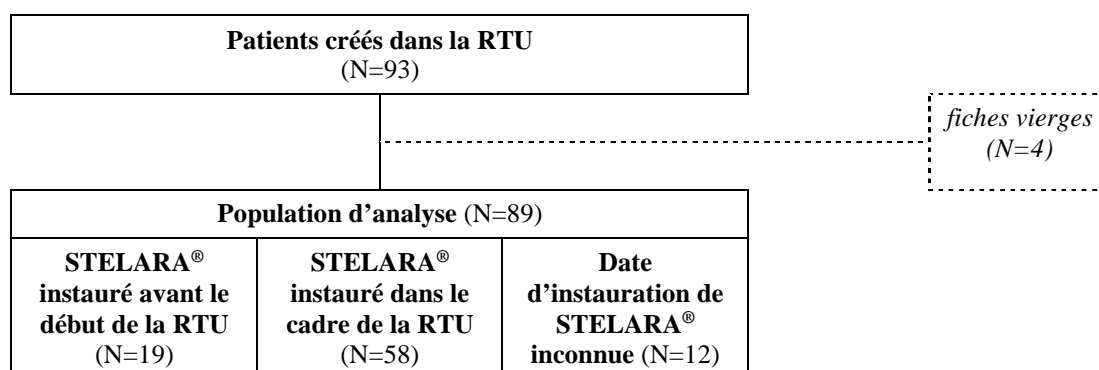
Ce résumé du premier rapport de synthèse décrit les données recueillies dans le cadre du protocole de suivi sur la période comprise entre le 25/11/2015 et le 25/10/2016.

A noter qu'en date du 11 novembre 2016, la Commission Européenne a étendu le périmètre des indications de STELARA dans le cadre de son AMM. STELARA 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-TNFα, ou qui présentent une contre-indication médicale à ces traitements.*

Population d'analyse entre le 25/11/2015 et le 25/10/2016

59 médecins ont demandé un accès au site sécurisé de la RTU et 37 (63%) ont inclus au moins un patient qui a été analysé dans ce cadre. Ces 37 médecins exerçaient dans 28 centres, répartis principalement en Ile-de-France (32%), dans le Grand-Est (14%) et en Auvergne-Rhône-Alpes (14%).

Parmi les 93 profils patients créés dans la RTU, 89 patients ont été analysés sur cette période, dont 58 (65%) ayant débuté un traitement avec STELARA[®] pour la maladie de Crohn dans le cadre de cette RTU.



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

La majorité des patients étaient des femmes (61%). A l'instauration de STELARA®, l'âge moyen des patients était de 39±13 ans et leur poids était de 64±16 kg en moyenne.

L'ancienneté de leur maladie de Crohn était en moyenne de 13±7 ans (>15 ans chez 36% des patients analysés).

TRAITEMENTS ANTERIEURS DE LA MALADIE DE CROHN

Avant l'instauration de STELARA® :

- quand les données étaient disponibles sur la fiche d'initiation complétée par les médecins (74 patients, 83%), 54% des patients (n=40) avaient subi au moins une intervention chirurgicale pour leur maladie de Crohn (nombre médian d'interventions chirurgicales : 1, étendue : 0-5)
- 91% des patients (81/89) avaient déjà reçu au moins un traitement médicamenteux pour cette pathologie (nombre médian chez les patients traités : 4, étendue : 1-11).
- 92,7% ayant débuté leur traitement par STELARA® dans le cadre de la RTU avaient reçu au moins deux traitements antérieurs biologiques.
- 54.5% des patients ayant débuté leur traitement par STELARA® dans le cadre de la RTU avaient reçu au moins trois traitements antérieurs biologiques

Les 81 patients ayant déjà été traités avaient tous reçu au moins un traitement biologique (médiane : 2, étendue : 1-7). Leurs traitements biologiques antérieurs étaient les suivants :

- infliximab (chez 88% des patients, 65% des traitements de 1^{ère} ligne) ;
- adalimumab (chez 90% des patients, 68% des traitements de 2^{ème} ligne) ;
- vedolizumab (chez 48% des patients, 71% des traitements de 3^{ème} ligne) ;
- et/ou d'autres traitements biologiques (chez 14% des patients).

Les principales raisons d'arrêt des traitements biologiques antérieurs étaient un échec primaire ou secondaire (dans 26% et 50% des cas respectivement).

La majorité des patients (84%) avaient reçu au moins un traitement antérieur non-biologique (médiane : 2, étendue : 0-6) : corticoïdes (52%), 5-ASA (20%), immunosuppresseurs systémiques (78%), et/ou autres traitements non-biologiques (4%).

ACTIVITE DE LA MALADIE

A l'instauration de STELARA[®], l'activité de la maladie a été évaluée par l'indice de Harvey Bradshaw (IHB) et le Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity (CDEIS) :

- l'IHB était évaluable (absence de donnée manquante pour son calcul) chez 48 patients (54%). Le score moyen était alors de 11.5 ± 4.7 (avec des scores allant de 4 à 23 suivant les patients). Dans 66% des cas, les patients souffraient d'une maladie « modérée » (définie par l'indice de Harvey Bradshaw);
- le score endoscopique CDEIS était directement noté par le clinicien sur la fiche d'initiation ou calculé sur la base des scores des paramètres disponibles pour 17 patients (19%). Le score CDEIS moyen était alors de 16 ± 9 , avec des valeurs allant de 5 à 32 suivant les patients.

DONNEES BIOLOGIQUES DISPONIBLES

A l'initiation de STELARA[®] :

- la majorité des patients (76%) avait un taux sérique de protéine C-réactive (CRP) disponible, mesuré dans un délai médian de 15 jours avant le début du traitement. Le taux sérique moyen de la CRP était de 43 ± 40 mg/L, variant de 1 à 200 mg/L suivant les patients ; elle était d'au moins 30 mg/L chez 57% des patients ;
- seuls 6 patients (7%) avaient une valeur de calprotectine fécale disponible, testée suivant les patients entre 7 et 172 jours avant le début du traitement. Ces 6 patients avaient une valeur de calprotectine fécale supérieure à 200 µg/g.

Initiation du traitement par STELARA[®]

Chez les patients ayant débuté le traitement par STELARA dans le cadre de la RTU, une réunion de concertation avait eu lieu dans 88% des cas.

- **Patients pour lesquels STELARA[®] a été instauré avant la mise en place de la RTU (n=19)**

Parmi les 7 patients dont la posologie de STELARA[®] 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 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[®] 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[®] a été initié dans le cadre de la RTU (n=58)**

Parmi ces 58 patients, un traitement d'induction a été rapporté pour 48 d'entre eux (83%). Dans la majorité des cas, conformément au protocole de la RTU, la dose injectée de STELARA[®] était de 260 mg (44%) ou 390 mg (46%), correspondant à une dose de 5.6 ± 0.8 mg/kg en moyenne.

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

- **Maladies concomitantes**

La présence d'au moins une maladie concomitante a été rapportée chez 50% des patients (N=72).

Les classes de systèmes d'organes les plus touchées (>5% des patients) étaient les affections musculosquelettiques et systémiques (13 patients, 15%), les affections de la peau et des tissus sous-cutanés (10 patients, 11%) et les affections gastro-intestinales (5 patients, 6%). Indépendamment des classes de systèmes d'organes, les maladies concomitantes les plus souvent rapportées (>5% des patients) étaient le psoriasis (9 patients, 10%) et la spondylarthrite ankylosante (6 patients, 7%).

- **Traitements concomitants**

La présence d'au moins un traitement concomitant a été rapportée chez 78% des patients (n=49).

Les classes pharmaco-thérapeutiques les plus fréquentes (ATC1; >5% des patients) des traitements concomitants étaient : système digestif et métabolisme (25 patients, 28%), agents antinéoplasiques et immunomodulateurs (20 patients, 23%) et système nerveux (7 patients, 8%). Indépendamment des classes ATC, les traitements concomitants les plus fréquemment rapportés (>5% des patients) étaient les corticoïdes à action locale (19 patients, 21%) et les autres immunosuppresseurs (18 patients, 20%).

Données de suivi

Entre le 25/11/2015 et le 25/10/2016, et malgré le courrier envoyé par Janssen en juillet 2016 rappelant l'engagement des médecins à suivre le protocole de suivi de la RTU, un nombre limité de fiches de suivi a été complété (16, 5 et 2 pour les 1^{ères}, 2^{èmes} et 3^{èmes} fiches de suivi, respectivement), avec peu de données rapportées sur ces fiches.

Données de pharmacovigilance

Entre le 25/11/2015 et le 25/10/2016, soixante-douze (72) cas de pharmacovigilance (treize (13) cas graves et cinquante-neuf (59) cas non graves) ont été notifiés au laboratoire pour lesquels STELARA® était indiqué dans la maladie de Crohn.

Sur le total des soixante-douze (72) cas, le laboratoire a identifié sept (7) cas^(a) concernant des patients inclus dans le cadre de la RTU

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

Les évènements rapportés dans ces sept (7) cas^(a) 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 de cas* (N=7)	Nombre d'événements	Nombre d'événements graves
Affections gastro-intestinales			1	1
	Oedème palatal		1	1
Troubles généraux et anomalies au site d'administration			1	0
	Effet indésirable		1	0
Infections et infestations			1	1
	Pharyngite		1	1
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures			8	0
	Circonstance ou information susceptible de mener à une erreur médicamenteuse		2	0
	Médicament administré à un patient d'âge inapproprié		2	0
	Exposition pendant la grossesse		1	0
	Utilisation non conforme au document de référence		2	0
	Confusion sur l'étiquetage du produit		1	0
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			1	1
	Oedème pharyngé		1	1
Nombre total d'événements			12	3

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

Parmi ces sept (7) cas, un (1) cas a été considéré comme grave et six cas (6) non graves :

- Le cas grave rapporte une réaction allergique de type pharyngite, avec œdème du pharynx et de la luette, survenue à deux reprises plusieurs jours après une première administration par voie intraveineuse et une seconde injection par voie sous-cutanée chez une patiente de 20 ans.

Parmi les six (6) cas non graves :

- Deux (2) cas rapportent un risque d'erreur médicamenteuse concernant la voie d'administration en lien avec le conditionnement des flacons de STELARA® 45 mg étiquetés voie sous-cutanée (cas reçus via l'unité erreur médicamenteuse de l'ANSM et par le laboratoire).
- Deux (2) autres cas mentionnent une utilisation chez des patients de moins de 18 ans. Aucun événement indésirable n'a été rapporté.
- Un (1) cas rapporte une utilisation au cours de la grossesse avec une issue favorable.
- Un (1) cas avec un effet indésirable non spécifié a été notifié par le médecin. Aucune information supplémentaire n'a pu être obtenue sur cet événement.

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

Sur la période du 25/11/2015 au 25/10/2016, soixante-cinq (65) cas ont été rapportés sans précision par rapport à l'inclusion dans le cadre de la RTU. Parmi eux, douze (12) cas^(b) ont été considérés comme graves par le laboratoire, trois (3) d'entre eux ont été reçus via les CRPV. Les événements graves rapportés dans ces douze (12) cas^(b) sont présentés dans le Tableau 2.

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

SOC	AE PT	Nombre de cas graves* (N=12)	Nombre d'événements graves
Affections hématologique et du système lymphatique			1
	Leucocytose		1
Affections congénitales, familiales et génétiques			1
	Tétralogie de Fallot		1
Affections oculaires			1
	Mydriase		1
Affections gastro-intestinales			1
	Diarrhée		1
Troubles généraux et anomalies au site d'administration			3
	Effet indésirable		1
	Asthénie		1
	Malaise		1
Affections du système immunitaire			1
	Hypersensibilité		1
Infections et infestations			6
	Infection pulmonaire		1
	Pneumonie		1
	Pneumonie à pneumocoque		1
	Rhinite		1
	Infection cutanée		1
	Infection staphylococcique		1
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures			2
	Stockage du produit incorrect		1
	Problème d'utilisation du produit		1
Investigations			2
	Test virus d'Epstein-Barr positif		1
	Enzyme hépatique anormale		1
Troubles du métabolisme et de la nutrition			1
	Déshydratation		1
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)			1
	Maladie de Hodgkin de stade III		1
Affections du système nerveux			3
	Céphalée		2
	Paresthésie		1
Affections de la peau et du tissu sous-cutané			1
	Psoriasis		1
Nombre total d'événements graves			24

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

Parmi ces 12 cas graves, les événements les plus fréquemment rapportés appartiennent à la SOC Infections et infestations.

Ci-dessous, une brève présentation des 12 cas graves :

- Un (1) cas de paresthésies récidivantes avec asthénie, mydriase et céphalées chez une patiente de 14 ans, ayant comme antécédent notamment la survenue d'une myélite. Les examens n'ont pas mis en évidence de neuropathie, ni de signes de myélite sous STELARA[®], qui a été poursuivi selon la même fréquence d'administration (une fois par mois).
- Un (1) cas de maladie de Hodgkin stade III chez une patiente de 28 ans (précédemment traitée par immunosuppresseur) avec EBV positif. STELARA[®] a été arrêté et la patiente traitée par chimiothérapie.
- Un (1) cas d'hypersensibilité chez une patiente avec un terrain atopique, qui a présenté le jour suivant la première injection de STELARA[®] 90 mg, un œdème du visage avec eczéma et gonflement des yeux.
- Cinq (5) cas d'infections :
 - Deux (2) cas issus de la littérature relatifs aux résultats de la cohorte du GETAID avec notamment une (1) infection sévère à pneumocoque (ayant entraîné l'arrêt du traitement) et un (1) cas d'infection à staphylocoque considéré comme grave.
 - Un (1) cas d'infections cutanées récurrentes chez une femme de 30 ans, qui ont été traitées par antibiothérapie.
 - Un (1) cas relatif à une patiente mineure, considérée comme immunodéprimée, qui a développé une infection pulmonaire sévère après la deuxième injection de STELARA[®] 90 mg. Une antibiothérapie a été mise en place et le traitement a été arrêté.
 - Un (1) cas concernant une patiente de 39 ans qui a présenté des céphalées intenses, puis une rhinorrhée purulente et une leucocytose après la première injection de STELARA[®] 45 mg en sous cutanée. Le traitement a été arrêté. L'évolution a été plutôt favorable pour les céphalées ; la rhinorrhée et la leucocytose ont été mentionnées en cours d'amélioration.
- Un (1) cas d'exposition pendant la grossesse, pendant laquelle STELARA[®] a été arrêté pour manque d'efficacité. A la naissance l'enfant présente une tétralogie de Fallot, malformation non liée au traitement selon le notificateur.
- Un (1) cas de malaise lié à une déshydratation avec diarrhées depuis plusieurs jours chez une patiente de 22 ans épileptique, sous STELARA[®] 90 mg.
- Un (1) cas faisant référence à une femme de 33 ans avec une SEP, précédemment traitée par antiTNF, qui après la première injection de 135 mg de STELARA[®] a présenté un bilan hépatique perturbé (évolution du bilan hépatique non connue).
- Un (1) dernier cas grave qui a été identifié comme un doublon du cas de la littérature décrit ci-dessus.

Concernant les cas non graves, la majorité d'entre eux rapporte une prescription ou une utilisation de STELARA[®] dans la maladie de Crohn en dehors des recommandations du protocole de la RTU. La plupart concerne des doses d'induction ou des fréquences d'administration différentes des recommandations du protocole.

La majorité des cas rapportés mentionne une phase d'entretien par voie sous-cutanée avec peu d'information sur la phase d'induction par voie intraveineuse.

Sur la période considérée, sept (7) patients âgés de moins de 18 ans ont été identifiés dont deux (2) inclus dans la RTU.

L'ensemble des données analysées sur la période du rapport n'a pas mis en évidence de nouveau signal particulier de tolérance.

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

CONCLUSIONS

Quatre-vingt-neuf (89) patients ont été inclus dans le cadre de la RTU depuis son octroi par l'ANSM le 20 novembre 2015, dont 58 patients ayant débuté leur traitement par STELARA® dans le cadre de la RTU.

La plupart des patients ayant débuté STELARA® dans le cadre de la RTU ont reçu une induction par voie intraveineuse (83,6%), avec une dose moyenne de 5.6 ± 0.8 mg/kg, en ligne avec le protocole.

Fin décembre 2016, 16 patients ont été suivis jusqu'à la première visite de suivi, 5 jusqu'à la deuxième visite de suivi et 2 jusqu'à la troisième visite de suivi. La plus longue période de suivi est de 3 ans, mais elle ne concerne qu'un seul patient. La médiane de suivi est de 4 mois.

Aucune donnée d'efficacité n'est exploitable.

Parmi les 13 cas graves rapportés sur la période, 9 cas rapportent des événements qui sont suivis spécifiquement dans le cadre du plan de gestion des risques de STELARA®, à savoir 5 cas d'infections, 1 cas d'hypersensibilité, 1 cas rapportant une infection et une hypersensibilité, 1 cas de lymphome de Hodgkin, et 1 cas de malformation cardiaque congénitale considérée comme non liée à STELARA®.

Par ailleurs, le 11 novembre 2016, la Commission Européenne a étendu le périmètre des indications de STELARA® dans le cadre de son AMM pour inclure l'indication suivante :

Traitement de 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 α , ou qui présentent une contre-indication médicale à ces traitements.

indiquant que le rapport bénéfice/risque dans cette indication est considéré comme positif.