

mars 2010

## Plan de gestion de risque de la spécialité pharmaceutique Stelara® – Laboratoire Janssen-Cilag

### Dénomination

STELARA® 45 mg solution injectable

### Substance active

Ustekinumab

### Statut d'enregistrement

**Procédure centralisée** (Rapporteur/Co-rapporteur : Royaume-Uni/Irlande)

**AMM** : 16 janvier 2009

**Date de Commercialisation en France** : 12 mars 2010

### Indications, posologie, modalités d'administration

Stelara® est indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'adulte qui n'a pas répondu, ou qui présente une contre-indication, ou qui est intolérant aux autres traitements systémiques dont la ciclosporine, le méthotrexate ou la puvathérapie.

L'ustekinumab est un anticorps monoclonal IgG1k entièrement humain qui se lie avec une forte affinité et spécificité à la sous-unité protéique p40 des cytokines humaines IL-12 et IL-23 (impliquées dans les maladies à médiation immunitaire telles que le psoriasis).

L'utilisation de Stelara® est sous la responsabilité et la surveillance de médecins qualifiés en matière de diagnostic et de traitement du psoriasis. La prescription et le renouvellement sont réservés aux dermatologues hospitaliers et spécialistes en médecine interne.

Un bilan pré-thérapeutique (incluant le dépistage tuberculeux) doit être effectué conformément aux recommandations en vigueur.

La posologie recommandée de Stelara® est une dose initiale de 45 mg administrée en sous-cutanée, suivie d'une dose de 45 mg 4 semaines plus tard, puis ensuite toutes les 12 semaines. La dose peut être de 90 mg pour les patients de plus de 100 kg. L'arrêt du traitement par Stelara® doit être envisagé chez les patients ne présentant pas de réponse après 28 semaines de traitement.

### Profil de sécurité d'emploi

Le profil de sécurité a principalement été établi sur la base de 3 études incluant 2 266 patients dont 1 970 patients traités par ustekinumab pendant au moins 6 mois, 1 285 pendant au moins 1 an et 373 pendant au moins 18 mois.

Les risques potentiels associés à l'utilisation de Stelara® sont les suivants:

**Infections** : L'ustekinumab peut potentiellement augmenter le risque d'infections et réactiver des infections latentes. Lors des études cliniques, de graves infections bactériennes, fongiques et virales ont été observées chez des patients recevant Stelara®, incluant des cellulites, diverticulites, ostéomyélites, infections virales, gastroentérites, pneumonies et infections des voies urinaires. Le taux d'infections a été similaire entre le groupe de patients traités par l'ustekinumab et celui recevant le placebo.

**Stelara® ne doit pas être donné à des patients présentant une infection évolutive sévère et notamment une tuberculose active.**

Des précautions doivent être prises chez les patients présentant une infection chronique ou ayant des antécédents d'infections récurrentes.

Avant toute vaccination par un traitement vivant viral ou bactérien (tel que Bacille de Calmette-Guérin – BCG), le traitement par Stelara® doit être arrêté au moins 15 semaines avant et peut-être repris au minimum 2 semaines après la vaccination.

Les patients doivent être étroitement surveillés et informés de la nécessité de consulter un médecin en cas de survenue de signes ou symptômes évocateurs d'une infection.

**Tumeurs malignes** : Les immunosuppresseurs comme l'ustekinumab sont susceptibles d'augmenter le risque de cancer. Certains patients qui ont reçu Stelara® dans des études cliniques ont développé des tumeurs malignes

cutanées et non-cutanées (cancers du sein, du colon, de la tête et du cou, du rein, de la prostate et de la thyroïde). Le taux de survenue de ces tumeurs malignes non cutanées est comparable à celui attendu dans la population générale.

Il n'existe pas de données chez les patients traités par Stelara® alors qu'ils présentaient une tumeur maligne préexistante ou qui aurait développé une tumeur maligne en cours de traitement. En conséquence, des précautions doivent être prises lorsqu'on envisage un traitement chez ces patients.

**Réactions d'hypersensibilité** : Dans les études cliniques de l'ustekinumab, des éruptions cutanées et des urticaires ont été observés chez < 2 % des patients.

**Événements cardiovasculaires** : Les événements cardiovasculaires sont connus pour être associés au psoriasis. Ils doivent être inclus dans la surveillance régulière des patients sous Stelara®.

**Dépression** : Les patients atteints de psoriasis présentent un taux de dépression plus important que la population générale. Des cas de dépression ont été rapportés plus fréquemment sous Stelara® que sous placebo. Ces symptômes doivent faire l'objet d'une surveillance lors du suivi du traitement.

**Utilisation pendant la grossesse** : Les données concernant l'utilisation de l'ustekinumab chez les femmes enceintes sont limitées. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas montré d'effets délétères directs ou indirects sur la gestation, le développement embryonnaire/fœtal, l'accouchement ou le développement post-natal.

Par mesure de précaution, il est préférable de ne pas utiliser Stelara® pendant la grossesse.

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode contraceptive efficace pendant le traitement et pendant les 15 semaines qui suivent l'arrêt du traitement.

En raison de l'insuffisance de données, Stelara® ne doit pas être utilisé chez les sujets de moins de 18 ans. De plus, des précautions doivent être prises avant l'utilisation concomitante d'autres immunosuppresseurs avec Stelara® ou lors du relais après d'autres immunosuppresseurs biologiques.

### Mesures mises en place dans le cadre du plan de gestion de risque (PGR)

#### Le PGR européen, en complément de la pharmacovigilance classique, comprend :

Des mesures d'évaluation des risques :

1/ la mise en place de nouveaux essais cliniques :

- Un essai de phase III qui vise à évaluer l'efficacité et la tolérance de l'ustekinumab chez 150 adolescents (de 12 à 18 ans) pendant 5 ans.
- Un essai permettant l'évaluation de la réponse vaccinale chez des patients exposés à l'ustekinumab.

2/ la mise en place d'études de sécurité d'emploi:

- Une étude d'extension de deux essais de phase 3, incluant environ 2000 patients suivis pendant 5 ans.
- Une étude d'évaluation de la tolérance à long-terme sur les bases de données suédoises (*Swedish Database Initiative*) où 1000 patients exposés à l'ustekinumab seront suivis pendant 5 ans.

3/ l'intégration à plusieurs registres de patients psoriasiques existants:

- Registre des grossesses finnois, danois et suédois.
- Registre PSOLAR (US) - 12000 patients atteints de psoriasis et traités par agents biologiques ou autres traitements conventionnels systémiques, dont 4000 traités par ustekinumab.

4/ la participation à l'étude observationnelle française visant à évaluer la sécurité d'emploi et l'efficacité à long-terme des biothérapies dans le psoriasis, en conditions réelles d'utilisation.

Des outils de minimisation du risque, validés par l'Afssaps, comprenant :

- La mise à disposition des professionnels de santé de documents d'information axés notamment sur le risque d'infections et de tumeurs malignes ;
- Un kit d'information patient incluant notamment une carte de surveillance et un manuel d'apprentissage à l'auto-administration.

#### Dans le prolongement du PGR européen, l'Afssaps a mis en place un suivi national de Pharmacovigilance.

L'Afssaps rappelle que tout effet indésirable grave ou inattendu susceptible d'être lié à l'utilisation de Stelara doit être déclaré par les professionnels de santé au CRPV de rattachement géographique (coordonnées disponibles sur le site Internet de l'Afssaps [www.afssaps.fr](http://www.afssaps.fr) ou dans le Dictionnaire Vidal).

Lien avec le RCP :

<http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/stelara/emea-combined-h958fr.pdf>

Lien avec l'EPAR (European Public Assessment Report) :

<http://www.ema.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/Stelara/Stelara.htm>

Ont participé à la rédaction de cette fiche :  
S Bekkai, BH Pham, S Miranda, A de Verdelhan (Afssaps) Dr Lebrun-Vignes (GH Pitié-Salpêtrière)