

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

15 octobre 2014

**STELARA 45 mg, solution injectable**

B/1 flacon de 0,5 ml (CIP : 34009 392 586 2 1)

**STELARA 45 mg, solution injectable en seringue préremplie**

B/1 (CIP : 34009 374 848 9 3)

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

B/1 (CIP : 34009 374 849 5 4)

Laboratoire JANSSEN-CILAG

DCI	ustekinumab
Code ATC (2013)	L04AC05 (immunosuppresseur, inhibiteur d'interleukines)
Motif de l'examen	<b>Extension d'indication</b>
Listes concernées	<b>Sécurité Sociale</b> (CSS L.162-17) <b>Collectivités</b> (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« <b>STELARA, seul ou en association avec le méthotrexate (MTX), est indiqué dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif chez l'adulte lorsque la réponse à un précédent traitement de fond antirhumatismal non-biologique (DMARD) a été inadéquate.</b> »

SMR	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- d'un rapport efficacité/effets indésirables moyen,</li> <li>- d'une démonstration sur la destruction articulaire chez les patients naïfs d'anti-TNF<math>\alpha</math> sur un critère de jugement secondaire,</li> <li>- de l'absence de démonstration de son efficacité sur la destruction articulaire en cas d'échec d'un ou plusieurs anti-TNF<math>\alpha</math>,</li> <li>- de l'existence d'alternatives ayant démontré une efficacité sur la destruction articulaire et</li> <li>- de l'absence de données comparatives permettant de situer la place de STELARA dans la stratégie thérapeutique par rapport aux anti-TNF<math>\alpha</math>,</li> </ul> <p>la Commission considère que le service médical rendu par STELARA est modéré dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif chez l'adulte lorsque la réponse à un précédent traitement de fond antirhumatismal non-biologique (DMARD) a été inadéquate.</p>
ASMR	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- de l'absence de données comparant STELARA aux anti-TNF<math>\alpha</math>,</li> <li>- d'une démonstration sur la destruction articulaire chez les patients naïfs d'anti-TNF<math>\alpha</math> sur un critère de jugement secondaire,</li> <li>- de l'absence de démonstration de son efficacité sur la destruction articulaire en cas d'échec d'un ou plusieurs anti-TNF<math>\alpha</math> et</li> <li>- de l'existence d'alternatives ayant démontré une efficacité sur la destruction articulaire,</li> </ul> <p>STELARA, seul ou en association au méthotrexate, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) par rapport aux anti-TNF-<math>\alpha</math> dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif chez l'adulte lorsque la réponse à un précédent traitement de fond antirhumatismal non-biologique (DMARD) a été inadéquate.</p>
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>STELARA a démontré son efficacité <i>versus</i> placebo en seconde intention, seul ou en association avec le méthotrexate, dans les formes actives de rhumatisme psoriasique, réfractaires aux traitements de fond conventionnels incluant le méthotrexate.</p> <p>Toutefois, en l'absence de données comparant STELARA aux anti-TNF<math>\alpha</math> et de démonstration de son efficacité sur la destruction articulaire en cas d'échec d'un ou plusieurs anti-TNF<math>\alpha</math>, la place de STELARA par rapport aux anti-TNF<math>\alpha</math> dans la prise en charge du rhumatisme psoriasique ne peut être précisée.</p>

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure centralisée)	Dates initiales : 16/01/2009 (STELARA 45 mg en flacon) et 11/03/2010 (STELARA 45 mg et 90 mg en seringue préremplie), Rectificatif du 19/09/2013 : extension d'indication au rhumatisme psoriasique
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I  Médicament à prescription initiale hospitalière annuelle Prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en dermatologie, médecine interne et en rhumatologie  Médicament d'exception

Classification ATC	2013	
	L	Antinéoplasiques et immunomodulateurs
	L04	Immunosuppresseurs
	L04A	Immunosuppresseurs
	L04AC	Inhibiteurs d'interleukines
	L04AC05	ustekinumab

## 02 CONTEXTE

STELARA (ustekinumab) est un inhibiteur des interleukines IL-12 et IL-23 inscrit sur la liste des spécialités remboursables en ville et pris en charge à l'hôpital depuis mars 2010 dans le traitement du psoriasis.

La présente évaluation a pour objet l'examen d'une demande d'extension de sa prise en charge dans le rhumatisme psoriasique (AMM obtenue en septembre 2013).

## 03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

### « Psoriasis en plaques

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 (MTX) ou la puvathérapie (psoralène et UVA).

### Rhumatisme psoriasique (RP)

**STELARA, seul ou en association avec le méthotrexate (MTX), est indiqué dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif chez l'adulte lorsque la réponse à un précédent traitement de fond antirhumatismal non-biologique (DMARD) a été inadéquate. »**

## 04 POSOLOGIE

---

### « Psoriasis en plaques

La posologie recommandée de STELARA est d'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. L'arrêt du traitement doit être envisagé chez les patients ne présentant pas de réponse après 28 semaines de traitement.

### *Patients de poids > 100 kg*

Pour les patients ayant un poids > 100 kg la dose initiale est de 90 mg administrée en sous-cutanée, suivie d'une dose de 90 mg 4 semaines plus tard, puis ensuite toutes les 12 semaines. Chez ces patients, l'efficacité de la dose de 45 mg a également été démontrée. Cependant, la dose de 90 mg a montré une meilleure efficacité (voir rubrique 5.1, Tableau 2).

### Rhumatisme psoriasique (RP)

La posologie recommandée de STELARA est d'une dose initiale de 45 mg administrée par voie sous-cutanée, suivie d'une dose de 45 mg 4 semaines plus tard, puis ensuite toutes les 12 semaines. Il est possible d'utiliser 90 mg chez les patients ayant un poids > 100 kg. L'arrêt du traitement doit être envisagé chez les patients ne présentant pas de réponse après 28 semaines de traitement.

### *Sujets âgés (≥ 65 ans)*

Il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie chez les sujets âgés (voir rubrique 4.4).

### *Insuffisance rénale et hépatique*

STELARA n'a pas été étudié chez ces populations de patients. Aucune recommandation de dose ne peut être faite.

### *Population pédiatrique*

La tolérance et l'efficacité de STELARA chez les enfants de moins de 18 ans, n'ont pas été évaluées. Aucune donnée n'est disponible. »

## 05 BESOIN THERAPEUTIQUE

---

La prise en charge du rhumatisme psoriasique (RP) est celle de tous les rhumatismes inflammatoires chroniques : elle associe un traitement symptomatique (AINS avec ou sans antalgiques) à un traitement de fond.

Des recommandations Françaises relatives à la prise en charge du RP ont été élaborées par la Société Française de Rhumatologie (SFR) et publiées en 2007<sup>1</sup> puis actualisées en 2013<sup>2</sup>.

Selon ces recommandations, l'objectif de la prise en charge doit être la rémission clinique ou à défaut un faible niveau d'activité, en tenant compte des différents aspects de la maladie (manifestations axiales, périphériques, extra-articulaires) et des comorbidités.

Les AINS, en l'absence de contre-indications, sont les traitements symptomatiques de première intention. Des injections locales de corticoïdes aux sites symptomatiques (arthrite et enthésite,

---

<sup>1</sup> Pham T et al. Recommendations of the French society for rheumatology regarding TNF $\alpha$  antagonist therapy in patients with ankylosing spondylitis or psoriatic arthritis: 2007. *Joint Bone Spine* 2007; 74: 638-46.

<sup>2</sup> Wendling D, et al. Recommendations of the French Society for Rheumatology (SFR) on the everyday management of patients with spondyloarthritis, *Joint Bone Spine* 2014 ; 81:6-14

notamment) peuvent être envisagées. La corticothérapie générale n'est, dans la majorité des cas, pas justifiée pour le traitement des manifestations axiales mais peut être envisagée, en cas de contrôle non satisfaisant de manifestations articulaires périphériques et en l'absence d'alternative thérapeutique efficace ou envisageable (contre-indication aux anti-TNF, par exemple) ou de situation particulière (poussée associée à une entérocolopathie, par exemple).

Concernant les traitements de fond conventionnels : méthotrexate, léflunomide et sulfasalazine (hors AMM), ils peuvent être envisagés en cas d'arthrite périphérique réfractaire au traitement symptomatique. Cependant, il n'y a pas d'indication actuelle pour ces traitements dans les manifestations axiales ou enthésitiques isolées.

Chez les patients ayant une maladie dont l'activité est persistante malgré le traitement conventionnel des biothérapies peuvent être proposées. Les anti-TNF ayant l'AMM dans le traitement du rhumatisme psoriasique sont l'adalimumab, l'éta nercept, l'infliximab, le golimumab et le certolizumab pégol. Ils sont actifs sur les formes axiales et périphériques.

En cas d'inefficacité primaire ou secondaire ou d'intolérance à un premier anti-TNF, la rotation vers un second anti-TNF peut être bénéfique.

Depuis septembre 2013, une biothérapie inhibitrice d'interleukines a reçu une AMM dans le RP, l'ustekinumab, qui fait l'objet du présent avis.

## 06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

---

### 06.1 Médicaments

STELARA est le seul médicament inhibiteur des interleukines IL-12 et IL-23 indiqué dans le traitement du rhumatisme psoriasique (RP).

Les autres médicaments pouvant être considérés comme des comparateurs cliniquement pertinents sont les anti-TNF indiqués dans le traitement du RP :

- administrés par voie sous-cutanée : HUMIRA (adalimumab), ENBREL (éta nercept), SIMPONI (golimumab) et CIMZIA (certolizumab pégol),
- administré par voie intraveineuse : REMICADE (infliximab).

Ils sont tous pris en charge et ont un SMR important excepté CIMZIA qui a un SMR modéré. Pour le rappel de leur libellé d'indication et de leurs niveaux d'ASMR, se référer au tableau 1 ci-après.

1 Tableau 1. Rappel des indications, des SMR et ASMR des biothérapies dans le RP

Nom (DCI)	Laboratoire	Indication	Date de l'avis de la CT (motif)	SMR	ASMR
ENBREL (étanercept)	PFIZER	« Traitement du RP actif et évolutif de l'adulte en cas de réponse inadéquate au traitement de fond antérieur. Il a été montré qu'ENBREL améliore les capacités fonctionnelles chez les patients atteints de RP, <b>et ralentit la progression des dommages structuraux</b> articulaires périphériques tels que mesurés par la radiographie chez les patients ayant des formes polyarticulaires symétriques de la maladie. »*	29 octobre 2003 (inscription dans le RP)	important	« ENBREL apporte une ASMR importante ( <b>niveau II</b> ) <b>par rapport au MTX</b> chez les patients présentant un RP périphérique, sévère évolutif résistant, répondant incomplètement ou intolérant à ce produit. Cette ASMR ne concerne pas les patients atteints d'un rhumatisme axial exclusif ».)
HUMIRA (adalimumab)	ABBVIE	HUMIRA est indiqué pour le traitement du RP actif et évolutif chez l'adulte lorsque la réponse à un traitement de fond antérieur a été inadéquate. Il a été montré qu'HUMIRA <b>ralentit la progression des dommages structuraux</b> articulaires périphériques tels que mesurés par radiographie, chez les patients ayant des formes polyarticulaires symétriques de la maladie et améliore les capacités fonctionnelles.*	2 novembre 2005 (inscription dans le RP)	important	« HUMIRA <b>partage l'ASMR importante (niveau II) d'ENBREL</b> chez les patients ayant un RP actif et évolutif dont la réponse à un traitement de fond antérieur a été inadéquate ».
REMICADE (infliximab)	MSD France	REMICADE est indiqué dans le traitement du RP actif et évolutif chez les patients adultes quand la réponse à un précédent traitement avec les DMARD a été inadéquate. REMICADE doit être administré : - <u>en association avec le MTX</u> ; - <u>ou seul</u> chez les patients qui ont montré une intolérance au MTX ou chez lesquels le MTX est contre-indiqué. Il a été démontré que REMICADE améliorait la fonction physique chez les patients atteints de rhumatisme psoriasique, et <b>ralentissait l'évolution de l'arthrite périphérique</b> à la radiographie chez les patients présentant des formes polyarticulaires symétriques de la maladie.*	26/04/2006 (inscription dans le RP)	important	« En association au MTX, REMICADE <b>partage l'ASMR importante (niveau II) des autres anti-TNF</b> , chez les patients ayant un RP actif et évolutif dont la réponse à un traitement de fond antérieur a été inadéquate. Cependant, la commission regrette l'absence de comparaison directe vs les autres anti-TNF et vs MTX. »

SIMPONI (golimumab)	MSD France	SIMPONI, <u>seul ou en association avec le MTX</u> , est indiqué dans le traitement du RP actif et évolutif chez les adultes, lorsque la réponse à un précédent traitement de fond antirhumatismal (DMARD) a été inadéquate. Il a été démontré que SIMPONI <b>ralentit la vitesse de progression de la destruction articulaire</b> périphérique, mesurée par radiographie chez les patients présentant des formes polyarticulaires symétriques de la maladie et améliore la fonction physique.*	01/02/2012 (inscription)	important	« La spécialité SIMPONI n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu ( <b>ASMR V, inexistante</b> ) par rapport aux autres anti-TNF dans la prise en charge des patients atteints de RP. »
CIMZIA (certolizumab pégol)	UCB PHARMA SA	CIMZIA, <u>en association au méthotrexate (MTX)</u> , est indiqué dans le traitement du RP actif de l'adulte, lorsque la réponse aux traitements de fond (DMARD) est inadéquate.  CIMZIA <u>peut être administré en monothérapie</u> en cas d'intolérance au méthotrexate ou lorsque la poursuite du traitement par le méthotrexate est inadaptée.	28/05/2014 (inscription dans le RP)	Modéré	« La spécialité CIMZIA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu ( <b>ASMR V, inexistante</b> ) par rapport aux autres anti-TNF dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif en échec des traitements de fond (DMARD). »

- 1 \*Il est à noter que pour les spécialités ENBREL, REMICADE, HUMIRA et SIMPONI, faute de données suffisantes, la mention relative à la démonstration de l'effet  
2 structural dans le rhumatisme psoriasique ne figurait pas dans le libellé de leur indication au moment de l'examen initial par la Commission de la transparence et a  
3 été rajoutée par la suite sur la base de données complémentaires.

## 1 **06.2** Autres technologies de santé

2 NA

3

### 4 **► Conclusion**

5 **Les comparateurs cités sont tous cliniquement pertinents.**

6

7

## 8 **07** INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

9 A la date de rédaction de ce document, la spécialité STELARA est prise en charge dans  
10 l'extension d'indication dans le RP dans 5 pays de l'UE (Allemagne, Norvège, Suède, Finlande et  
11 Danemark). En Ecosse, STELARA est remboursé dans un périmètre restreint de l'indication à  
12 savoir « chez les patients en échec d'un précédent traitement par anti-TNF ou pour lesquels un  
13 traitement par anti-TNF n'est pas approprié. »

Le NICE ne recommande pas STELARA dans l'indication de son AMM et est en cours d'évaluation  
pour les patients en échec d'un précédent traitement par anti-TNF ou pour lesquels un traitement  
par anti-TNF n'est pas approprié ou contre-indiqué.

14 STELARA dispose d'une AMM dans le RP aux USA et au Canada.

15

# 1 08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

## 2 08.1 Efficacité

3 L'efficacité d'ustekinumab dans le traitement du rhumatisme psoriasique repose sur les résultats  
4 de deux études cliniques comparatives de phase III (PSUMMIT 1 et PSUMMIT 2), randomisées en  
5 double aveugle **versus placebo**, chez des patients ayant un rhumatisme psoriasique actif malgré  
6 un traitement par anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS) et/ou par un traitement de fond  
7 antirhumatismal (DMARD<sup>3</sup>).

8 L'ustekinumab était administré à la dose de 45 mg ou de 90 mg, seul ou en association au  
9 méthotrexate (MTX), en injection sous-cutanée aux semaines 0 et 4 puis toutes les 12 semaines.

10  
11 Ces études ont été réalisées entre novembre 2009 et mars 2012. La comparaison à un anti-TNF  
12 était possible à cette période.

13 Le dernier anti-TNF inscrit dans le RP : CIMZIA (avis de mai 2014 et AMM du 25/11/2013) avait un  
14 dossier similaire : une étude versus placebo.

15  
16

### 17 8.1.1 Méthodes des études PSUMMIT 1<sup>4</sup> et PSUMMIT 2<sup>5</sup>

18 Les méthodes des études PSUMMIT 1 (CNT01275PSA3001) et PSUMMIT 2  
19 (CNT01275PSA3002) étaient globalement similaires (tableau 2).

20  
21

**Tableau 2. Méthodes des études PSUMMIT 1 et PSUMMIT 2**

	Etude PSUMMIT 1	Etude PSUMMIT 2
<b>Dates et lieux des études</b>	104 centres dont 41 en Europe <sup>6</sup> , entre novembre 2009 et octobre 2011.	71 centres dont 4 en France, entre février 2010 et mars 2012.
<b>Objectif principal</b>	Evaluer l'efficacité de l'ustekinumab <i>versus</i> placebo sur la réduction des signes et symptômes chez des patients ayant un rhumatisme psoriasique diagnostiqué depuis au moins 6 mois, actif malgré un traitement par AINS et/ou DMARD.	
<b>Critères d'inclusion</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Patients âgés entre 18 et 99 ans,</li><li>- Diagnostic de RP depuis au moins 6 mois au moment de l'inclusion,</li><li>- RP actif malgré un traitement antérieur ou actuel par AINS et/ou DMARD.</li></ul> Activité du RP définie par la présence d'au moins 5 articulations gonflées et au moins 5 articulations douloureuses à l'inclusion, d'un taux de CRP $\geq$ 0,3 mg/dL et la présence de plaques de psoriasis ou d'antécédent documentés de plaques de psoriasis. <ul style="list-style-type: none"><li>- Présence d'au moins un des sous-types de RP suivants : polyarthrite sans nodule rhumatoïde, spondyloarthrite avec atteinte périphérique, arthrite périphérique asymétrique, atteinte des interphalangiennes distales et/ou arthrite mutilante.</li></ul>	
<b>Principaux critères de non inclusion</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Traitement antérieur par anti-TNF (uniquement étude PSUMMIT 1),</li><li>- Présence d'autres maladies inflammatoires,</li><li>- Traitement antérieur par un immunosuppresseur autre que le MTX durant les 4 semaines ayant précédé la première dose de traitement,</li><li>- Grossesse ou allaitement.</li></ul>	
<b>Traitements</b>	Les patients étaient randomisés dans trois groupes de traitement parallèles selon un ratio 1 : 1 : 1 pour recevoir par voie sous-cutanée aux semaines 0 et 4 puis toutes les 12 semaines :	

<sup>3</sup> DMARD : Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs

<sup>4</sup> McInnes *et al.* Efficacy and safety of ustekinumab in patients with active psoriatic arthritis: 1 year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled PSUMMIT 1 trial. *Lancet* 2013;82:780-9.

<sup>5</sup> Ritchlin *et al.* Efficacy and safety of the anti-IL-12/23 p40 monoclonal antibody, ustekinumab, in patients with active psoriatic arthritis despite conventional non-biological and biological anti-tumour necrosis factor therapy: 6-month and 1-year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised PSUMMIT 2 trial. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:990-9.

<sup>6</sup> Aucun centre en France

	Etude PSUMMIT 1	Etude PSUMMIT 2
<b>administrés</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Groupe 1</b> : ustekinumab 45 mg</li> <li>• <b>Groupe 2</b> : ustekinumab 90 mg</li> <li>• <b>Groupe 3</b> : placebo</li> </ul> <p>A la semaine 24, les patients du groupe placebo étaient traités par ustekinumab 45 mg (première dose à S24, deuxième dose à S28 puis toutes les 12 semaines).</p> <p>A la semaine 16, les patients ayant moins de 5% d'amélioration du nombre d'articulations gonflées et douloureuses par rapport à l'inclusion bénéficiaient d'un échappement précoce et recevaient un traitement de secours :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- les patients du groupe placebo recevaient ustekinumab 45 mg à S16, S20 et S28 puis toutes les 12 semaines (injection de placebo à S24 pour maintenir l'aveugle).</li> <li>- les patients du groupe ustekinumab 45 mg recevaient ustekinumab 90 mg à S16 puis toutes les 12 semaines (injection de placebo à S20 et S24 pour maintenir l'aveugle).</li> <li>- les patients du groupe ustekinumab 90 mg répondant aux critères d'échappement précoce ne changeaient pas de traitement.</li> </ul> <p>La randomisation a été stratifiée sur :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- le poids à l'inclusion (<math>\leq 100</math> kg ou <math>&gt; 100</math> kg),</li> <li>- la présence ou non d'un traitement concomitant par MTX au moment de l'inclusion.</li> </ul>	
<b>Traitements concomitants</b>	<p>Les doses de traitements concomitants (MTX, corticoïdes, AINS ou autres antalgiques) devaient être stabilisées avant l'inclusion dans l'étude et devaient être maintenues stables jusqu'à S52. Les patients ne recevant pas de traitement concomitant pendant l'étude, ne devaient pas en avoir reçu pendant les semaines précédant l'étude (2 ou 4 semaines minimum en fonction du traitement concomitant).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- MTX : posologie max de 25 mg/semaine</li> <li>- Corticoïdes par voie orale : dose stable équivalente au maximum à 10 mg de prednisone/j</li> </ul>	
<b>Durée de suivi</b>	108 semaines (phase ouverte de S100 à S108)	60 semaines (phase ouverte de S40 à S60)
<b>Critère de jugement principal</b>	Pourcentage de patients ayant une réponse ACR 20 <sup>7</sup> à semaine 24	
<b>Principaux critères de jugement secondaires</b>	<p>A la semaine 24 :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- évolution du score de capacité fonctionnelle habituelle HAQ-DI<sup>8</sup> entre l'inclusion et la semaine 24,</li> <li>- % de patients, dont la surface corporelle atteinte (SCA) par le psoriasis était <math>\geq 3\%</math> à l'inclusion, ayant obtenu une réponse PASI 75 (Psoriasis Area and Severity Index)<sup>9</sup>,</li> <li>- % de patients ayant obtenu une réponse ACR 50,</li> <li>- % de patients ayant obtenu une réponse ACR 70,</li> <li>- variation par rapport aux valeurs initiales du score total vdH-S<sup>10</sup> (mains et pieds),</li> <li>- scores DLQI (Dermatology Life Quality Index)<sup>11</sup> et SF36<sup>12</sup>.</li> </ul>	

<sup>7</sup> ACR (American College of Rheumatology) : ce score permet d'évaluer la réponse d'un patient au traitement. Il prend en compte le nombre d'articulations douloureuses, le nombre de synovites, la douleur évaluée par le patient, l'évaluation globale par le patient et par le médecin, le statut fonctionnel et l'inflammation biologique.

La réponse ACR 20 correspond à une amélioration de 20 % du nombre d'articulations gonflées et douloureuses et à une amélioration de 20 % d'au moins trois des paramètres suivants :

- . VS ou CRP (C-Réactive Protéine),
- . activité de la maladie évaluée par le patient sur une EVA,
- . activité de la maladie évaluée par le médecin sur une EVA,
- . douleur évaluée sur une EVA,
- . indice de handicap.

<sup>8</sup> HAQ-DI : Health Assessment Questionnaire- Disability Index. Le score HAQ-DI est compris entre 0 et 3 ; plus la valeur est élevée plus l'invalidité est importante. Une diminution  $> 0,25$  est considérée comme une amélioration cliniquement pertinente.

<sup>9</sup> PASI : index composite prenant en compte les mesures de l'érythème, de l'induration, de la desquamation et de la surface corporelle atteinte. Il varie de 0 (pas de psoriasis) à 72 (sévérité maximale). Ce score n'est toutefois valable qu'en cas d'atteinte cutanée d'au moins 3 % de la surface corporelle évaluant de façon combinée l'érythème, l'induration et la surface. Une réponse PASI 75 montre une diminution d'au moins 75% du score PASI initial. Une réponse PASI 100 correspond à une rémission complète.

<sup>10</sup> vdH-S : score de Sharp modifié par van der Heijde, compris entre 0 et 528. Il évalue l'érosion articulaire au niveau des pieds et des mains ainsi que la présence d'un pincement articulaire. Plus le score est important, plus l'érosion articulaire est importante.

	Etude PSUMMIT 1	Etude PSUMMIT 2
<b>Calcul du nombre de sujets nécessaires</b>	<p>Initialement, le nombre de sujets nécessaires pour démontrer un bénéfice clinique en termes de destruction articulaire avait été estimé à 900 patients et un nombre inférieur de patients suffisait pour démontrer un bénéfice clinique sur les signes et symptômes du RP. Ainsi, deux essais ont été réalisés pour évaluer le bénéfice de l'ustekinumab sur les signes et symptômes du RP. Ces deux essais ont été réalisés selon la même méthode de façon à ce que le bénéfice de l'ustekinumab sur les dommages structuraux puisse être évalué sur l'ensemble des populations des deux essais cliniques.</p> <p>En supposant que 50% des sujets recevraient du MTX et en considérant un effet/taille de 20 à 25% chez les patients ne recevant pas de MTX et de 25 à 30% chez ceux recevant du MTX, l'inclusion de <b>600 patients</b> (200 dans chaque à groupe) a été jugée suffisante pour mettre en évidence avec une puissance d'environ 99% une différence entre au moins un des groupes ustekinumab et le groupe placebo sur la réponse ACR 20 à la semaine 24, grâce à un test t bilatéral et un risque <math>\alpha</math> de 0,05.</p>	<p>En supposant que 60% des sujets recevraient du MTX et en considérant un effet/taille de 20 à 25% chez les patients ne recevant pas de MTX et de 25 à 30% chez ceux recevant du MTX, l'inclusion de <b>300 patients</b> (100 dans chaque à groupe) a été jugée suffisante pour mettre en évidence avec une puissance d'environ 99% une différence entre au moins un des groupes ustekinumab et le groupe placebo sur la réponse ACR 20 à la semaine 24, grâce à un test t bilatéral et un risque <math>\alpha</math> de 0,05.</p>
<b>Méthodes statistiques utilisées</b>	<p>L'analyse d'efficacité sur le critère de jugement principal a été réalisée sur la population en intention de traiter (ITT). Chaque groupe de traitement actif était comparé au groupe placebo (<math>p &lt; 0,05</math>) :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pour les variables binaires, selon un test du chi-2 ajusté sur l'utilisation concomitante ou non de MTX et</li> <li>- pour les variables continues, selon une analyse de la covariance (ANCOVA) ajustée sur l'utilisation concomitante ou non de MTX.</li> </ul> <p>L'analyse du critère de jugement principal était prévue dans la population globale ainsi qu'en sous-groupes, selon la prise concomitante de MTX ou non, le poids des patients et le statut naïf ou non d'anti-TNF (étude PSUMMIT 2 uniquement).</p> <p>Les 5 principaux critères de jugement secondaires ont été analysés selon une procédure séquentielle hiérarchique. Les comparaisons étaient d'abord réalisées entre le groupe ustekinumab (2 dosages combinés) et le placebo puis, si une différence significative était mise en évidence (<math>p &lt; 0,05</math>), la comparaison était faite entre chaque dosage et le placebo.</p>	

1  
2 Les principales différences entre les deux études sont résumées dans le tableau 3.

3  
4 **Tableau 3. Principales différences entre la méthode de l'étude PSUMMIT 1 et celle de l'étude**  
5 **PSUMMIT 2**

	Etude PSUMMIT 1	Etude PSUMMIT 2
<b>Critères inclusion/non-inclusion</b>	les patients ne devaient pas avoir été traités par un anti-TNF	50 à 60% des patients pouvaient avoir été traités par un ou plusieurs anti-TNF (pas de stratification prévue sur le traitement ou non par anti-TNF)
<b>Durée étude</b>	108 semaines	60 semaines
<b>Nombre de sujets nécessaires</b>	600	300

6  
7 **8.1.2 Méthode de l'étude groupée des études PSUMMIT 1 et PSUMMIT 2<sup>13</sup>**

8 Il a été jugé qu'un nombre de patients supérieur à 600 serait nécessaire pour évaluer l'impact  
9 d'ustekinumab sur l'évolution du score radiographique total des mains et des pieds. C'est pourquoi

<sup>11</sup> DLQI : score de qualité de vie compris entre 0 et 30 qui explore les fonctions psychosociales, sociales, sexuelles et l'accomplissement des activités quotidiennes ; plus le score est élevé, plus la qualité de vie est dégradée. Une diminution de 5 points ou plus du DLQI est la variation minimale reconnue comme ayant un impact clinique pertinent.

<sup>12</sup> SF36 : score compris entre 0 et 100 qui explore la santé physique, émotionnelle et sociale; plus le score est élevé, plus la qualité de vie est bonne. Une amélioration de 5 points ou plus du score SF36 est considérée comme une amélioration de la qualité de vie cliniquement pertinente.

<sup>13</sup> Kavanaugh A *et al.* Ustekinumab, an anti-IL-12/23 p40 monoclonal antibody, inhibits radiographic progression in patients with active psoriatic arthritis: results of an integrated analysis of radiographic data from the phase 3, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled PSUMMIT-1 and PSUMMIT-2 trials. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:1000-6.

1 ce critère secondaire a été évalué à partir de l'analyse groupée des études PSUMMIT 1 et  
2 PSUMMIT 2.  
3  
4 Des radiographies des mains et des pieds ont été réalisées à l'inclusion, à 24 et 52 semaines ou à  
5 l'arrêt du traitement de l'étude et ont été interprétées par deux évaluateurs indépendants.  
6  
7 Les données manquantes ont été remplacées de la façon suivante :  
8 - si deux mesures du score étaient disponibles entre les semaines 0 et 24 ou entre les semaines  
9 24 et 52, une extrapolation linéaire était réalisée pour compléter les données manquantes ;  
10 - si les données radiographiques n'étaient pas suffisantes pour effectuer une extrapolation, la  
11 médiane d'évolution des scores observée lors de cette visite de tous les patients des 2 études  
12 était utilisée en tenant compte de l'utilisation concomitante ou non de MTX.  
13  
14 Les critères suivants ont été analysés sur la base des données observées ainsi qu'avec les  
15 données obtenues selon la règle de gestion des données manquantes :  
16 - variation par rapport à sa valeur initiale du score total vdH-S modifié aux semaines 24 et 52 ;  
17 - variation par rapport à sa valeur initiale du score total vdH-S modifié par localisation (mains ou  
18 pieds) à la semaine 24 ;  
19 - variation par rapport à sa valeur initiale du score total vdH-S modifié à la semaine 24 par type  
20 de dommage (érosion et pincement) ;  
21 - pourcentage de patients sans progression (seuils à 0 et 0,5) à la semaine 24.  
22  
23 Quatre analyses de sensibilité ont été réalisées pour l'analyse de ce critère ; la 4<sup>e</sup> analyse de  
24 sensibilité a été menée afin de vérifier l'impact des données manquantes :  
25 1. seuls les patients ayant reçu toutes les doses de traitement de l'étude jusqu'à la semaine 24 et  
26 sans données manquantes à l'inclusion ou à la semaine 24 ont été inclus ;  
27 2. seuls les patients non concernés par l'échappement précoce à la semaine 16 ont été inclus ;  
28 3. seules les données obtenues lors de la 1<sup>ère</sup> interprétation des résultats ont été retenues ;  
29 4. seules les données observées ont été retenues, sans imputation des données manquantes.  
30  
31  
32 **8.1.3 Résultats de l'étude PSUMMIT 1**  
33     ➤ **Exposition au traitement**  
34 Au total, 615 patients ont été randomisés :  
35 - 205 patients dans le groupe ustekinumab 45 mg,  
36 - 204 patients dans le groupe ustekinumab 90 mg,  
37 - 206 patients dans le groupe placebo.  
38  
39 A la semaine 16, 120 patients ont été éligibles à l'échappement précoce :  
40 - 36 (17,6%) patients du groupe ustekinumab 45 mg ont reçu de l'ustekinumab 90 mg,  
41 - 26 (12,7%) patients du groupe ustekinumab 90 mg ont poursuivi le traitement à la dose de 90  
42 mg,  
43 - 58 (28,3%) patients du groupe placebo ont reçu de l'ustekinumab 45 mg.  
44  
45 Entre S0 et S24, 30 patients (4,9%) ont arrêté le traitement :  
46 - 8 (3,9%) patients dans le groupe ustekinumab 45 mg,  
47 - 7 (3,4%) patients dans le groupe ustekinumab 90 mg,  
48 - 15 (7,3%) patients dans le groupe placebo.  
49 Le principal motif d'arrêt, tous les groupes confondus, était la survenue d'un événement  
50 indésirable.  
51  
52     ➤ **Caractéristiques démographiques et cliniques des patients** (tableau 4)  
53 Les caractéristiques des patients étaient homogènes entre les trois groupes à l'inclusion.  
54 Le pourcentage d'hommes était de 53,7% et l'âge médian de 48 ans. La durée médiane de la  
55 maladie depuis le diagnostic était de 4,03 ans, 71,7% des patients avaient un psoriasis recouvrant

1 ≥ 3% de la surface corporelle. A l'inclusion, 11,1% des patients n'avaient pas été exposés à un  
 2 traitement antérieur par AINS et 20,5% par DMARD. A l'inclusion, 48,1% des patients étaient  
 3 traités par MTX (dose médiane de 15 mg/semaine).

4

5 **Tableau 4. Caractéristiques démographiques et médicales des patients dans l'étude PSUMMIT 1**

	Placebo N =206	ustekinumab 45 mg N= 205	ustekinumab 90 mg N= 204
Age (années), moyenne (ET) médiane	47,4 (12,3) 48	47,1 (12,6) 48	46,8 (11,8) 47
Homme, n (%)	108 (52,4)	106 (51,7)	116 (56,9)
Ancienneté du RP (années), moyenne (ET) médiane	6,7 (7,5) 3,64	6,1 (6,8) 3,38	6,95 (7,6) 4,92
NAD, moyenne (ET)	25,1 (15,0)	22,2 (14,0)	23,2 (16,7)
NAG, moyenne (ET)	15,0 (10,2)	12,5 (7,8)	12,9 (8,3)
HAQ-DI, moyenne (ET)	1,2 (0,6)	1,2 (0,6)	1,2 (0,6)
CRP en mg/L, médiane (min ; max)	9,63 (0,2 ; 177,0)	9,95 (0,3 ; 120,0)	12,3 (0,4 ; 130,0)
Douleur évaluée par le patient EVA (mm), moyenne (ET)	61,0 (20,1)	63,0 (19,1)	64,0 (19,4)
Activité globale maladie évaluée par le patient EVA (mm), moyenne (ET)	58,2 (18,0)	57,1 (17,8)	60,7 (17,4)
Activité globale maladie évaluée par le médecin EVA (mm), moyenne (ET)	60,5 (19,7)	62,4 (19,1)	65,5 (18,4)
Enthésites, n (%)	145 (70,4)	142 (69,3)	154 (75,5)
Dactylites, n (%)	96 (46,6)	101 (49,3)	99 (48,5)
Indice BASDAI, médiane	6,34	6,92	7,04
Psoriasis ≥ 3% surface corporelle, n (%)	146 (70,9)	145 (70,7)	149 (73,4)
PASI, médiane (min ; max) #	8,75 (0,3 ; 52,2)	7,10 (0,3 ; 48,9)	8,40 (0,2 ; 51,6)
Utilisation antérieure de ≥ 1 DMARD non biologique, n (%)	166 (80,6)	163 (79,5)	160 (78,4)
Utilisation antérieure d'AINS, n (%)	180 (87,8)	183 (89,3)	184 (90,6)
Traitement concomitant par MTX lors de l'inclusion, n (%)	96 (46,6)	99 (48,3)	101 (49,5)

6 ET : Ecart Type ; NAD : nombre d'articulations douloureuses ; NAG : nombre d'articulations gonflées ; BASDAI : Bath  
 7 Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index ; DMARD : Disease-modifying antirheumatic drug ; HAQ-DI : Health  
 8 Assessment Questionnaire-Disability Index ; MTX méthotrexate

9 # Score PASI pour patients avec BSA ≥ 3%. Source: EPAR

10

11 ➤ **Résultats sur le critère principal - réponse ACR 20** (tableau 5)

12 ▪ **Analyse principale (ITT)**

13 Le pourcentage de patients obtenant une réponse ACR 20 à la semaine 24 a été plus important  
 14 dans les groupes ustekinumab 45 mg et 90 mg que dans le groupe placebo :

15 - 42,4% dans le groupe ustekinumab 45 mg *versus* 22,8% dans le groupe placebo (p<0,001), soit  
 16 une différence absolue de 19,6% (p<0,001) ;

17 - 49,5% dans le groupe ustekinumab 90 mg *versus* 22,8% dans le groupe placebo (p<0,001), soit  
 18 une différence absolue de 26,7% (p<0,001).

19

1 -  
2

**Tableau 5. Résultats sur les critères de jugement principal et secondaires de l'étude PSUMMIT1**

	Placebo N=206	Ustekinumab 45 mg N=205	Ustekinumab 90 mg N=204
Réponse ACR 20, n (%)	47 (22,8%)	87 (42,4%)	101 (49,5%)
Réponse ACR 50, n (%)	18 (8,7%)	51 (24,9%)	57 (27,9%)
Réponse ACR 70, n (%)	5 (2,4%)	25 (12,2%)	29 (14,2%)
Variation moyenne de l'indice HAQ-DI	-0,10	-0,31	-0,40
Réponse PASI 75, n (%)	16 (11)	83 (57,2)	93 (62,4)

3

4 **▪ Réponse ACR 20 selon la présence ou non d'un traitement concomitant par MTX à l'inclusion**  
5 **(critère de stratification)**

6 Le pourcentage de patients ayant eu une réponse ACR 20 à la semaine 24 a été plus important  
7 dans les groupes ustekinumab 45 mg et 90 mg que dans le groupe placebo :

- 8 - chez les patients **ne recevant pas de MTX** (n=319) : 41,5% dans le groupe ustekinumab 45  
9 mg, 53,4% dans le groupe ustekinumab 90 mg et 20,0% dans le groupe placebo (p<0,001) ;  
10 - chez les patients **recevant du MTX** (n=296) : 43,4% (p=0,01) dans le groupe ustekinumab 45  
11 mg, 45,5% (p=0,004) dans le groupe ustekinumab 90 mg et 26,0% dans le groupe placebo.

12

13 **▪ Réponse ACR 20 en fonction du poids (critère de stratification, absence d'analyse statistique)**

14 Le pourcentage de patients ayant eu une réponse ACR 20 à la semaine 24 a été de :

- 15 - chez les patients pesant ≤ 100 kg (n=461) : 43,8% dans le groupe ustekinumab 45 mg, 50,6%  
16 dans le groupe ustekinumab 90 mg et 25,3% dans le groupe placebo ;  
17 - chez les patients pesant > 100 kg (n=154) : 38,5% dans le groupe ustekinumab 45 mg, 46,0%  
18 dans le groupe ustekinumab 90 mg et 15,4% dans le groupe placebo.

19

20 **▪ Réponse ACR 20 à S52 et S100 (absence d'analyse statistique)**

21 Pour rappel, à partir de la semaine 24, les patients du groupe placebo ont été traités par  
22 ustekinumab.

23 Le pourcentage de patients ayant eu une réponse ACR 20 a été à :

- 24 - S52 de : 55,7% dans le groupe ustekinumab 45 mg, 60,3% dans le groupe ustekinumab 90 mg et  
25 de 65,4% dans le groupe placebo,  
26 - S100 de : 56,7% dans le groupe ustekinumab 45 mg, 63,6% dans le groupe ustekinumab 90 mg  
27 et de 62,7% dans le groupe placebo.

28

29 **➤ Résultats sur 4 des 5 critères secondaires majeurs analysés selon une procédure**  
30 **séquentielle hiérarchique** (tableau 5) :

31

32 **▪ Indice HAQ-DI**

33 A S24, la réduction moyenne de l'indice fonctionnel HAQ-DI a été plus importante dans les  
34 groupes ustekinumab 45 mg (-0,31 point) et 90 mg (-0,40 point) que dans le groupe placebo (-0,10  
35 point ; p<0,001).

36

37 **▪ Réponse PASI 75**

38 Pour les patients avec un psoriasis couvrant au moins 3% de la surface corporelle à l'inclusion, les  
39 pourcentages de patients répondeurs PASI 75 observés à S24 ont été supérieurs dans les  
40 groupes ustekinumab 45 mg (57,2%) et 90 mg (62,4%) par rapport au groupe placebo (11,0% ;  
41 p<0,001).

42

43 **▪ Réponses ACR 50 et ACR 70**

44 A S24, les pourcentages de patients ayant eu une réponse ACR 50 et une réponse ACR 70 ont  
45 été supérieurs dans les groupes ustekinumab 45 mg (24,9 % et 12,2%) et 90 mg (27,9% et 14,2%)  
46 par rapport au groupe placebo (8,7% et 2,4% ; p<0,001).

47

48 **➤ Résultats sur la qualité de vie**

1 L'amélioration du score DLQI par rapport à l'inclusion a été plus importante dans les groupes  
2 ustekinumab 45 mg (-6,63) et 90 mg (-7,54) que dans le groupe placebo (-1,40 ;  $p < 0,001$ ). Les  
3 différences observées entre les groupes ustekinumab et placebo sont cliniquement pertinentes ( $\geq$   
4 5 points).  
5 L'amélioration du score SF36 par rapport à l'inclusion, sur la composante physique, a été plus  
6 importante dans les groupes ustekinumab 45 mg (+61 ;  $p = 0,003$ ) et 90 mg (+75 ;  $p < 0,001$ ) que  
7 dans le groupe placebo (+35). Les différences observées sur la composante physique entre les  
8 groupes ustekinumab et placebo sont cliniquement pertinentes ( $\geq 5$  points). Cependant, aucune  
9 différence n'a été observée entre les groupes de traitement sur la composante mentale.  
10

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32

## 8.1.4 Résultats de l'étude PSUMMIT 2

### ➤ Exposition au traitement

Au total, 312 patients ont été randomisés :

- 103 patients dans le groupe ustekinumab 45 mg,
- 105 patients dans le groupe ustekinumab 90 mg,
- 104 patients dans le groupe placebo.

A la semaine 16, 73 patients ont été éligibles à l'échappement précoce :

- 20 (19,4%) patients du groupe ustekinumab 45 mg ont reçu de l'ustekinumab 90 mg,
- 22 (21,2%) patients du groupe ustekinumab 90 mg ont poursuivi le traitement à la dose de 90 mg,
- 31 (29,8%) patients du groupe placebo ont reçu de l'ustekinumab 45 mg.

Entre S0 et S24, 41 patients (13,1%) ont arrêté le traitement :

- 6 (5,8%) patients dans le groupe ustekinumab 45 mg,
- 11 (10,5%) patients dans le groupe ustekinumab 90 mg,
- 24 (23,1%) patients dans le groupe placebo.

Le principal motif d'arrêt, tous les groupes confondus, était le manque d'efficacité.

### ➤ Caractéristiques démographiques et cliniques des patients (tableau 6)

Les caractéristiques des patients étaient homogènes entre les groupes à l'inclusion.

Le pourcentage d'hommes était de 47,4% et l'âge médian de 49 ans. La durée médiane de la maladie depuis le diagnostic était de 5,08 ans, 77,5% des patients avaient un psoriasis recouvrant  $\geq 3\%$  de la surface corporelle. A l'inclusion, 15,7% des patients n'avaient pas été exposés à un traitement antérieur par AINS et 13,8% par DMARD. Par ailleurs, 49,7% des patients étaient traités par MTX (dose médiane de 15 mg/semaine) et 57,7% (n=180) avaient préalablement reçu un ou plusieurs anti-TNF<sup>14</sup>. Parmi ces derniers, 45% avaient reçu un anti-TNF, 30% en avaient reçu deux et 25% trois ou plus.

Les traitements anti-TNF les plus fréquents ont été étanercept (n=115) et adalimumab (n=101) et le principal motif d'arrêt du traitement par anti-TNF a été le manque d'efficacité.

---

<sup>14</sup> Traitement par etanercept, adalimumab, golimumab ou certolizumab pegol pendant au moins 8 semaines ou par infliximab pendant au moins 14 semaines.

1 **Tableau 6. Caractéristiques démographiques et médicales des patients dans l'étude PSUMMIT 2**

	Placebo N=104	Ustekinumab 45 mg N= 103	Ustekinumab 90 mg N= 105
Age (années), moyenne (ET) médiane	47,7 (11,2) 48	48,0 (11,2) 49	48,2 (12,4) 48
Homme, n (%)	51 (49,0%)	48 (46,6%)	49 (46,7%)
Ancienneté du RP (années), moyenne (ET) médiane	8,5 (8,5) 5,46	8,2 (8,6) 5,27	7,2 (7,5) 4,49
NAD, moyenne (ET)	23,4 (14,9)	27,2 (15,4)	25,9 (15,5)
NAG, moyenne (ET)	13,5 (9,9)	15,0 (9,2)	14,0 (10,9)
HAQ-DI, moyenne (ET)	1,3 (0,7)	1,3 (0,7)	1,3 (0,7)
CRP en mg/L, médiane (min ; max)	8,5 (0,6 ; 139,0)	13,0 (0,3 ; 182,0)	10,1 (0,5 ; 196,0)
Douleur évaluée par le patient EVA (mm), moyenne (ET)	64,2 (20,0)	67,7 (19,5)	65,6 (19,9)
Activité globale maladie évaluée par le patient EVA (mm), moyenne (ET)	58,7 (16,7)	61,0 (20,4)	61,3 (19,1)
Activité globale maladie évaluée par le médecin EVA (mm), moyenne (ET)	65,9 (19,3)	68,1 (19,1)	66,8 (18,5)
Enthésites, n (%)	73 (70,2)	72 (69,9)	76 (72,4)
Dactylites, n (%)	38 (36,5)	48 (46,6)	41 (39,0)
Indice BASDAI, médiane	6,58	7,55	7,06
Psoriasis ≥ 3% surface corporelle, n (%)	80 (76,9)	80 (77,7)	81 (77,9)
PASI, médiane (min ; max) #	7,90 (0,8 ; 39,0)	8,55 (0,3 ; 61,3)	8,80 (0,3 ; 40,7)
Utilisation antérieure de ≥ 1 DMARD non biologique, n (%)	92 (88,5)	89 (86,4)	88 (83,8)
Utilisation antérieure d'AINS, n (%)	92 (88,5)	86 (84,3)	85 (81,7)
Utilisation antérieure d'anti-TNF, n (%)	62 (59,6)	60 (58,3)	58 (55,2)
Utilisation antérieure d'adalimumab, n (%)	37 (35,6)	31 (30,1)	33 (31,4)
Utilisation antérieure d'etanercept, n (%)	41 (39,4)	42 (40,8)	32 (30,5)
Traitement concomitant par MTX lors de l'inclusion, n (%)	49 (47,1)	54 (52,4)	52 (49,5)

2 ET : Ecart Type ; NAD : nombre d'articulations douloureuses ; NAG : nombre d'articulations gonflées ; BASDAI : Bath  
3 Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index ; DMARD : Disease-modifying antirheumatic drug ; HAQ-DI : Health  
4 Assessment Questionnaire-Disability Index ; MTX méthotrexate

5 # Score PASI pour patients avec BSA ≥ 3%. Source: EPAR

6  
7 ➤ **Résultats sur le critère principal - réponse ACR 20** (tableau 7)

8 ■ **Analyse principale (ITT)**

9 Le pourcentage de patients obtenant une réponse ACR 20 à la semaine 24 a été plus important  
10 dans les groupes ustekinumab 45 mg et 90 mg que dans le groupe placebo :

- 11 - 43,7% dans le groupe ustekinumab 45 mg versus 20,2% dans le groupe placebo, soit une  
12 différence absolue de 23,5% (p<0,001) ;  
13 - 43,8% dans le groupe ustekinumab versus 20,2% dans le groupe placebo, soit une différence  
14 absolue de 23,6% (p<0,001).  
15

1 - **Tableau 7. Résultats sur les critères de jugement principal et secondaires de l'étude PSUMMIT 2**

	Placebo N=104	Ustekinumab 45 mg N=103	Ustekinumab 90 mg N=105
Réponse ACR 20, n (%)	21 (20,2%)	45 (43,7%)	46 (43,8%)
Réponse ACR 50, n (%)	7 (6,7%)	18 (17,5%)	24 (22,9%)
Réponse ACR 70, n (%)	3 (2,9%)	7 (6,8%)	9 (8,6%)
Variation moyenne de l'indice HAQ-DI	-0,03	-0,21	-0,22
Réponse PASI 75, n (%)	4 (5,0)	41 (51,3)	45 (55,6)

2  
3 **▪ Réponse ACR 20 selon la présence ou non d'un traitement concomitant par MTX à l'inclusion**  
4 **(critère de stratification)**

5 Chez les patients **ne recevant pas de MTX** de façon concomitante (n=157), le pourcentage de  
6 patients ayant eu une réponse ACR 20 à la semaine 24 a été supérieur dans les groupes  
7 ustekinumab 45 mg (36,7% ; p=0,004) et 90 mg (47,2% ; p<0,001) par rapport au groupe placebo  
8 (12,7%).

9 En revanche, chez les patients **recevant du MTX** de façon concomitante (n=155), le pourcentage  
10 de patients ayant eu une réponse ACR 20 à la semaine 24 a été supérieur dans le groupe  
11 ustekinumab 45 mg (50,0% ; p=0,027) par rapport au groupe placebo (28,6%) mais n'a pas été  
12 différent entre le groupe ustekinumab 90 mg et le groupe placebo.

13  
14 **▪ Réponse ACR 20 selon la présence ou non d'un traitement antérieur par anti-TNF (analyse**  
15 **prévue au protocole mais absence de stratification sur ce critère)**

16 Le pourcentage de patients ayant eu une réponse ACR 20 à la semaine 24 a été supérieur dans  
17 les groupes ustekinumab par rapport au groupe placebo à la fois chez les patients préalablement  
18 traités par anti-TNF et ceux naïfs d'anti-TNF :

- 19 - patients **naïfs d'anti-TNF** (n=132) : 54,4% dans le groupe ustekinumab combiné *versus* 28,6%  
20 dans le groupe placebo (p=0,006) ;  
21 - patients **préalablement traités par anti-TNF** (n=180) : 35,6% dans le groupe ustekinumab  
22 combiné *versus* 14,5% dans le groupe placebo (p=0,003).

23  
24 **▪ Réponse ACR 20 en fonction du poids (critère de stratification, absence d'analyse statistique)**

25 Le pourcentage de patients ayant eu une réponse ACR 20 à la semaine 24 a été de :

- 26 - chez les patients pesant ≤ 100 kg (n=221) : 43,2% dans le groupe ustekinumab 45 mg, 46,6%  
27 dans le groupe ustekinumab 90 mg et 23,0% dans le groupe placebo ;  
28 - chez les patients pesant > 100 kg (n=90) : 44,8% dans le groupe ustekinumab 45 mg, 38,7%  
29 dans le groupe ustekinumab 90 mg et 13,3% dans le groupe placebo.

30  
31 **➤ Résultats sur 4 des 5 critères secondaires majeurs analysés selon une procédure**  
32 **séquentielle hiérarchique** (tableau 7) :

33 **▪ Indice HAQ-DI**

34 A S24, la réduction moyenne de l'indice fonctionnel HAQ-DI a été plus importante dans le groupe  
35 ustekinumab 45 mg (-0,21 point) et le groupe ustekinumab 90 mg (-0,22 point) que dans le groupe  
36 placebo (-0,03 point ; p<0,001).

37  
38 **▪ Réponse PASI 75**

39 Pour les patients avec un psoriasis couvrant au moins 3% de la surface corporelle à l'inclusion, les  
40 pourcentages de patients répondeurs PASI 75 observés à S24 ont été supérieurs dans les  
41 groupes ustekinumab 45 mg (51,3%) et 90 mg (55,6%) par rapport au groupe placebo (5,0% ;  
42 p<0,001).

43  
44 **▪ Réponses ACR 50 et ACR 70**

45 A S24, le pourcentage de patients ayant eu une réponse ACR 50 a été supérieur dans les groupes  
46 ustekinumab 45 mg (17,5 % ; p=0,018) et 90 mg (22,9% ; p=0,001) par rapport au groupe placebo  
47 (6,7%). En, revanche, le pourcentage de patients ayant eu une réponse ACR 70 n'a pas été  
48 différent entre le groupe ustekinumab combiné (7,7%) et le groupe placebo (2,9%).

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39

➤ **Résultats sur la qualité de vie**

L'amélioration du score DLQI par rapport à l'inclusion a été plus importante dans les groupes ustekinumab 45 mg (-6,95) et 90 mg (-7,16) que dans le groupe placebo (-0,75 ;  $p < 0,001$ ). Les différences observées entre les groupes ustekinumab et placebo sont cliniquement pertinentes ( $\geq 5$  points).

L'amélioration du score SF36 par rapport à l'inclusion, sur la composante mentale, a été plus importante dans le groupe ustekinumab 90 mg (+31) que dans le groupe placebo (+18 ;  $p = 0,029$ ) mais n'a pas été différente entre les groupes ustekinumab 45 mg et placebo (NS). Les différences observées sur la composante mentale entre les groupes ustekinumab et placebo sont cliniquement pertinentes ( $\geq 5$  points). Cependant, aucune différence n'a été observée entre les groupes de traitement sur la composante physique.

**8.1.5 Scores radiographiques des mains et des pieds : résultats de l'étude groupée PSUMMIT 1 + PSUMMIT 2**

A noter, les résultats sur les critères radiologiques ont été déposés à l'EMA 8 mois après le dépôt du dossier d'extension d'indication.

Les critères radiographiques ont été étudiés sur la base d'une analyse groupée des deux études PSUMMIT 1 et PSUMMIT 2 (927 patients).

Dans l'ensemble de la population regroupant les deux études, les scores totaux vdH-S médians à l'inclusion par type de lésion (érosion ou pincement) et localisation (mains ou pieds) étaient comparables entre les groupes de traitement.

Dans l'étude PSUMMIT 1, les scores totaux vdH-S médians à l'inclusion étaient comparables entre les groupes de traitement.

En revanche, dans l'étude PSUMMIT 2 :

- les scores totaux vdH-S médians à l'inclusion étaient plus faibles dans le groupe placebo et le groupe ustekinumab 90 mg que dans le groupe ustekinumab 45 mg,
- le taux médian de CRP était inférieur dans le groupe placebo par rapport aux groupes ustekinumab.

➤ **Variation du score total vdH-S modifié par rapport à sa valeur initiale aux semaines 24 et 52** (tableaux 8 et 9)

▪ **Variation du score total vdH-S modifié à S24**

A S24 dans l'étude combinée PSUMMIT 1 + PSUMMIT 2, la variation moyenne du score total vdH-S modifié par rapport à l'inclusion a été inférieure dans le groupe ustekinumab 45 mg (+0,40 ;  $p = 0,017$ ) et le groupe ustekinumab 90 mg (+0,39 ;  $p < 0,001$ ) par rapport au groupe placebo (+0,97) (tableau 8). Ce résultat a été confirmé par les 4 analyses de sensibilité.

1 **Tableau 8. Scores totaux vdH-S modifiés à l'inclusion des patients de l'étude combinée : PSUMMIT 1**  
 2 **+ PSUMMIT 2 et leurs variations à S24 et S52**

	Etude combinée (n=927)		
	Placebo → ustekinumab 45 mg (n=310)	ustekinumab 45 mg (n=308)	ustekinumab 90 mg (n=309)
Score total vdH-S modifié à l'inclusion Moyenne (ET) Médiane	28,01 (55,77) 9,5	30,40 (50,69) 11,5	27,97 (42,14) 10,5
Variation moyenne du score total vdH-S modifié à <b>S24</b> par rapport à l'inclusion Moyenne (ET) Médiane p	0,97 (3,852) 0	0,40 (2,110) 0 0,017	0,39 (2,403) 0 <0,001
Variation moyenne du score total vdH-S modifié à <b>S52</b> par rapport à l'inclusion Moyenne (ET) Médiane	1,15 (5,409) 0	0,58 (2,597) 0	0,65 (3,684) 0

3  
 4 Cependant, dans la population de l'étude PSUMMIT 2 seule (n=312), la variation moyenne du  
 5 score total vdH-S modifié à S24 par rapport à la valeur initiale n'était pas différente entre le groupe  
 6 ustekinumab combiné et le groupe placebo (tableau 9).  
 7  
 8

9 **Tableau 9. Scores totaux vdH-S modifiés à l'inclusion des patients des études PSUMMIT 1 et**  
 10 **PSUMMIT 2 leurs variations à S24 et S52**

	Etude PSUMMIT 1 (n=615)			Etudes PSUMMIT 2 (n=312)		
	Placebo → ustekinumab 45 mg (n=206)	ustekinumab 45 mg (n=205)	ustekinumab 90 mg (n=204)	Placebo → ustekinumab 45 mg (n=104)	ustekinumab 45 mg (n=103)	ustekinumab 90 mg (n=105)
Score total vdH-S modifié à l'inclusion : Moyenne (ET) : 29,48 (51,47) Médiane : 11				Score total vdH-S modifié à l'inclusion : Moyenne (ET) : 27,42 (46,53) Médiane : 9,5		
Variation du score total vdH-S modifié à <b>S24</b> par rapport à l'inclusion Moyenne (ET) Médiane p	1,20 (4,520) 0	0,28 (1,943) 0 0,001	0,17 (1,446) 0 <0,001	0,51 (1,875) 0	0,66 (2,398) 0 NS	0,81 (3,571) 0 NS
Variation du score total vdH-S modifié à <b>S52</b> par rapport à l'inclusion Moyenne (ET) Médiane	1,27 (6,239) 0	0,40 (2,406) 0	0,38 (2,204) 0	0,87 (2,550) 0	0,95 (2,919) 0	1,17 (5,504) 0
Variation du score total vdH-S modifié à <b>S100</b> par rapport à l'inclusion Moyenne (ET) Médiane	2,26 (12,578) 0	0,95 (3,816) 0	1,18 (5,052) 0			

11  
 12 D'après l'EPAR, certains facteurs ont pu altérer les résultats radiographiques de l'étude PSUMMIT  
 13 2 :  
 14 - une hétérogénéité sur les caractéristiques cliniques à l'inclusion entre les groupes de traitement,  
 15 - un pourcentage élevé (15,1%) de données manquantes (7,7% dans le groupe ustekinumab 45  
 16 mg, 14,3% dans le groupe ustekinumab 90 mg et 23,1% dans le groupe placebo), en particulier  
 17 dans le sous-groupe de patients antérieurement traités par anti-TNF avec 13,6% des patients dans  
 18 le groupe combiné ustekinumab et 29% dans le groupe placebo ayant des données  
 19 radiographiques manquantes.  
 20  
 21

- 1   ▪ Variation du score total vdH-S modifié à S24 selon la présence ou non d'un traitement  
2    concomitant par MTX à l'inclusion
- 3   La progression de la destruction articulaire à S24 (variation médiane du score total vdH-S modifié)  
4   a été inférieure dans les groupes ustekinumab par rapport au groupe placebo à la fois chez les  
5   patients recevant du MTX de façon concomitante (n=452 ; p=0,041) et chez ceux n'en recevant  
6   pas (n=475 ; p=0,009).
- 7
- 8   ▪ Variation du score total vdH-S modifié à S24 selon la présence ou non d'un traitement antérieur  
9    par anti-TNF
- 10   De la même façon que dans la population totale de l'étude PSUMMIT 2 (seule étude ayant inclus  
11   des patients ayant préalablement été traités par anti-TNF), le ralentissement de la progression de  
12   la destruction articulaire à S24 n'a pas été différent entre les groupes de traitement que les  
13   patients aient préalablement été traités par anti-TNF (n=180) ou pas (n=132).
- 14
- 15   ▪ Variation du score total vdH-S modifié à S24 en fonction du poids
- 16   - Chez les patients pesant  $\leq 100$  kg (n=682), la variation moyenne du score total vdH-S par  
17   rapport à l'inclusion a été inférieure dans le groupe d'ustekinumab combiné (+0,30) par rapport  
18   au groupe placebo (+1,21 ; p<0,001).
- 19   - Chez les patients pesant  $> 100$  kg (n=244), la variation moyenne du score total vdH-S par  
20   rapport à l'inclusion n'a pas été différente entre le groupe d'ustekinumab combiné et le groupe  
21   placebo (NS). Cependant, ce résultat est à prendre avec précaution compte tenu du faible  
22   nombre de patients pesant plus de 100 kg.
- 23
- 24   ▪ Variation du score total vdH-S modifié par rapport à sa valeur initiale par type de dommage  
25    (érosion et pincement) et par localisation (mains ou pieds) à la semaine 24
- 26   A S24, la variation moyenne du score d'érosion a été inférieure dans le groupe ustekinumab  
27   combiné (+0,21) par rapport au groupe placebo (+0,57 ; p<0,001). En revanche, la variation  
28   moyenne du score de pincement articulaire n'a pas été différente entre les groupes de traitement  
29   (NS).
- 30   Au niveau des mains, la variation moyenne du score total vdH-S modifié à S24 a été plus faible  
31   dans le groupe combiné ustekinumab (+0,30) que dans le groupe placebo (+0,69 ; p= 0,004).
- 32   Au niveau des pieds, la variation moyenne du score total vdH-S modifié à S24 a été plus faible  
33   dans le groupe ustekinumab 90 mg (+0,12) que dans le groupe placebo (+0,28 ; p=0,025) mais n'a  
34   pas été différente entre le groupe ustekinumab 45 mg et le groupe placebo (NS).
- 35
- 36   ▪ Variation du score total vdH-S modifié à S52 et S100
- 37   A S52 et S100, le ralentissement de la progression de la destruction articulaire sous ustekinumab  
38   a été maintenu (absence d'analyse statistique) (tableaux 8 et 9).
- 39
- 40   ➤ Pourcentage de patients sans progression (seuils à 0 et 0,5) à la semaine 24
- 41   A S24, le pourcentage de patients sans progression (variation de score total vdH-S  $\leq 0$ ) n'a pas  
42   été différent entre le groupe combiné ustekinumab (67,9%) et le groupe placebo (64,5%) (NS).
- 43   Le pourcentage de patients sans progression (variation de score total vdH-S modifié  $\leq 0,5$ ) a été  
44   supérieur dans le groupe ustekinumab 90 mg (80,3%) par rapport au groupe placebo (72,6%)  
45   (p=0,024) mais n'a pas été différent entre les groupes ustekinumab 45 mg (76,9%) et placebo  
46   (72,6% ; NS).
- 47
- 48   Au total, 83 patients (9%) avaient des données radiographiques manquantes :
- 49   - 6,2% dans le groupe ustekinumab 45 mg,  
50   - 8,1% dans le groupe ustekinumab 90 mg,  
51   - 12,6% dans le groupe placebo.
- 52   La gestion des données manquantes a été effectuée selon :
- 53   - une extrapolation linéaire des résultats radiographiques pour 24 patients (2,6%),  
54   - une imputation médiane (valeur calculée sur l'ensemble de la population d'étude en fonction de la  
55   stratification sur l'association ou non de MTX) pour 59 patients (6,4%). Dans l'analyse combinée,

1 la variation médiane du score total vdH-S était de 0 pour les patients avec ou sans MTX. Ainsi, les  
2 patients ayant des données manquantes ont été considérés sans aggravation.

## 3 **08.2 Effets indésirables**

### 4 **8.2.1 Données issues des études cliniques de phase II (C0743T10) et III (PSUMMIT 1** 5 **et PSUMMIT 2)**

6 Au total, 885 patients ont reçu au moins une dose de traitement ; parmi eux 842 (95,1%) ont été  
7 traités pendant au moins 6 mois et 527 (59,5%) pendant au moins 1 an.

8

#### 9 A la semaine 24

10 La durée moyenne d'exposition à l'ustekinumab a été de 21,9 semaines.

11 Au cours des 24 semaines comparatives versus placebo, 59,7% (n=184) des patients traités par  
12 ustekinumab 45 mg et 58,1% (n=179) des patients traités par ustekinumab 90 mg ont rapporté au  
13 moins un événement indésirable (EI), le plus fréquemment une infection (rhinopharyngite et  
14 infection des voies aériennes supérieures).

15 Le pourcentage de patients ayant eu au moins un événement indésirable grave (EIG) a été de  
16 1,9% (n=6) dans le groupe ustekinumab 45 mg et de 1,6% (n=5) dans le groupe ustekinumab 90  
17 mg.

18

#### 19 A la semaine 52 (étude PSUMMIT 1) et la semaine 60 (étude PSUMMIT 2)

20 La durée moyenne d'exposition à l'ustekinumab a été de 45,5 semaines.

21 Les données des patients initialement randomisés dans le groupe placebo puis traités par  
22 ustekinumab 45 mg (à S16 ou S24) sont présentées dans le groupe ustekinumab 45 mg. Les  
23 données des patients initialement traités par ustekinumab 45 mg puis 90 mg après échappement  
24 précoce à S16 sont présentées dans le groupe ustekinumab 90 mg.

25

26 A S52, le pourcentage de patients ayant :

- 27 - eu au moins un EI a été de : 70,8% (n=128) dans le groupe ustekinumab 45 mg et 69,2%  
28 (n=213) dans le groupe ustekinumab 90 mg ;
- 29 - eu au moins un EIG a été de : 5,8% (n=18) dans le groupe ustekinumab 45 mg et 4,2%  
30 (n=13) dans le groupe ustekinumab 90 mg ;
- 31 - arrêté le traitement pour EI a été de 3,6% (n=11) dans chaque groupe de traitement.

32 Les EI rapportés le plus fréquemment avec l'ustekinumab ont été (ustekinumab 45 mg et  
33 ustekinumab 90 mg) :

- 34 - les infections, principalement rhinopharyngite et infection des voies aériennes supérieures :  
35 42,5% et 46,4% ;
- 36 - réaction cutanée : 15,3% et 9,4% ;
- 37 - céphalée : 6,8% et 4,5% ;
- 38 - arthralgie : 4,9% et 5,5% ;
- 39 - diarrhée : 5,2% et 2,9%.

40 Le pourcentage de patients ayant eu une réaction au site d'injection a été faible : 0,3% des  
41 patients traités par ustekinumab 45 mg et 0,8% des patients traités par ustekinumab 90 mg.

42

43 Les EIG les plus fréquents ont été les infections (0,69 patient-année dans le groupe ustekinumab  
44 45 mg et 1,20 patient-année dans le groupe ustekinumab 90 mg), les événements  
45 cardiovasculaires graves (1,15 patient-année dans le groupe ustekinumab 45 mg et 0,24 patient-  
46 année dans le groupe ustekinumab 90 mg).

47 Aucun cas d'hypersensibilité ni de trouble neurologique grave n'a été rapporté. De même, aucun  
48 décès n'a été reporté.

49 Trois cas de tumeur ont été rapportés : 1 patient du groupe placebo → ustekinumab 45 mg a eu un  
50 cancer du sein et 2 patients du groupe ustekinumab 90 mg ont eu un cancer cutané non  
51 mélanome.

52

1 Après 52 semaines (études PSUMMIT 1) et 60 semaines (étude PSUMMIT 2) de traitement par  
2 ustekinumab, 7,8% (n=68/870) des patients ont développé des anticorps anti-ustekinumab.  
3 Aucune association apparente n'a été observée entre le développement des anticorps anti-  
4 ustekinumab et la survenue de réactions au site d'injection. La réponse ACR 20 tendait à être plus  
5 faible chez les patients ayant des anticorps anti-ustekinumab détectables. Toutefois, la présence  
6 de ces derniers n'a pas eu d'influence sur la réponse clinique. Ces résultats sont à prendre avec  
7 précaution compte tenu du faible nombre de patients ayant développé des anticorps anti-  
8 ustekinumab (n=68).

9

10 A la semaine 108 (étude PSUMMIT 1 uniquement)

11 Quatre cas de tumeur ont été rapportés entre la semaine 52 et la semaine 108 : un lymphome B  
12 (groupe ustekinumab 45 mg), un carcinome rénal (groupe placebo → ustekinumab 45 mg), un  
13 carcinome squameux et un cancer basocellulaire (groupe ustekinumab 90 mg).

14 Au total, les études PSUMMIT 1 et PSUMMIT 2 n'ont pas mis en évidence de nouveaux signaux  
15 de tolérance pour l'ustekinumab.

16

## 17 **8.2.2 Données issues du RCP**

18 D'après le RCP, les effets indésirables fréquents de STELARA sont les suivants :

- 19 - infections (en particulier des voies respiratoires supérieures),
- 20 - vertiges, céphalée, fatigue,
- 21 - douleur oropharyngée,
- 22 - diarrhée, nausée,
- 23 - douleur dorsale, myalgie, arthralgie,
- 24 - prurit, érythème et douleur au site d'injection.

25

## 26 **8.2.3 Données issues des PSUR**

27 Le profil de tolérance de l'ustekinumab dans le traitement du RP apparaît comparable à celui dans  
28 le traitement du psoriasis. STELARA fait l'objet d'un plan de gestion des risques. Dans ce cadre,  
29 les 3 risques identifiés associés à l'ustekinumab sont : les réactions d'hypersensibilité graves, la  
30 paralysie faciale et le psoriasis pustuleux. Les 7 risques potentiels sont : les infections graves, les  
31 tumeurs, les événements cardio-vasculaires, le syndrome de leuco-encéphalopathie postérieure  
32 réversible, la dépression, le psoriasis érythrodermique et l'exposition au cours de la grossesse.  
33 L'analyse des données de tolérance notifiées depuis l'AMM de STELARA n'a pas identifié de  
34 nouveau signal susceptible de modifier son profil de tolérance. Toutefois des modifications ont été  
35 apportées au RCP (annexe) :

36 Rubrique 4.4 « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » :

- 37 - La section « Tumeur maligne » a été mise à jour afin de recommander à ce que tous les  
38 patients soient surveillés pour éviter l'apparition d'un cancer cutané non-mélanome.
- 39 - La section « Populations spécifiques » a été mise à jour et informe que le nombre de patients  
40 âgés de 65 ans et plus étudiés n'est pas suffisant pour déterminer s'ils répondent différemment  
41 des patients plus jeunes.

42 Rubrique 4.6 « Fécondité, grossesse et allaitement » :

- 43 - La section « Fertilité » a été ajoutée. Il y est précisé que l'effet de l'ustekinumab sur la fertilité  
44 n'a pas été étudié.

45 Rubrique 4.8 « Effets indésirables » :

- 46 - Les effets indésirables suivants ont été ajoutés : zona, paralysie faciale, nausée, psoriasis  
47 pustuleux et arthralgie.
- 48 - Les données issues des études cliniques comparatives (nombre de patients, durée de suivi,  
49 fréquence de certains effets indésirables) ont été mises à jour.

## 1 Rubrique 5.1 « Propriétés pharmacodynamiques » :

2 - L'efficacité de l'ustekinumab a été mise à jour : « il a été montré que l'ustekinumab améliore les  
3 signes et symptômes, la fonction physique et la qualité de vie et réduit le taux de progression  
4 des atteintes articulaires périphériques des adultes atteints de rhumatisme psoriasis actif. »

5 -

### 6 8.2.4 Données issues du PRAC

7 En février 2014, le PRAC a conclu à un risque de « dermatite exfoliative » et « d'exfoliation  
8 cutanée » au cours d'un traitement par STELARA. L'ajout de ces nouveaux effets indésirables  
9 dans le RCP de STELARA est en cours d'évaluation.

## 11 08.3 Résumé & discussion

12 L'ustekinumab (STELARA) a été évalué dans le traitement du rhumatisme psoriasique dans deux  
13 études *versus* placebo, randomisées en double aveugle chez 927 patients (615 dans l'étude  
14 PSUMMIT 1 et 312 dans l'étude PSUMMIT 2) ayant un RP actif malgré un traitement par AINS  
15 et/ou DMARD.

16 On peut s'interroger sur le choix du placebo comme comparateur dans ces études dans la mesure  
17 où des anti-TNF étaient déjà disponibles au moment de leur mise en place (2009-2010).

18  
19 Dans l'étude PSUMMIT 1, les patients inclus avaient une forme active de RP malgré un traitement  
20 par MTX à l'inclusion pour 48,1% d'entre eux et aucun n'avait préalablement été traité par un anti-  
21 TNF. Dans l'étude PSUMMIT 2, 57,7% des patients avaient préalablement reçu un ou plusieurs  
22 anti-TNF. Dans chacune des deux études, plus de 10% des patients n'avaient pas préalablement  
23 été traités par AINS ou DMARD avant l'inclusion.

24 L'ustekinumab était administré à la dose de 45 mg ou de 90 mg, seul ou en association au MTX,  
25 en injection sous-cutanée aux semaines 0 et 4 puis toutes les 12 semaines.

26 La randomisation dans le groupe ustekinumab 90 mg était indépendante du poids des patients  
27 alors que cette dose est réservée, d'après le RCP, aux sujets pesant plus de 100 kg.

28  
29 Le pourcentage de patients ayant obtenu une réponse ACR 20 à la semaine 24 (critère de  
30 jugement principal) a été supérieur dans les groupes ustekinumab par rapport au groupe placebo :

31 - étude PSUMMIT 1 :

32 · 42,4% avec l'ustekinumab 45 mg *versus* 22,8% avec le placebo, soit une différence absolue  
33 de 19,6% (p<0,001) ;

34 · 49,5% avec l'ustekinumab 90 mg *versus* 22,8% avec le placebo, soit une différence absolue  
35 de 26,7% (p<0,001) ;

36 - étude PSUMMIT 2 :

37 · 43,7% avec l'ustekinumab 45 mg *versus* 20,2% avec le placebo, soit une différence absolue  
38 de 23,5% (p<0,001) ;

39 · 43,8% avec l'ustekinumab 90 mg *versus* 20,2% avec le placebo, soit une différence absolue  
40 de 23,6% (p<0,001).

41 Le bénéfice de l'ustekinumab 45 mg *versus* placebo, en termes de réponse ACR 20, a été observé  
42 à la fois chez les patients prenant du MTX et chez ceux n'en prenant pas (études PSUMMIT 1 et  
43 2).

44 En revanche, dans l'étude PSUMMIT 2, dans le sous-groupe de patients recevant du MTX, le  
45 pourcentage de patients ayant une réponse ACR 20 n'était pas différent entre les patients sous  
46 ustekinumab 90 mg et ceux sous placebo. Le bénéfice de l'ustekinumab *versus* placebo, en  
47 termes de réponse ACR 20, a été observé à la fois dans le sous-groupe de patients naïfs d'anti-  
48 TNF et dans celui de patients précédemment traités par anti-TNF. Toutefois, les résultats de cette  
49 analyse en sous-groupe doivent être interprétés avec prudence dans la mesure où la  
50 randomisation n'était pas stratifiée en fonction des antécédents ou non de traitement par anti-TNF.

51  
52 Une analyse hiérarchique des 5 critères de jugement secondaires majeurs a été mise en œuvre.

1 L'efficacité à S24 en termes de variation de l'indice HAQ-DI, de réponse PASI 75 et de réponse  
2 ACR 50 a été supérieure dans les groupes ustekinumab par rapport au groupe placebo dans les  
3 deux études. L'efficacité en termes de réponse ACR 70 a été supérieure dans les groupes  
4 ustekinumab par rapport au groupe placebo dans l'étude PSUMMIT 1 mais pas dans l'étude  
5 PSUMMIT 2.

6 Une amélioration cliniquement significative de la qualité de vie a été observée sous ustekinumab  
7 selon le score DLQI (baisse du score > 5 points). Cependant, l'impact de l'ustekinumab sur la  
8 qualité de vie selon le score SF36 est différent en fonction des études (PSUMMIT 1 et PSUMMIT  
9 2) et en fonction de ses composantes (physique ou mentale).

10 Les résultats à S52 et S60 ont montré que l'efficacité de l'ustekinumab sur les signes et  
11 symptômes du RP était maintenue dans le temps.

12  
13 L'effet de l'ustekinumab sur la progression de la destruction articulaire a été évalué comme un  
14 critère de jugement secondaire et repose uniquement sur les résultats de l'étude PSUMMIT 1  
15 compte tenu des biais importants de l'étude PSUMMIT 2 (caractéristiques cliniques à l'inclusion  
16 hétérogènes entre les groupes de traitement et pourcentage élevé de données manquantes).

17 Dans l'étude PSUMMIT 1, la variation moyenne du score total vdH-S modifié par rapport à  
18 l'inclusion a été inférieure dans le groupe ustekinumab 45 mg (+0,28 ; p=0,001) et le groupe  
19 ustekinumab 90 mg (+0,17 ; p<0,001) que dans le groupe placebo (+1,20), témoignant d'une  
20 destruction articulaire moindre chez les patients traités par ustekinumab.

21 Le ralentissement de la progression de la destruction articulaire a été supérieur dans les groupes  
22 ustekinumab par rapport au groupe placebo chez les patients recevant ou pas du MTX de façon  
23 concomitante.

24 Compte tenu des biais méthodologiques de l'étude PSUMMIT 2, seule étude ayant inclus des  
25 patients ayant précédemment été traités par anti-TNF, il n'est pas possible d'interpréter l'effet de  
26 l'ustekinumab sur la progression de la destruction articulaire chez les patients ayant préalablement  
27 été traités par un ou plusieurs anti-TNF.

28  
29 Le profil de tolérance de l'ustekinumab dans le rhumatisme psoriasique est similaire à celui  
30 observé dans le psoriasis. Dans les études PSUMMIT 1 et 2, les événements indésirables les plus  
31 fréquemment associés à l'ustekinumab ont été les infections. Les autres effets indésirables  
32 fréquents pouvant survenir lors du traitement par ustekinumab sont : vertiges, céphalée, fatigue,  
33 diarrhée, nausée, myalgie, arthralgie, prurit, érythème et douleur au site d'injection. Les données à  
34 long terme (jusqu'à 108 semaines dans l'étude PSUMMIT 1) ont montré une augmentation  
35 proportionnée de l'incidence des événements indésirables avec le temps.

36

## 37 **08.4** Programme d'études

38 Une étude de phase III est en cours dans la maladie de Crohn (date prévisionnelle de dépôt de  
39 demande d'AMM : novembre 2015).

40

41

## 42 **09** PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

---

43 STELARA a démontré son efficacité *versus* placebo en seconde intention, seul ou en association  
44 avec le méthotrexate, dans les formes actives de rhumatisme psoriasique, réfractaires aux  
45 traitements de fond conventionnels incluant le méthotrexate.

46 Toutefois, en l'absence de données comparant STELARA aux anti-TNF $\alpha$  et de démonstration de  
47 son efficacité sur la destruction articulaire en cas d'échec d'un ou plusieurs anti-TNF $\alpha$ , la place de  
48 STELARA par rapport aux anti-TNF $\alpha$  dans la prise en charge du rhumatisme psoriasique ne peut  
49 être précisée.

50

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52

## 010 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

---

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

### 010.1 Service Médical Rendu

► Le rhumatisme psoriasique est une maladie chronique, qui dans certaines de ses formes, peut être grave et invalidante.

► STELARA entre dans le cadre d'un traitement symptomatique.

► Son efficacité et sa tolérance n'ont été évaluées que *versus* placebo alors qu'il était possible de se comparer à un traitement actif. L'effet clinique démontré *versus* placebo est de modeste amplitude (différence absolue en termes de réponse ACR20 entre 19,6% et 23,5%) et l'effet structural a été démontré sur un critère de jugement secondaire. En conséquence, le rapport efficacité/effets indésirables de STELARA est moyen.

► Il existe des alternatives thérapeutiques.

► STELARA a démontré son efficacité *versus* placebo en seconde intention, seul ou en association avec le méthotrexate, dans les formes actives de rhumatisme psoriasique, réfractaires aux traitements de fond conventionnels incluant le méthotrexate.

Toutefois, en l'absence de données comparant STELARA aux anti-TNF $\alpha$  et de démonstration de son efficacité sur la destruction articulaire en cas d'échec d'un ou plusieurs anti-TNF $\alpha$ , la place de STELARA par rapport aux anti-TNF $\alpha$  dans la prise en charge du rhumatisme psoriasique ne peut être précisée.

► Intérêt de santé publique :

Compte tenu :

- du faible fardeau lié au faible effectif de patients répondant de façon inadéquate au traitement de fond antérieur malgré la gravité de la maladie ;
  - du besoin de santé publique identifié,
  - de l'absence de données comparatives *versus* anti-TNF $\alpha$  et de données d'efficacité sur la destruction articulaire en cas d'échec d'un ou plusieurs anti-TNF $\alpha$ ,
- il n'est pas attendu d'impact sur la santé publique pour la spécialité STELARA dans le traitement du rhumatisme psoriasique par rapport aux alternatives existantes.

**Compte tenu :**

- **d'un rapport efficacité/effets indésirables moyen,**
  - **d'une démonstration sur la destruction articulaire chez les patients naïfs d'anti-TNF $\alpha$  sur un critère de jugement secondaire,**
  - **de l'absence de démonstration de son efficacité sur la destruction articulaire en cas d'échec d'un ou plusieurs anti-TNF $\alpha$ ,**
  - **de l'existence d'alternatives ayant démontré une efficacité sur la destruction articulaire et**
  - **de l'absence de données comparatives permettant de situer la place de STELARA dans la stratégie thérapeutique par rapport aux anti-TNF $\alpha$ ,**
- la Commission considère que le service médical rendu par STELARA est modéré dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif chez l'adulte lorsque la réponse à un précédent traitement de fond antirhumatismal non-biologique (DMARD) a été inadéquate.

► **Taux de remboursement proposé : 30 %**

## 1 010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

### 2 **Compte tenu :**

- 3 - de l'absence de données comparant STELARA aux anti-TNF $\alpha$ ,
- 4 - d'une démonstration sur la destruction articulaire chez les patients naïfs d'anti-TNF $\alpha$  sur
- 5 un critère de jugement secondaire,
- 6 - de l'absence de démonstration de son efficacité sur la destruction articulaire en cas
- 7 d'échec d'un ou plusieurs anti-TNF $\alpha$  et
- 8 - de l'existence d'alternatives ayant démontré une efficacité sur la destruction articulaire,
- 9 STELARA, seul ou en association au méthotrexate, n'apporte pas d'amélioration du service
- 10 médical rendu (ASMR V, inexistante) par rapport aux anti-TNF- $\alpha$  dans le traitement du
- 11 rhumatisme psoriasique actif chez l'adulte lorsque la réponse à un précédent traitement de
- 12 fond antirhumatismal non-biologique (DMARD) a été inadéquate.
- 13

## 14 010.3 Population cible

15 La population cible de STELARA dans cette extension d'indication est constituée par les patients  
16 adultes atteints de rhumatisme psoriasique actif qui n'ont pas répondu de manière satisfaisante  
17 aux traitements de fond non biologiques.

18 Les données épidémiologiques françaises sont limitées et anciennes.

19 D'après l'enquête épidémiologique (Epirhum)<sup>15</sup> réalisée en 2001 par la section Epidémiologie de la  
20 Société Française de Rhumatologie, le taux de prévalence du rhumatisme psoriasique dans la  
21 population âgée de 18 ans et plus, serait de 0,19%, IC 95% = [0,08-0,35]. En appliquant ce chiffre  
22 aux données INSEE au 1<sup>er</sup> janvier 2014 (population  $\geq$  18 ans = 49 814 448), la population atteinte  
23 de rhumatisme psoriasique en France peut être estimée à environ 95 000 personnes adultes  
24 (estimation comprise entre 40 000 et 175 000 personnes).

25 L'absence de données épidémiologiques précises sur la fréquence des formes périphériques  
26 sévères et évolutives ainsi que sur le taux de réponse au traitement de fond conduit à faire les  
27 hypothèses suivantes (avis d'experts) :

28 - 50 à 60% des patients atteints de rhumatisme psoriasique ont une forme périphérique sévère et  
29 évolutive nécessitant l'utilisation du méthotrexate.

30 - 15 à 20% des patients auraient une réponse inadéquate au méthotrexate.

31 Sur ces bases, 7 000 à 11 000 patients atteints de rhumatisme psoriasique de forme périphérique,  
32 sévère et évolutive auraient une réponse inadéquate au traitement de fond.

### 33 **En conclusion**

34 La population cible de STELARA dans le rhumatisme psoriasique serait comprise entre 7 000 et  
35 11 000 patients.

## 41 011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

---

### 42 **► Conditionnements**

43 Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de  
44 traitement.

### 45 **► Demandes particulières inhérentes à la prise en charge**

46 La Commission rappelle que STELARA est un médicament d'exception.

<sup>15</sup> Saraux A. et al. Prevalence of spondylarthropathies in France: 2001. Ann Rheum Dis 2005; 64 : 1431-1435.

1 **ANNEXE :**

2

3 Tableau comparatif du RCP actuel (rectificatif du 20/03/2014) et de la précédente version (rectificatif de 15/03/2010)

4

5 Les ajouts concernant l'extension d'indication sont **soulignés ET surlignés**, tandis que les ajouts concernant STELARA dans sa globalité sont uniquement

6 **soulignés.**

7 Les suppressions sont indiquées en ~~barré~~

RUBRIQUES	Décision CE du 15 mars 2010	RCP approuvé au CHMP du 20 mars 2014
<b>4. DONNEES CLINIQUES</b>		
<b>4.1 Indications thérapeutiques</b>	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 (voir rubrique 5.1).	<p><u>Psoriasis en plaques</u> 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 (MTX) ou la puvathérapie (psoralène et UVA) (voir rubrique 5.1).</p> <p><b>Rhumatisme psoriasique (RP)</b> STELARA, seul ou en association avec le méthotrexate (MTX), est indiqué dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif chez l'adulte lorsque la réponse à un précédent traitement de fond antirhumatismal non-biologique (DMARD) a été inadéquate (voir rubrique 5.1).</p>
<b>4.2 Posologie et mode d'administration</b>	<p>STELARA est destiné à une utilisation sous la responsabilité et la surveillance de médecins qualifiés en matière de diagnostic et de traitement du psoriasis.</p> <p><u>Posologie</u> La posologie recommandée de STELARA est d'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.</p> <p>L'arrêt du traitement doit être envisagé chez les patients ne présentant pas de réponse après 28 semaines de traitement.</p> <p><i>Patients de poids &gt; 100 kg</i> Pour les patients ayant un poids &gt; 100 kg la dose initiale est de 90 mg administrée en sous-cutanée, suivie d'une dose de 90 mg 4 semaines plus tard, puis ensuite toutes les 12 semaines. Chez ces patients, l'efficacité de la dose de 45 mg a également été démontrée. Cependant, la dose de 90 mg a montré une meilleure efficacité.(voir rubrique 5.1, Tableau 2)</p> <p><i>Sujets âgés (≥ 65 ans)</i> Il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie chez les sujets âgés (voir rubrique 4.4).</p> <p><i>Enfants et adolescents (&lt; 18 ans)</i> En l'absence de données sur la tolérance et l'efficacité, STELARA ne doit pas être utilisé</p>	<p>STELARA est destiné à une utilisation sous la responsabilité et la surveillance de médecins qualifiés en matière de diagnostic et de traitement du psoriasis ou du <b>rhumatisme psoriasique</b>.</p> <p><u>Posologie</u> <u>Psoriasis en plaques</u> La posologie recommandée de STELARA est d'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.</p> <p>L'arrêt du traitement doit être envisagé chez les patients ne présentant pas de réponse après 28 semaines de traitement.</p> <p><i>Patients de poids &gt; 100 kg</i> Pour les patients ayant un poids &gt; 100 kg la dose initiale est de 90 mg administrée en sous-cutanée, suivie d'une dose de 90 mg 4 semaines plus tard, puis ensuite toutes les 12 semaines. Chez ces patients, l'efficacité de la dose de 45 mg a également été démontrée. Cependant, la dose de 90 mg a montré une meilleure efficacité (voir rubrique 5.1, Tableau 2).</p> <p><b>Rhumatisme psoriasique (RP)</b> La posologie recommandée de STELARA est d'une dose initiale de 45 mg administrée par voie sous-cutanée, suivie d'une dose de 45 mg 4 semaines plus tard, puis ensuite toutes les 12 semaines. Il est possible d'utiliser 90 mg chez les patients ayant un poids &gt; 100 kg.</p> <p>L'arrêt du traitement doit être envisagé chez les patients ne présentant pas de réponse après 28 semaines de traitement.</p>

RUBRIQUES	Décision CE du 15 mars 2010	RCP approuvé au CHMP du 20 mars 2014
	<p>chez les enfants et les adolescents de moins 18 ans.</p> <p><b>Insuffisance rénale et hépatique</b></p> <p>STELARA n'a pas été étudié chez ces populations de patients. Aucune recommandation de dose ne peut être faite.</p> <p><u>Mode d'administration</u> STELARA est destinée à l'injection sous-cutanée. Lorsque cela est possible, les sites où la peau présente du psoriasis ne doivent pas être utilisés comme sites d'injection.</p> <p>Après une formation appropriée à la technique d'injection sous-cutanée, les patients peuvent s'auto-injecter STELARA si leur médecin l'estime approprié. Cependant, le médecin doit assurer un suivi approprié des patients. Les patients doivent être informés de la nécessité d'injecter la totalité de STELARA selon les instructions mentionnées dans la notice. Des instructions détaillées pour l'administration sont mentionnées dans la notice.</p> <p>Pour d'autres précautions particulières de préparation et de manipulation, voir rubrique 6.6.</p>	<p><i>Sujets âgés (≥ 65 ans)</i> Il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie chez les sujets âgés (voir rubrique 4.4).</p> <p><i>Insuffisance rénale et hépatique</i> STELARA n'a pas été étudié chez ces populations de patients. Aucune recommandation de dose ne peut être faite.</p> <p><i>Population pédiatrique</i> La tolérance et l'efficacité de STELARA chez les enfants de moins de 18 ans, n'ont pas été évaluées. Aucune donnée n'est disponible.</p> <p><u>Mode d'administration</u> STELARA est destiné à l'injection sous-cutanée. Lorsque cela est possible, les sites où la peau présente du psoriasis ne doivent pas être utilisés comme sites d'injection.</p> <p>Après une formation appropriée à la technique d'injection sous-cutanée, les patients peuvent s'auto-injecter STELARA si leur médecin l'estime approprié. Cependant, le médecin doit assurer un suivi approprié des patients. Les patients doivent être informés de la nécessité d'injecter la totalité de STELARA selon les instructions mentionnées dans la notice. Des instructions détaillées pour l'administration sont mentionnées dans la notice.</p> <p>Pour d'autres précautions particulières de préparation et de manipulation, voir rubrique 6.6.</p>
<b>4.3 Contre-indications</b>	<p>Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients (voir rubrique 6.1).</p> <p>Infection évolutive sévère (par exemple une tuberculose active).</p>	<p>Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 .</p> <p>Infection active et cliniquement importante (par exemple une tuberculose active ; voir rubrique 4.4).</p>
<b>4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</b>	<p><u>Infections</u> 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 (voir rubrique 4.8).</p> <p>Des précautions doivent être prises avant l'utilisation de STELARA chez les patients présentant une infection chronique ou ayant des antécédents d'infections récurrentes (voir rubrique 4.3 concernant les infections évolutives sévères).</p> <p>Avant d'initier le traitement par STELARA, les patients doivent être dépistés pour la tuberculose. STELARA ne doit pas être donné à des patients présentant une tuberculose active (voir rubrique 4.3). Le traitement d'une tuberculose latente doit être initié avant l'administration de STELARA. Un traitement anti-tuberculeux doit également être envisagé avant l'initiation de STELARA chez les patients ayant des antécédents de tuberculose latente ou active et pour lesquels le suivi d'un traitement adapté ne peut être confirmé. Les patients recevant STELARA doivent être étroitement surveillés pour dépister les signes et symptômes de tuberculose active pendant et après traitement.</p> <p>Les patients doivent être informés de la nécessité de consulter un médecin en cas de</p>	<p><u>Infections</u> 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 (voir rubrique 4.8).</p> <p>Des précautions doivent être prises avant l'utilisation de STELARA chez les patients présentant une infection chronique ou ayant des antécédents d'infections récurrentes (voir rubrique 4.3).</p> <p>Avant d'initier le traitement par STELARA, les patients doivent être dépistés pour la tuberculose. STELARA ne doit pas être donné à des patients présentant une tuberculose active (voir rubrique 4.3). Le traitement d'une tuberculose latente doit être initié avant l'administration de STELARA. Un traitement anti-tuberculeux doit également être envisagé avant l'initiation de STELARA chez les patients ayant des antécédents de tuberculose latente ou active et pour lesquels le suivi d'un traitement adapté ne peut être confirmé. Les patients recevant STELARA doivent être étroitement surveillés pour dépister les signes et symptômes de tuberculose active pendant et après traitement.</p> <p>Les patients doivent être informés de la nécessité de consulter un médecin en cas de survenue de signes ou symptômes évocateurs d'une infection. Si un patient développe une infection grave, le patient devra être étroitement surveillé et STELARA ne devra pas être administré avant la guérison de l'infection.</p>

RUBRIQUES	Décision CE du 15 mars 2010	RCP approuvé au CHMP du 20 mars 2014
	<p>survenue de signes ou symptômes évocateurs d'une infection. Si un patient développe une infection grave, le patient devra être étroitement surveillé et STELARA ne devra pas être administré avant la guérison de l'infection.</p> <p><u>Tumeurs malignes</u> Les immunosuppresseurs comme l'ustekinumab sont susceptibles d'augmenter le risque de malignité. Certains patients qui ont reçu STELARA dans des études cliniques ont développé des tumeurs malignes cutanées et non-cutanées (voir rubrique 4.8).</p> <p>Il n'existe pas d'étude chez des patients avec antécédents de tumeurs malignes ou chez des patients qui ont continué leur traitement alors qu'ils avaient développé une tumeur maligne sous STELARA. En conséquence, des précautions doivent être prises lorsqu'on envisage un traitement de ces patients par STELARA.</p> <p><u>Réactions d'hypersensibilité</u> En cas de survenue d'une réaction anaphylactique ou d'une autre réaction allergique grave, l'administration de STELARA doit être immédiatement interrompue et un traitement approprié doit être instauré (voir rubrique 4.8).</p> <p><u>Vaccinations</u> Il est recommandé que les vaccins vivants viraux et bactériens (tel que Bacille de Calmette-Guérin (BCG)) ne soient pas administrés de manière concomitante à STELARA. Aucune étude spécifique n'a été conduite chez des patients qui ont reçu récemment un traitement par un vaccin vivant viral ou bactérien. Avant toute vaccination par un traitement vivant viral ou bactérien, le traitement par STELARA doit être arrêté au moins 15 semaines avant et peut être repris au moins 2 semaines après la vaccination. Les prescripteurs doivent consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit des vaccins spécifiques pour toute information supplémentaire ou conseils sur l'utilisation concomitante d'agents immunosuppresseurs après vaccination.</p> <p>Les patients recevant STELARA peuvent recevoir de façon concomitante des vaccins inactivés ou non vivants.</p> <p><u>Traitement immunosuppresseur concomitant</u> La tolérance et l'efficacité de STELARA en association avec d'autres immunosuppresseurs y compris des traitements biologiques, ou de la photothérapie n'ont pas été évaluées. Des précautions doivent être prises avant l'utilisation concomitante d'autres immunosuppresseurs avec STELARA ou lors du relais après d'autres immunosuppresseurs biologiques (voir rubrique 4.5).</p> <p><u>Populations spécifiques</u> <i>Sujets âgés (≥ 65 ans)</i> Chez les sujets âgés de 65 ans ou plus ayant reçu STELARA, aucune différence globale concernant l'efficacité et la tolérance n'a été observée en comparaison avec les sujets jeunes. De façon générale, en raison d'une incidence plus élevée d'infections dans la population âgée, la prudence doit être envisagée pendant le traitement des sujets âgés.</p>	<p><u>Tumeurs malignes</u> Les immunosuppresseurs comme l'ustekinumab sont susceptibles d'augmenter le risque de malignité. Certains patients qui ont reçu STELARA dans des études cliniques ont développé des tumeurs malignes cutanées et non-cutanées (voir rubrique 4.8).</p> <p>Il n'existe pas d'étude chez des patients avec antécédents de tumeurs malignes ou chez des patients qui ont continué leur traitement alors qu'ils avaient développé une tumeur maligne sous STELARA. En conséquence, des précautions doivent être prises lorsqu'on envisage un traitement de ces patients par STELARA.</p> <p>Tous les patients doivent être surveillés pour éviter l'apparition d'un cancer cutané non-mélanome, en particulier ceux âgés de plus de 60 ans, ceux avec des antécédents médicaux de traitements prolongés par immunosuppresseurs ou ceux ayant des antécédents de traitement par puvathérapie (voir rubrique 4.8).</p> <p><u>Réactions d'hypersensibilité</u> Des réactions d'hypersensibilité graves ont été rapportées depuis la commercialisation, dans certains cas plusieurs jours après le traitement. Des anaphylaxies et angioedèmes sont survenus. En cas de survenue d'une réaction anaphylactique ou d'une autre réaction d'hypersensibilité grave, un traitement approprié doit être instauré et l'administration de STELARA doit être immédiatement interrompue (voir rubrique 4.8).</p> <p><u>Vaccinations</u> Il est recommandé que les vaccins vivants viraux et bactériens (tel que Bacille de Calmette-Guérin (BCG)) ne soient pas administrés de manière concomitante à STELARA. Aucune étude spécifique n'a été conduite chez des patients qui ont reçu récemment un traitement par un vaccin vivant viral ou bactérien. Aucune donnée n'est disponible sur la transmission secondaire d'infection par vaccins vivants chez les patients recevant STELARA. Avant toute vaccination par un traitement vivant viral ou bactérien, le traitement par STELARA doit être arrêté au moins 15 semaines avant et peut être repris au moins 2 semaines après la vaccination. Les prescripteurs doivent consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit des vaccins spécifiques pour toute information supplémentaire ou conseils sur l'utilisation concomitante d'agents immunosuppresseurs après vaccination.</p> <p>Les patients recevant STELARA peuvent recevoir de façon concomitante des vaccins inactivés ou non vivants.</p> <p>Le traitement au long cours par STELARA ne réprime pas la réponse immunitaire humorale aux vaccins pneumococcique polysaccharidique et anti-tétanique (voir rubrique 5.1).</p> <p><u>Traitement immunosuppresseur concomitant</u> Lors des études conduites chez les patients atteints de psoriasis, la tolérance et l'efficacité de STELARA en association avec des immunosuppresseurs y compris des traitements biologiques, ou de la photothérapie n'ont pas été évaluées. <b>Lors des études conduites chez les patients atteints de rhumatisme psoriasique, il n'est pas apparu que l'utilisation concomitante de MTX influence la tolérance et l'efficacité de STELARA.</b> Des précautions doivent être prises avant l'utilisation concomitante d'autres immunosuppresseurs avec STELARA ou lors du relais après d'autres immunosuppresseurs biologiques (voir rubrique 4.5).</p> <p><u>Immunothérapie</u> STELARA n'a pas été évalué chez des patients qui ont été désensibilisés pour leur allergie. On ne</p>

RUBRIQUES	Décision CE du 15 mars 2010	RCP approuvé au CHMP du 20 mars 2014
		<p>sait pas si STELARA peut interférer avec un traitement de désensibilisation pour allergie.</p> <p><u>Populations spécifiques</u> Sujets âgés (≥ 65 ans) Chez les sujets âgés de 65 ans et plus ayant reçu STELARA, aucune différence globale concernant l'efficacité et la tolérance n'a été observée en comparaison avec les sujets jeunes, cependant le nombre de patients âgés de 65 ans et plus n'est pas suffisant pour déterminer s'ils répondent différemment des patients plus jeunes. De façon générale, en raison d'une incidence plus élevée d'infections dans la population âgée, la prudence doit être envisagée pendant le traitement des sujets âgés.</p>
<p><b>4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions</b></p>	<p>Aucune étude d'interaction n'a été réalisée. Dans l'analyse pharmacocinétique réalisée sur la population de patients des études de phase III, l'effet des médicaments les plus souvent utilisés chez des patients présentant un psoriasis (incluant paracétamol, ibuprofène, acide acétylsalicylique, metformine, atorvastatine, lévothyroxine) sur la pharmacocinétique de l'ustekinumab a été exploré. Il n'y a pas eu d'élément suggérant une interaction avec ces médicaments co-administrés. Cette analyse est fondée sur l'observation d'au moins 100 patients (&gt; 5 % de la population étudiée) traités concomitamment par ces médicaments pendant au moins 90 % de la période étudiée.</p> <p>Les vaccins vivants ne doivent pas être donnés de manière concomitante avec STELARA (voir rubrique 4.4).</p> <p>La tolérance et l'efficacité de STELARA en association avec d'autres immunosuppresseurs y compris traitements biologiques, ou la photothérapie n'ont pas été évaluées (voir rubrique 4.4).</p>	<p>Les vaccins vivants ne doivent pas être donnés de manière concomitante avec STELARA (voir rubrique 4.4).</p> <p>Aucune étude d'interaction n'a été réalisée chez l'homme. Dans les analyses pharmacocinétiques réalisées sur la population de patients des études de phase III, l'effet des médicaments concomitants les plus souvent utilisés chez des patients présentant un psoriasis (incluant paracétamol, ibuprofène, acide acétylsalicylique, metformine, atorvastatine, lévothyroxine) sur la pharmacocinétique de l'ustekinumab a été exploré. Il n'y a pas eu d'élément suggérant une interaction avec ces médicaments co-administrés. Cette analyse est fondée sur l'observation d'au moins 100 patients (&gt; 5% de la population étudiée) traités concomitamment par ces médicaments pendant au moins 90% de la période étudiée. <b>La pharmacocinétique de l'ustekinumab n'a pas été modifiée par l'utilisation concomitante de MTX, d'AINS et de corticostéroïdes oraux, ou par une exposition préalable à des anti-TNF-α, chez les patients atteints de rhumatisme psoriasique.</b></p> <p>Les résultats d'une étude in vitro ne suggèrent pas qu'il soit nécessaire d'ajuster la posologie chez les patients recevant de manière concomitante des substrats du CYP450 (voir rubrique 5.2).</p> <p>Lors des études cliniques conduites chez les patients atteints de psoriasis, la tolérance et l'efficacité de STELARA en association avec des immunosuppresseurs y compris traitements biologiques, ou la photothérapie n'ont pas été évaluées. <b>Lors des études cliniques conduites chez les patients atteints de rhumatisme psoriasique, il n'est pas apparu que l'utilisation concomitante de MTX influence la tolérance et l'efficacité de STELARA (voir rubrique 4.4).</b></p>
<p><b>4.6 Fertilité, grossesse et allaitement</b></p>	<p><u>Grossesse</u> Il n'y a pas de donnée adaptée concernant l'utilisation de l'ustekinumab chez les femmes enceintes. 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 (voir rubrique 5.3). 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.</p> <p><u>Allaitement</u> On ne sait pas si l'ustekinumab est excrété dans le lait maternel humain. Des études effectuées chez l'animal ont montré une faible excretion de l'ustekinumab dans le lait maternel. On ne sait pas si l'ustekinumab passe dans la circulation systémique après son ingestion. A cause du risque potentiel d'effets délétères de l'ustekinumab chez les enfants allaités, l'arrêt de l'allaitement pendant le traitement et pendant les 15 semaines qui suivent l'arrêt du traitement ou l'arrêt du traitement par STELARA doivent être réévalués, en tenant compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et de celui du traitement par</p>	<p><u>Femmes en âge de procréer</u> Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode contraceptive efficace pendant le traitement et au moins pendant les 15 semaines qui suivent l'arrêt du traitement.</p> <p><u>Grossesse</u> Il n'y a pas de donnée adaptée concernant l'utilisation de l'ustekinumab chez les femmes enceintes. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas montré d'effets délétères directs ou indirects sur la gestation, le développement embryonnaire/fœtal, la mise bas ou le développement post-natal (voir rubrique 5.3). Par mesure de précaution, il est préférable de ne pas utiliser STELARA pendant la grossesse.</p> <p><u>Allaitement</u> On ne sait pas si l'ustekinumab est excrété dans le lait maternel humain. Des études effectuées chez l'animal ont montré une faible excretion de l'ustekinumab dans le lait maternel. On ne sait pas si l'ustekinumab passe dans la circulation systémique après son ingestion. A cause du risque potentiel d'effets délétères de l'ustekinumab chez les enfants allaités, l'arrêt de l'allaitement pendant le traitement et pendant les 15 semaines qui suivent l'arrêt du traitement ou l'arrêt du traitement par</p>

RUBRIQUES	Décision CE du 15 mars 2010	RCP approuvé au CHMP du 20 mars 2014																								
	STELARA pour la femme.	STELARA doivent être réévalués, en tenant compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et de celui du traitement par STELARA pour la femme.  <u>Fertilité</u> L'effet de l'ustekinumab sur la fertilité humaine n'a pas été évalué (voir rubrique 5.3).																								
<b>4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines</b>	Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.	Stelara n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.																								
<b>4.8 Effets indésirables</b>	<p>Les données sur la tolérance de l'ustekinumab rapportées ci-dessous sont issues 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.</p> <p>Les effets indésirables graves suivants ont été rapportés :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Infections graves</li> <li>• Tumeurs malignes</li> </ul> <p>Les effets indésirables les plus fréquents (&gt; 10%) dans les phases contrôlées et non contrôlées des études cliniques dans le psoriasis avec l'ustekinumab étaient la rhinopharyngite et les infections des voies respiratoires supérieures. La plupart étaient légers et n'ont pas nécessité l'arrêt du traitement à l'étude.</p> <p>Le tableau 1 résume les effets indésirables survenus au cours des études cliniques dans le psoriasis. Les effets indésirables sont classés par Système Organe Classe et par fréquence en utilisant les catégories suivantes : Très fréquent (<math>\geq 1/10</math>), Fréquent (<math>\geq 1/100</math> à <math>&lt; 1/10</math>), Peu fréquent (<math>\geq 1/1\ 000</math> à <math>&lt; 1/100</math>), Rare (<math>\geq 1/10\ 000</math> à <math>&lt; 1/1\ 000</math>), Très rare (<math>&lt; 1/10\ 000</math>), Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables doivent être présentés suivant un ordre décroissant de gravité.</p> <p><i>Tableau 1 Résumé des effets indésirables au cours des études cliniques dans le psoriasis</i></p> <table border="1" data-bbox="331 970 1160 1409"> <thead> <tr> <th>Système Organe Classe</th> <th>Fréquence : Effet Indésirable</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Infections et infestations</td> <td>Très fréquent : Infection des voies respiratoires supérieures, rhinopharyngite Fréquent : Cellulite, infection virale des voies respiratoires supérieures</td> </tr> <tr> <td>Affections psychiatriques</td> <td>Fréquent : Dépression</td> </tr> <tr> <td>Affections du système nerveux</td> <td>Fréquent : Vertiges, céphalée</td> </tr> <tr> <td>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</td> <td>Fréquent : Douleur pharyngolaryngée, congestion nasale</td> </tr> <tr> <td>Affections gastro-intestinales</td> <td>Fréquent : Diarrhée</td> </tr> <tr> <td>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</td> <td>Fréquent : Prurit</td> </tr> </tbody> </table>	Système Organe Classe	Fréquence : Effet Indésirable	Infections et infestations	Très fréquent : Infection des voies respiratoires supérieures, rhinopharyngite Fréquent : Cellulite, infection virale des voies respiratoires supérieures	Affections psychiatriques	Fréquent : Dépression	Affections du système nerveux	Fréquent : Vertiges, céphalée	Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Fréquent : Douleur pharyngolaryngée, congestion nasale	Affections gastro-intestinales	Fréquent : Diarrhée	Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent : Prurit	<p><u>Résumé du profil de sécurité</u> Les effets indésirables les plus fréquents (&gt; 5%), dans les phases contrôlées des études cliniques conduites chez les patients atteints de psoriasis et de <b>rhumatisme psoriasique</b>, avec l'ustekinumab étaient rhinopharyngite, maux de têtes et infection des voies respiratoires supérieures. La plupart ont été considérés comme étant légers et n'ont pas nécessité d'interruption du traitement étudié. Les effets indésirables les plus graves rapportés avec STELARA sont des réactions d'hypersensibilité sévères incluant l'anaphylaxie (voir rubrique 4.4).</p> <p><u>Tableau des effets indésirables</u> Les données sur la tolérance de l'ustekinumab rapportées ci-dessous sont issues de 7 études contrôlées de phase 2 et de phase 3 incluant 4 135 patients atteints de psoriasis et/ou de <b>rhumatisme psoriasique</b>, dont 3 256 patients traités par ustekinumab pendant au moins 6 mois, 1 482 pendant au moins 4 ans et 838 pendant au moins 5 ans.</p> <p>Le tableau 1 liste les effets indésirables survenus au cours des études cliniques dans le psoriasis et dans le <b>rhumatisme psoriasique</b>, ainsi que ceux rapportés depuis la commercialisation. Les effets indésirables sont classés par Système Organe Classe et par fréquence en utilisant les catégories suivantes : Très fréquent (<math>\geq 1/10</math>), Fréquent (<math>\geq 1/100</math> à <math>&lt; 1/10</math>), Peu fréquent (<math>\geq 1/1\ 000</math> à <math>&lt; 1/100</math>), Rare (<math>\geq 1/10\ 000</math> à <math>&lt; 1/1\ 000</math>), Très rare (<math>&lt; 1/10\ 000</math>), Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables doivent être présentés suivant un ordre décroissant de gravité.</p> <p><u>Tableau 1</u> Liste des effets indésirables</p> <table border="1" data-bbox="1209 999 2092 1428"> <thead> <tr> <th>Système Organe Classe</th> <th>Fréquence : Effet indésirable</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Infections et infestations</td> <td>Fréquent : Infections dentaires, infection des voies respiratoires supérieures, rhinopharyngite Peu fréquent : Cellulite, zona, infection virale des voies respiratoires supérieures</td> </tr> <tr> <td>Troubles du système immunitaire</td> <td>Peu fréquent: Réactions d'hypersensibilité (incluant rash, urticaire) Rare: Réactions d'hypersensibilité graves (incluant anaphylaxie, angioedème)</td> </tr> <tr> <td>Affections psychiatriques</td> <td>Peu fréquent : Dépression</td> </tr> <tr> <td>Affections du système nerveux</td> <td>Fréquent : Vertiges, céphalée Peu fréquent : Paralysie faciale</td> </tr> </tbody> </table>	Système Organe Classe	Fréquence : Effet indésirable	Infections et infestations	Fréquent : Infections dentaires, infection des voies respiratoires supérieures, rhinopharyngite Peu fréquent : Cellulite, zona, infection virale des voies respiratoires supérieures	Troubles du système immunitaire	Peu fréquent: Réactions d'hypersensibilité (incluant rash, urticaire) Rare: Réactions d'hypersensibilité graves (incluant anaphylaxie, angioedème)	Affections psychiatriques	Peu fréquent : Dépression	Affections du système nerveux	Fréquent : Vertiges, céphalée Peu fréquent : Paralysie faciale
Système Organe Classe	Fréquence : Effet Indésirable																									
Infections et infestations	Très fréquent : Infection des voies respiratoires supérieures, rhinopharyngite Fréquent : Cellulite, infection virale des voies respiratoires supérieures																									
Affections psychiatriques	Fréquent : Dépression																									
Affections du système nerveux	Fréquent : Vertiges, céphalée																									
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Fréquent : Douleur pharyngolaryngée, congestion nasale																									
Affections gastro-intestinales	Fréquent : Diarrhée																									
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent : Prurit																									
Système Organe Classe	Fréquence : Effet indésirable																									
Infections et infestations	Fréquent : Infections dentaires, infection des voies respiratoires supérieures, rhinopharyngite Peu fréquent : Cellulite, zona, infection virale des voies respiratoires supérieures																									
Troubles du système immunitaire	Peu fréquent: Réactions d'hypersensibilité (incluant rash, urticaire) Rare: Réactions d'hypersensibilité graves (incluant anaphylaxie, angioedème)																									
Affections psychiatriques	Peu fréquent : Dépression																									
Affections du système nerveux	Fréquent : Vertiges, céphalée Peu fréquent : Paralysie faciale																									

RUBRIQUES	Décision CE du 15 mars 2010	RCP approuvé au CHMP du 20 mars 2014														
	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="331 204 595 272">Affections musculo-squelettiques et systémiques</td> <td data-bbox="595 204 1178 272">Fréquent : Douleur du dos, myalgie</td> </tr> <tr> <td data-bbox="331 272 595 360">Troubles généraux et anomalies au site d'administration</td> <td data-bbox="595 272 1178 360">Fréquent : Fatigue, érythème au site d'injection Peu fréquent : Réactions au site d'injection (y compris douleur, gonflement, prurit, induration, hémorragie, ecchymose et irritation)</td> </tr> </table>	Affections musculo-squelettiques et systémiques	Fréquent : Douleur du dos, myalgie	Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent : Fatigue, érythème au site d'injection Peu fréquent : Réactions au site d'injection (y compris douleur, gonflement, prurit, induration, hémorragie, ecchymose et irritation)	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="1209 204 1487 272">Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</td> <td data-bbox="1487 204 2092 272">Fréquent : Douleur oropharyngée Peu fréquent : Congestion nasale</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1209 272 1487 341">Affections gastro-intestinales</td> <td data-bbox="1487 272 2092 341">Fréquent : Diarrhée, nausée</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1209 341 1487 389">Affections de la peau et du tissu sous-cutané</td> <td data-bbox="1487 341 2092 389">Fréquent : Prurit Peu fréquent : Psoriasis pustuleux</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1209 389 1487 464">Affections musculo-squelettiques et systémiques</td> <td data-bbox="1487 389 2092 464">Fréquent : Douleur du dos, myalgie, arthralgie</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1209 464 1487 592">Troubles généraux et anomalies au site d'administration</td> <td data-bbox="1487 464 2092 592">Fréquent : Fatigue, érythème au site d'injection, douleur au site d'injection Peu fréquent : Réactions au site d'injection (y compris hémorragie, hématome, induration, gonflement et prurit)</td> </tr> </table>	Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Fréquent : Douleur oropharyngée Peu fréquent : Congestion nasale	Affections gastro-intestinales	Fréquent : Diarrhée, nausée	Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent : Prurit Peu fréquent : Psoriasis pustuleux	Affections musculo-squelettiques et systémiques	Fréquent : Douleur du dos, myalgie, arthralgie	Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent : Fatigue, érythème au site d'injection, douleur au site d'injection Peu fréquent : Réactions au site d'injection (y compris hémorragie, hématome, induration, gonflement et prurit)
	Affections musculo-squelettiques et systémiques	Fréquent : Douleur du dos, myalgie														
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent : Fatigue, érythème au site d'injection Peu fréquent : Réactions au site d'injection (y compris douleur, gonflement, prurit, induration, hémorragie, ecchymose et irritation)															
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Fréquent : Douleur oropharyngée Peu fréquent : Congestion nasale															
Affections gastro-intestinales	Fréquent : Diarrhée, nausée															
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent : Prurit Peu fréquent : Psoriasis pustuleux															
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Fréquent : Douleur du dos, myalgie, arthralgie															
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent : Fatigue, érythème au site d'injection, douleur au site d'injection Peu fréquent : Réactions au site d'injection (y compris hémorragie, hématome, induration, gonflement et prurit)															
<p><u>Infections</u> Dans les études contrôlées chez des patients atteints de psoriasis, le taux d'infections ou infections graves, a été similaire entre le groupe de patients traités par l'ustekinumab et celui recevant le placebo. Dans les phases contrôlées <i>versus</i> placebo des études cliniques chez les patients présentant un psoriasis, le taux d'infections a été de 1,39 par patient-année dans le groupe de l'ustekinumab et de 1,21 dans le groupe placebo. La fréquence des infections graves a été de 0,01 par patient-année dans le groupe de l'ustekinumab (5 infections graves chez 407 patient-années) et de 0,02 dans le groupe placebo (3 infections graves chez 177 patient-années) (voir rubrique 4.4).</p> <p>Dans les phases contrôlées et non-contrôlées des études cliniques sur le psoriasis, concernant les patients traités par l'ustekinumab, la fréquence des infections a été de 1,24 par patient-année et celle des infections graves de 0,01 par patient-année (24 infections graves chez 2 251 patient-années), les infections graves rapportées comprenaient des cellulites, diverticulites, ostéomyélites, infections virales, gastroentérites, pneumonies et infections des voies urinaires.</p> <p>Dans les études cliniques, les patients présentant une tuberculose latente traitée de manière concomitante par l'isoniazide n'ont pas développé de tuberculose.</p> <p><u>Tumeurs malignes</u> Dans les phases contrôlées <i>versus</i> placebo des études cliniques sur le psoriasis, l'incidence des tumeurs malignes à l'exception des cancers cutanés non-mélanomateux a été de 0,25 pour 100 patient-années dans le groupe de patients ustekinumab (1 patient sur 406 patient-années) <i>versus</i> 0,57 dans le groupe placebo (1 patient sur 177 patient-années). L'incidence des cancers cutanés non-mélanomateux a été de 0,74 par 100</p>	<p><u>Description de certains effets indésirables</u></p> <p><u>Infections</u> Dans les études contrôlées <i>versus</i> placebo chez des patients atteints de psoriasis <b>et/ou de rhumatisme psoriasique</b>, le taux d'infections ou infections graves, a été similaire entre le groupe de patients traités par l'ustekinumab et celui recevant le placebo. Dans les phases contrôlées <i>versus</i> placebo des études cliniques chez les patients présentant un psoriasis <b>et chez les patients présentant un rhumatisme psoriasique</b>, le taux d'infections a été de 1,27 par patient-année dans le groupe de l'ustekinumab et de 1,17 dans le groupe placebo. La fréquence des infections graves a été de 0,01 par patient-année dans le groupe de l'ustekinumab (5 infections graves chez 616 patient-années) et de 0,01 dans le groupe placebo (4 infections graves chez 287 patient-années) (voir rubrique 4.4).</p> <p>Dans les phases contrôlées et non-contrôlées des études cliniques dans le psoriasis <b>et dans le rhumatisme psoriasique</b>, représentant 9 848 patient-années d'exposition chez 4 135 patients, le suivi médian était de 1,1 années ; 3,2 années pour les études dans le psoriasis et 1,0 année pour les études dans le rhumatisme psoriasique. Concernant les patients traités par l'ustekinumab, la fréquence des infections a été de 0,86 par patient-année de suivi et celle des infections graves de 0,01 par patient-année (107 infections graves chez 9 848 patient-années), les infections graves rapportées comprenaient des diverticulites, cellulites, pneumonies, septicémies, appendicites et cholecystites.</p> <p>Dans les études cliniques, les patients présentant une tuberculose latente traitée de manière concomitante par l'isoniazide n'ont pas développé de tuberculose.</p> <p><u>Tumeurs malignes</u> Dans les phases contrôlées <i>versus</i> placebo des études cliniques dans le psoriasis et le <b>rhumatisme psoriasique</b>, l'incidence des tumeurs malignes à l'exception des cancers cutanés non-mélanome a été de 0,16 pour 100 patient-années dans le groupe de patients ustekinumab (1 patient sur 615 patient-années) <i>versus</i> 0,35 dans le groupe placebo (1 patient sur 287 patient-années). L'incidence des cancers cutanés non-mélanome a été de 0,65 par 100 patient-années dans le groupe traité par l'ustekinumab (4 patients sur 615 patient-années) et de 0,70 dans le groupe placebo (2 patients sur 287 patient-années).</p>															

RUBRIQUES	Décision CE du 15 mars 2010	RCP approuvé au CHMP du 20 mars 2014
	<p>patient-années dans le groupe traité par l'ustekinumab (3 patients sur 406 patient-années) et de 1,13 dans le groupe placebo (2 patients sur 176 patient-années).</p> <p>Dans les phases contrôlées et non-contrôlées des études cliniques sur le psoriasis, l'incidence des tumeurs malignes excluant les cancers cutanés non-mélanomateux a été de 0,36 pour 100 patient-années dans le groupe ustekinumab (8 patients sur 2 249 patient-années). Les tumeurs malignes rapportées comprenaient des cancers du sein, du colon, de la tête et du cou, du rein, de la prostate et de la thyroïde. Le taux de survenue des tumeurs malignes rapportées chez les patients traités par l'ustekinumab a été comparable à celui attendu dans la population générale (ratio standardisé d'incidence = 0,68 [intervalle de confiance à 95 % : 0,29-1,34]). L'incidence des cancers cutanés non-mélanomateux était de 0,80 pour 100 patient-années dans le groupe ustekinumab (18 patients sur 2 245 patient-années) (voir rubrique 4.4).</p> <p><u>Réactions d'hypersensibilité</u> Dans les études cliniques de l'ustekinumab, des rash et des urticaires ont été observés chez &lt; 2 % des patients.</p> <p><u>Immunogénicité</u> Environ 5 % des patients traités par l'ustekinumab ont développé des anticorps dirigés contre l'ustekinumab, en général à faible concentration. Aucune corrélation apparente n'a été observée entre le développement de ces anticorps et les réactions au site d'injection. La réponse au traitement tendait à être plus faible chez les patients présentant des anticorps dirigés contre l'ustekinumab ; cependant, la présence d'anticorps ne préjuge pas de la réponse clinique.</p>	<p>Dans les phases contrôlées et non-contrôlées des études cliniques dans le psoriasis et le rhumatisme psoriasique, représentant 9 848 patient-années d'exposition chez 4 135 patients, le suivi médian était de 1,1 années ; 3,2 années pour les études dans le psoriasis et 1,0 année pour les études dans rhumatisme psoriasique. Des tumeurs malignes, excluant les cancers cutanés non-mélanome ont été rapportées chez 55 patients sur 9 830 patient-années de suivi (incidence de 0,56 pour 100 patients-année de suivi pour les patients traités par ustekinumab). Ce taux de tumeurs malignes rapportées chez les patients traités par ustekinumab était comparable à celui attendu dans la population générale (ratio standardisé d'incidence = 0,92 [intervalle de confiance à 95% : 0,69, 1,20], ajusté à l'âge, au sexe et à l'ethnie). Les tumeurs malignes les plus fréquemment rapportées, autre que le cancer cutané non-mélanome étaient des cancers de la prostate, des mélanomes, des cancers colorectaux et du sein. L'incidence des cancers cutanés non-mélanome était de 0,50 pour 100 patient-années de suivi chez les patients traités par ustekinumab (49 patients sur 9 815 patient-années de suivi). Le ratio de patients atteints de cancer basocellulaire versus spinocellulaire (4 : 1) est comparable à celui attendu dans la population générale (voir rubrique 4.4).</p> <p><u>Réactions d'hypersensibilité</u> Au cours des phases contrôlées des études cliniques de l'ustekinumab dans le psoriasis et le rhumatisme psoriasique, des rash et des urticaires ont été observés chez &lt; 1% des patients (voir rubrique 4.4).</p> <p><u>Immunogénicité</u> Lors des essais cliniques, moins de 8% des patients traités par l'ustekinumab ont développé des anticorps dirigés contre l'ustekinumab. Aucune association apparente n'a été observée entre le développement des anticorps dirigés contre l'ustekinumab et la survenue de réactions au site d'injection. La majorité des patients qui étaient anticorps anti-ustekinumab positifs avait des anticorps neutralisants. La réponse au traitement tendait à être plus faible chez les patients anticorps anti-ustekinumab positifs; cependant, la présence d'anticorps ne préjugait pas de la réponse clinique.</p> <p><u>Déclaration des effets indésirables suspectés</u> 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 doivent déclarer tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : <a href="http://www.ansm.sante.fr">www.ansm.sante.fr</a>.</p>
<b>4.9 Surdosage</b>	<p>Aucun cas de surdosage n'a été rapporté.</p> <p>Des doses uniques allant jusqu'à 4,5 mg/kg ont été administrées par voie intraveineuse au cours des études cliniques sans qu'une dose limite toxique n'ait été observée. En cas de surdosage, il est recommandé que le patient soit surveillé afin de dépister tout signe ou symptôme évoquant des effets indésirables et qu'un traitement symptomatique approprié soit immédiatement instauré.</p>	<p>Des doses uniques allant jusqu'à 6 mg/kg ont été administrées par voie intraveineuse au cours des études cliniques sans qu'une dose limite toxique n'ait été observée. En cas de surdosage, il est recommandé que le patient soit surveillé afin de dépister tout signe ou symptôme évoquant des effets indésirables et qu'un traitement symptomatique approprié soit immédiatement instauré.</p>
<b>5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES</b>		
<b>5.1 Propriétés pharmacodynamiques</b>	<p>Classe pharmacothérapeutique : Immunosuppresseurs, inhibiteurs d'interleukine, code ATC : L04AC05.</p> <p><u>Mécanisme d'action</u> L'ustekinumab est un anticorps monoclonal IgG1κ entièrement humain qui se lie avec une</p>	<p>Classe pharmacothérapeutique : Immunosuppresseurs, inhibiteurs d'interleukine, Code ATC : L04AC05.</p> <p><u>Mécanisme d'action</u> L'ustekinumab est un anticorps monoclonal IgG1κ entièrement humain qui se lie spécifiquement à la</p>

RUBRIQUES	Décision CE du 15 mars 2010	RCP approuvé au CHMP du 20 mars 2014
	<p>forte affinité et spécificité à la sous-unité protéique p40 des cytokines humaines IL-12 et IL-23. L'ustekinumab inhibe l'activité de l'IL-12 et de l'IL-23 en empêchant ces cytokines de se lier à leur récepteur protéique IL-12Rβ1 exprimé à la surface de cellules immunitaires. L'ustekinumab ne peut pas se lier à l'IL-12 ou à l'IL-23 si elles sont préalablement fixées à leurs récepteurs cellulaires de surface IL-12Rβ1. Il est donc peu probable que l'ustekinumab contribue à la cytotoxicité des cellules porteuses du récepteur médiée par le complément ou par les anticorps. IL-12 et IL-23 sont des cytokines hétérodimériques sécrétées par des cellules présentatrices d'antigènes activées telles que les macrophages et les cellules dendritiques. IL-12 et IL-23 participent à la fonction immunitaire en contribuant à l'activation de cellules natural killer (NK) et à la différenciation et l'activation des lymphocytes T CD4+. Cependant, un trouble de régulation des IL-12 et IL-23 est associé à des maladies à médiation immunitaire telles que le psoriasis. L'ustekinumab inhibe l'action des IL-12 et IL-23 dans l'activation des cellules immunitaires telles que l'activation de signaux intracellulaires ou encore des sécrétions de cytokines. En conséquence, l'ustekinumab pourrait stopper les signaux et les cascades cytokiniques qui jouent un rôle important dans la pathologie psoriasique.</p> <p><u>Efficacité clinique</u></p> <p>La tolérance et l'efficacité de l'ustekinumab ont été évaluées dans deux études randomisées, en double aveugle <i>versus</i> placebo chez 1 996 patients présentant un psoriasis en plaques modéré à sévère et qui étaient candidats à la photothérapie ou à un autre traitement systémique. De plus, une étude randomisée, simple aveugle investigateur, <i>versus</i> traitement actif a comparé l'ustekinumab et l'étanercept chez des patients présentant un psoriasis en plaques modéré à sévère, qui n'avaient pas répondu, ou qui présentaient une contre-indication, ou qui étaient intolérants à la ciclosporine, ou qui étaient intolérants à la méthotrexate ou la puvathérapie.</p> <p>L'étude Psoriasis 1 (PHOENIX 1) a porté sur 766 patients. 53 % de ces patients n'ont pas répondu, étaient intolérants, ou avaient une contre-indication à un autre traitement systémique. Les patients randomisés dans le groupe ustekinumab ont reçu une dose de 45 mg ou de 90 mg aux semaines 0 et 4 puis toutes les 12 semaines. Les patients randomisés pour recevoir un placebo aux semaines 0 et 4 ont ensuite effectué un cross-over et ont reçu l'ustekinumab (45 mg ou 90 mg) aux semaines 12 et 16 puis toutes les 12 semaines. Les patients randomisés initialement dans le groupe ustekinumab qui ont présenté une réponse PASI 75 (c'est-à-dire une amélioration par rapport à l'inclusion d'au moins 75 % du score PASI : Psoriasis Area and Severity Index) aux semaines 28 et 40 ont été à nouveau randomisés pour recevoir l'ustekinumab toutes les 12 semaines ou un placebo (c.a.d., arrêt du traitement actif). Les patients qui ont été re-randomisés pour recevoir un placebo à la semaine 40 ont reçu à nouveau le traitement par l'ustekinumab à la posologie d'origine lorsqu'ils atteignaient une baisse d'au moins 50 % de l'amélioration de leur score PASI obtenue à la semaine 40. Tous les patients ont été suivis jusqu'à plus de 76 semaines après la première administration du traitement à l'étude.</p> <p>L'étude Psoriasis 2 (PHOENIX 2) a porté sur 1 230 patients. 61 % de ces patients ne répondaient pas, étaient intolérants, ou avaient une contre-indication à un autre traitement systémique. Les patients randomisés dans le groupe ustekinumab ont reçu des doses de 45 mg ou 90 mg aux semaines 0 et 4 suivies par une dose supplémentaire à la semaine 16. Les patients randomisés pour recevoir un placebo aux semaines 0 et 4 ont effectué un cross-over pour recevoir l'ustekinumab (45 mg ou 90 mg) aux semaines 12 et 16. Tous les</p>	<p>sous-unité protéique p40 commune aux cytokines humaines interleukine (IL)-12 et IL-23. L'ustekinumab inhibe la bioactivité de l'IL-12 et de l'IL-23 humaines en empêchant la p40 de se lier au récepteur protéique IL-12Rβ1 exprimé à la surface de cellules immunitaires. L'ustekinumab ne peut pas se lier à l'IL-12 ou à l'IL-23 si elles sont préalablement fixées à leurs récepteurs cellulaires de surface IL-12Rβ1. Il est donc peu probable que l'ustekinumab contribue à la cytotoxicité médiée par le complément ou par les anticorps des cellules comportant des récepteurs à l'IL-12 et/ou IL-23. IL-12 et IL-23 sont des cytokines hétérodimériques sécrétées par des cellules présentatrices d'antigènes activées telles que les macrophages et les cellules dendritiques. Chacune des cytokines participent aux fonctions immunitaires ; l'IL-12 stimule les cellules natural killer (NK) et conduit à la différenciation des lymphocytes T CD4+ vers le phénotype T helper 1 (Th1) ; l'IL-23 induit la différenciation en lymphocyte T helper 17 (Th17). Cependant, une anomalie de la régulation des IL-12 et IL-23 a été associée à des maladies à médiation immunitaire, telles que le psoriasis <b>et le rhumatisme psoriasique</b>.</p> <p>En se fixant à la sous-unité p40 commune aux IL-12 et IL-23, l'ustekinumab peut exercer ses effets cliniques à la fois sur le psoriasis et sur le <b>rhumatisme psoriasique</b> par l'inhibition des voies cytokiniques Th1 et Th17, qui occupent une place centrale dans la physiopathologie de ces maladies.</p> <p><u>Immunisation</u></p> <p>Pendant le suivi à long terme de l'étude Psoriasis 2 (PHOENIX 2), les patients traités par STELARA pendant au moins 3,5 ans ont vu leurs réponses en anticorps vis-à-vis des vaccins pneumococcique polysaccaridique et anti-tétanique augmenter de façon similaire au groupe contrôle psoriasis non traité par voie systémique. Un pourcentage similaire de patients a développé des taux protecteurs d'anticorps anti-pneumococciques et anti-tétaniques et les titres d'anticorps étaient similaires chez les patients traités par STELARA et dans le groupe contrôle.</p> <p><u>Efficacité clinique</u></p> <p><u>Psoriasis en plaques</u></p> <p>La tolérance et l'efficacité de l'ustekinumab ont été évaluées dans deux études randomisées, en double aveugle <i>versus</i> placebo chez 1 996 patients présentant un psoriasis en plaques modéré à sévère et qui étaient candidats à la photothérapie ou à un autre traitement systémique. De plus, une étude randomisée, simple aveugle investigateur, <i>versus</i> traitement actif a comparé l'ustekinumab et l'étanercept chez des patients présentant un psoriasis en plaques modéré à sévère, qui n'avaient pas répondu, ou qui présentaient une contre-indication, ou qui étaient intolérants à la ciclosporine, ou qui étaient intolérants à la puvathérapie.</p> <p>L'étude Psoriasis 1 (PHOENIX 1) a porté sur 766 patients. 53% de ces patients n'ont pas répondu, étaient intolérants, ou avaient une contre-indication à un autre traitement systémique. Les patients randomisés dans le groupe ustekinumab ont reçu une dose de 45 mg ou de 90 mg aux semaines 0 et 4 puis la même dose toutes les 12 semaines. Les patients randomisés pour recevoir un placebo aux semaines 0 et 4 ont ensuite effectué un cross-over et ont reçu l'ustekinumab (45 mg ou 90 mg) aux semaines 12 et 16 puis toutes les 12 semaines. Les patients randomisés initialement dans le groupe ustekinumab qui ont présenté une réponse PASI 75 (c'est-à-dire une amélioration par rapport à l'inclusion d'au moins 75% du score PASI : Psoriasis Area and Severity Index) aux semaines 28 et 40 ont été à nouveau randomisés pour recevoir l'ustekinumab toutes les 12 semaines ou un placebo (c.-à-d., arrêt du traitement actif). Les patients qui ont été re-randomisés pour recevoir un placebo à la semaine 40 ont reçu à nouveau le traitement par l'ustekinumab à la posologie d'origine lorsqu'ils</p>

RUBRIQUES	Décision CE du 15 mars 2010	RCP approuvé au CHMP du 20 mars 2014																																																																																																																						
	<p>patients ont été suivis jusqu'à plus de 52 semaines après la première administration du traitement à l'étude.</p> <p>L'étude Psoriasis 3 (ACCEPT) a porté sur 903 patients présentant un psoriasis modéré à sévère, qui n'avaient pas répondu, ou qui présentaient une contre-indication, ou qui étaient intolérants à un autre traitement systémique, et a comparé l'efficacité de l'ustekinumab à celle de l'éta nercept et a évalué la tolérance de l'ustekinumab et celle de l'éta nercept. Pendant les 12 semaines <i>versus</i> traitement actif, les patients étaient randomisés pour recevoir l'éta nercept (50 mg deux fois par semaine), l'ustekinumab 45 mg aux semaines 0 et 4, ou l'ustekinumab 90 mg aux semaines 0 et 4.</p> <p>Les caractéristiques de la maladie à l'inclusion étaient en général similaires pour tous les groupes traités dans les études Psoriasis 1 et 2, avec un score PASI médian de 17 à 18 à l'inclusion, une surface corporelle atteinte (SCA) médiane à l'inclusion <math>\geq 20</math> et un score DLQI (Dermatology Life Quality Index ou indice dermatologique de qualité de vie) médian compris entre 10 et 12. Environ un tiers (Etude Psoriasis 1) et un quart (Etude Psoriasis 2) des sujets présentaient un rhumatisme psoriasique (Rhum Pso). Un degré similaire de sévérité de la maladie a également été observé dans l'étude Psoriasis 3.</p> <p>Le critère principal de ces études était la proportion de patients qui atteignait une réponse PASI 75 à la semaine 12 par rapport à l'inclusion (voir Tableaux 2 et 3).</p> <p><i>Tableau 2 Résumé des réponses cliniques dans l'étude Psoriasis 1 (PHOENIX 1) et l'étude Psoriasis 2 (PHOENIX 2)</i></p> <table border="1" data-bbox="322 798 1160 1425"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="3">Semaine 12 2 doses (semaine 0 et semaine 4)</th> <th colspan="2">Semaine 28 3 doses (semaine 0, semaine 4 et semaine 16)</th> </tr> <tr> <th>PBO</th> <th>45 mg</th> <th>90 mg</th> <th>45 mg</th> <th>90 mg</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><b>Etude Psoriasis 1</b></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Nombre de patients randomisés</td> <td>255</td> <td>255</td> <td>256</td> <td>250</td> <td>243</td> </tr> <tr> <td>Réponse PASI 50 N (%)</td> <td>26 (10 %)</td> <td>213 (84 %)<sup>a</sup></td> <td>220 (86 %)<sup>a</sup></td> <td>228 (91 %)</td> <td>234 (96 %)</td> </tr> <tr> <td>Réponse PASI 75 N (%)</td> <td>8 (3 %)</td> <td>171 (67 %)<sup>a</sup></td> <td>170 (66 %)<sup>a</sup></td> <td>178 (71 %)</td> <td>191 (79 %)</td> </tr> <tr> <td>Réponse PASI 90 N (%)</td> <td>5 (2 %)</td> <td>106 (42 %)<sup>a</sup></td> <td>94 (37 %)<sup>a</sup></td> <td>123 (49 %)</td> <td>135 (56 %)</td> </tr> <tr> <td>PGA<sup>b</sup> blanchi ou minimal N (%)</td> <td>10 (4 %)</td> <td>151 (59 %)<sup>a</sup></td> <td>156 (61 %)<sup>a</sup></td> <td>146 (58 %)</td> <td>160 (66 %)</td> </tr> <tr> <td>Nombre de patients <math>\leq 100</math> kg</td> <td>166</td> <td>168</td> <td>164</td> <td>164</td> <td>153</td> </tr> <tr> <td>Réponse PASI 75 N (%)</td> <td>6 (4%)</td> <td>124 (74%)</td> <td>107 (65%)</td> <td>130 (79%)</td> <td>124 (81%)</td> </tr> <tr> <td>Nombre de patients <math>&gt; 100</math> kg</td> <td>89</td> <td>87</td> <td>92</td> <td>86</td> <td>90</td> </tr> <tr> <td>Réponse PASI 75 N (%)</td> <td>2 (2%)</td> <td>47 (54%)</td> <td>63 (68%)</td> <td>48 (56%)</td> <td>67 (74%)</td> </tr> </tbody> </table>		Semaine 12 2 doses (semaine 0 et semaine 4)			Semaine 28 3 doses (semaine 0, semaine 4 et semaine 16)		PBO	45 mg	90 mg	45 mg	90 mg	<b>Etude Psoriasis 1</b>						Nombre de patients randomisés	255	255	256	250	243	Réponse PASI 50 N (%)	26 (10 %)	213 (84 %) <sup>a</sup>	220 (86 %) <sup>a</sup>	228 (91 %)	234 (96 %)	Réponse PASI 75 N (%)	8 (3 %)	171 (67 %) <sup>a</sup>	170 (66 %) <sup>a</sup>	178 (71 %)	191 (79 %)	Réponse PASI 90 N (%)	5 (2 %)	106 (42 %) <sup>a</sup>	94 (37 %) <sup>a</sup>	123 (49 %)	135 (56 %)	PGA <sup>b</sup> blanchi ou minimal N (%)	10 (4 %)	151 (59 %) <sup>a</sup>	156 (61 %) <sup>a</sup>	146 (58 %)	160 (66 %)	Nombre de patients $\leq 100$ kg	166	168	164	164	153	Réponse PASI 75 N (%)	6 (4%)	124 (74%)	107 (65%)	130 (79%)	124 (81%)	Nombre de patients $> 100$ kg	89	87	92	86	90	Réponse PASI 75 N (%)	2 (2%)	47 (54%)	63 (68%)	48 (56%)	67 (74%)	<p>atteignaient une baisse d'au moins 50% de l'amélioration de leur score PASI obtenue à la semaine 40. Tous les patients ont été suivis jusqu'à plus de 76 semaines après la première administration du traitement à l'étude.</p> <p>L'étude Psoriasis 2 (PHOENIX 2) a porté sur 1 230 patients. 61% de ces patients ne répondaient pas, étaient intolérants, ou avaient une contre-indication à un autre traitement systémique. Les patients randomisés dans le groupe ustekinumab ont reçu des doses de 45 mg ou 90 mg aux semaines 0 et 4 suivies par une dose supplémentaire à la semaine 16. Les patients randomisés pour recevoir un placebo aux semaines 0 et 4 ont effectué un cross-over pour recevoir l'ustekinumab (45 mg ou 90 mg) aux semaines 12 et 16. Tous les patients ont été suivis jusqu'à plus de 52 semaines après la première administration du traitement à l'étude.</p> <p>L'étude Psoriasis 3 (ACCEPT) a porté sur 903 patients présentant un psoriasis modéré à sévère, qui n'avaient pas répondu, ou qui présentaient une contre-indication, ou qui étaient intolérants à un autre traitement systémique, et a comparé l'efficacité de l'ustekinumab à celle de l'éta nercept et a évalué la tolérance de l'ustekinumab et celle de l'éta nercept. Pendant les 12 semaines <i>versus</i> traitement actif, les patients étaient randomisés pour recevoir l'éta nercept (50 mg deux fois par semaine), l'ustekinumab 45 mg aux semaines 0 et 4, ou l'ustekinumab 90 mg aux semaines 0 et 4.</p> <p>Les caractéristiques de la maladie à l'inclusion étaient en général similaires pour tous les groupes traités dans les études Psoriasis 1 et 2, avec un score PASI médian de 17 à 18 à l'inclusion, une surface corporelle atteinte (SCA) médiane à l'inclusion <math>\geq 20</math> et un score DLQI (Dermatology Life Quality Index ou indice dermatologique de qualité de vie) médian compris entre 10 et 12. Environ un tiers (Etude Psoriasis 1) et un quart (Etude Psoriasis 2) des sujets présentaient un <b>rhumatisme psoriasique (Rhum Pso)</b>. Un degré similaire de sévérité de la maladie a également été observé dans l'étude Psoriasis 3.</p> <p>Le critère principal de ces études était la proportion de patients qui atteignait une réponse PASI 75 à la semaine 12 par rapport à l'inclusion (voir Tableaux 2 et 3).</p> <p><i>Tableau 2 Résumé des réponses cliniques dans l'étude Psoriasis 1 (PHOENIX 1) et l'étude Psoriasis 2 (PHOENIX 2)</i></p> <table border="1" data-bbox="1234 997 2134 1412"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="3">Semaine 12 2 doses (semaine 0 et semaine 4)</th> <th colspan="2">Semaine 28 3 doses (semaine 0, semaine 4 et semaine 16)</th> </tr> <tr> <th>PBO</th> <th>45 mg</th> <th>90 mg</th> <th>45 mg</th> <th>90 mg</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><b>Etude Psoriasis 1</b></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Nombre de patients randomisés</td> <td>255</td> <td>255</td> <td>256</td> <td>250</td> <td>243</td> </tr> <tr> <td>Réponse PASI 50 N (%)</td> <td>26 (10%)</td> <td>213 (84%)<sup>a</sup></td> <td>220 (86%)<sup>a</sup></td> <td>228 (91%)</td> <td>234 (96%)</td> </tr> <tr> <td>Réponse PASI 75 N (%)</td> <td>8 (3%)</td> <td>171 (67%)<sup>a</sup></td> <td>170 (66%)<sup>a</sup></td> <td>178 (71%)</td> <td>191 (79%)</td> </tr> <tr> <td>Réponse PASI 90 N (%)</td> <td>5 (2%)</td> <td>106 (42%)<sup>a</sup></td> <td>94 (37%)<sup>a</sup></td> <td>123 (49%)</td> <td>135 (56%)</td> </tr> <tr> <td>PGA<sup>b</sup> blanchi ou minimal N (%)</td> <td>10 (4%)</td> <td>151 (59%)<sup>a</sup></td> <td>156 (61%)<sup>a</sup></td> <td>146 (58%)</td> <td>160 (66%)</td> </tr> </tbody> </table>		Semaine 12 2 doses (semaine 0 et semaine 4)			Semaine 28 3 doses (semaine 0, semaine 4 et semaine 16)		PBO	45 mg	90 mg	45 mg	90 mg	<b>Etude Psoriasis 1</b>						Nombre de patients randomisés	255	255	256	250	243	Réponse PASI 50 N (%)	26 (10%)	213 (84%) <sup>a</sup>	220 (86%) <sup>a</sup>	228 (91%)	234 (96%)	Réponse PASI 75 N (%)	8 (3%)	171 (67%) <sup>a</sup>	170 (66%) <sup>a</sup>	178 (71%)	191 (79%)	Réponse PASI 90 N (%)	5 (2%)	106 (42%) <sup>a</sup>	94 (37%) <sup>a</sup>	123 (49%)	135 (56%)	PGA <sup>b</sup> blanchi ou minimal N (%)	10 (4%)	151 (59%) <sup>a</sup>	156 (61%) <sup>a</sup>	146 (58%)	160 (66%)
	Semaine 12 2 doses (semaine 0 et semaine 4)			Semaine 28 3 doses (semaine 0, semaine 4 et semaine 16)																																																																																																																				
	PBO	45 mg	90 mg	45 mg	90 mg																																																																																																																			
<b>Etude Psoriasis 1</b>																																																																																																																								
Nombre de patients randomisés	255	255	256	250	243																																																																																																																			
Réponse PASI 50 N (%)	26 (10 %)	213 (84 %) <sup>a</sup>	220 (86 %) <sup>a</sup>	228 (91 %)	234 (96 %)																																																																																																																			
Réponse PASI 75 N (%)	8 (3 %)	171 (67 %) <sup>a</sup>	170 (66 %) <sup>a</sup>	178 (71 %)	191 (79 %)																																																																																																																			
Réponse PASI 90 N (%)	5 (2 %)	106 (42 %) <sup>a</sup>	94 (37 %) <sup>a</sup>	123 (49 %)	135 (56 %)																																																																																																																			
PGA <sup>b</sup> blanchi ou minimal N (%)	10 (4 %)	151 (59 %) <sup>a</sup>	156 (61 %) <sup>a</sup>	146 (58 %)	160 (66 %)																																																																																																																			
Nombre de patients $\leq 100$ kg	166	168	164	164	153																																																																																																																			
Réponse PASI 75 N (%)	6 (4%)	124 (74%)	107 (65%)	130 (79%)	124 (81%)																																																																																																																			
Nombre de patients $> 100$ kg	89	87	92	86	90																																																																																																																			
Réponse PASI 75 N (%)	2 (2%)	47 (54%)	63 (68%)	48 (56%)	67 (74%)																																																																																																																			
	Semaine 12 2 doses (semaine 0 et semaine 4)			Semaine 28 3 doses (semaine 0, semaine 4 et semaine 16)																																																																																																																				
	PBO	45 mg	90 mg	45 mg	90 mg																																																																																																																			
<b>Etude Psoriasis 1</b>																																																																																																																								
Nombre de patients randomisés	255	255	256	250	243																																																																																																																			
Réponse PASI 50 N (%)	26 (10%)	213 (84%) <sup>a</sup>	220 (86%) <sup>a</sup>	228 (91%)	234 (96%)																																																																																																																			
Réponse PASI 75 N (%)	8 (3%)	171 (67%) <sup>a</sup>	170 (66%) <sup>a</sup>	178 (71%)	191 (79%)																																																																																																																			
Réponse PASI 90 N (%)	5 (2%)	106 (42%) <sup>a</sup>	94 (37%) <sup>a</sup>	123 (49%)	135 (56%)																																																																																																																			
PGA <sup>b</sup> blanchi ou minimal N (%)	10 (4%)	151 (59%) <sup>a</sup>	156 (61%) <sup>a</sup>	146 (58%)	160 (66%)																																																																																																																			

RUBRIQUES	Décision CE du 15 mars 2010						RCP approuvé au CHMP du 20 mars 2014					
	<b>Etude Psoriasis 2</b>						<b>Etude Psoriasis 2</b>					
Nombre de patients randomisés	410	409	411	397	400		410	409	411	397	400	
Réponse PASI 50 N (%)	41 (10%)	342 (84%) <sup>a</sup>	367 (89%) <sup>a</sup>	369 (93%)	380 (95%)		41 (10%)	342 (84%) <sup>a</sup>	367 (89%) <sup>a</sup>	369 (93%)	380 (95%)	
Réponse PASI 75 N (%)	15 (4%)	273 (67%) <sup>a</sup>	311 (76%) <sup>a</sup>	276 (70%)	314 (79%)		15 (4%)	273 (67%) <sup>a</sup>	311 (76%) <sup>a</sup>	276 (70%)	314 (79%)	
Réponse PASI 90 N (%)	3 (1%)	173 (42%) <sup>a</sup>	209 (51%) <sup>a</sup>	178 (45%)	217 (54%)		3 (1%)	173 (42%) <sup>a</sup>	209 (51%) <sup>a</sup>	178 (45%)	217 (54%)	
PGA <sup>b</sup> blanchi ou minimal N (%)	18 (4%)	277 (68%) <sup>a</sup>	300 (73%) <sup>a</sup>	241 (61%)	279 (70%)		18 (4%)	277 (68%) <sup>a</sup>	300 (73%) <sup>a</sup>	241 (61%)	279 (70%)	
Nombre de patients ≤ 100 kg	290	297	289	287	280		290	297	289	287	280	
Réponse PASI 75 N (%)	12 (4%)	218 (73%)	255 (78%)	217 (76%)	226 (81%)		12 (4%)	218 (73%)	255 (78%)	217 (76%)	226 (81%)	
Nombre de patients > 100 kg	120	112	121	110	119		120	112	121	110	119	
Réponse PASI 75 N (%)	3 (3%)	55 (49%)	86 (71%)	59 (54%)	88 (74%)		3 (3%)	55 (49%)	86 (71%)	59 (54%)	88 (74%)	
<sup>a</sup> p < 0,001 ustekinumab 45 mg ou 90 mg versus placebo (PBO). <sup>b</sup> PGA = Physician Global Assessment												
Tableau 3 Résumé des réponses cliniques dans l'étude Psoriasis 3 (ACCEPT) à la semaine 12												
	<b>Etude Psoriasis 3</b>						<b>Etude Psoriasis 3</b>					
	Etanercept 24 doses (50 mg deux fois par semaine)	Ustekinumab 2 doses (semaine 0 et semaine 4)										
		45 mg	90 mg									
Nombre de patients randomisés	347	209	347									
Réponse PASI 50 N (%)	286 (82%)	181 (87%)	320 (92%) <sup>a</sup>									
Réponse PASI 75 N (%)	197 (57%)	141 (67%) <sup>b</sup>	256 (74%) <sup>a</sup>									
Réponse PASI 90 N (%)	80 (23%)	76 (36%) <sup>a</sup>	155 (45%) <sup>a</sup>									
PGA blanchi ou minimal N (%)	170 (49%)	136 (65%) <sup>a</sup>	245 (71%) <sup>a</sup>									
Nombre de patients ≤ 100 kg	251	151	244									
Réponse PASI 75 N (%)	154 (61%)	109 (72%)	189 (77%)									
<sup>a</sup> p < 0,001 pour ustekinumab 45 mg ou 90 mg versus placebo (PBO). <sup>b</sup> PGA = Physician Global Assessment												
Tableau 3 Résumé des réponses cliniques dans l'étude Psoriasis 3 (ACCEPT) à la semaine 12												
	<b>Etude Psoriasis 3</b>						<b>Etude Psoriasis 3</b>					
	Etanercept 24 doses (50 mg deux fois par semaine)	Ustekinumab 2 doses (semaine 0 et semaine 4)										
		45 mg	90 mg									
Nombre de patients randomisés	347	209	347									
Réponse PASI 50 N (%)	286 (82%)	181 (87%)	320 (92%) <sup>a</sup>									
Réponse PASI 75 N (%)	197 (57%)	141 (67%) <sup>b</sup>	256 (74%) <sup>a</sup>									
Réponse PASI 90 N (%)	80 (23%)	76 (36%) <sup>a</sup>	155 (45%) <sup>a</sup>									
PGA blanchi ou minimal N (%)	170 (49%)	136 (65%) <sup>a</sup>	245 (71%) <sup>a</sup>									
Nombre de patients ≤ 100 kg	251	151	244									
Réponse PASI 75 N (%)	154 (61%)	109 (72%)	189 (77%)									

RUBRIQUES	Décision CE du 15 mars 2010				RCP approuvé au CHMP du 20 mars 2014			
	Nombre de patients > 100 kg	96	58	103	Nombre de patients > 100 kg	96	58	103
	Réponse PASI 75 N (%)	43 (45%)	32 (55%)	67 (65%)	Réponse PASI 75 N (%)	43 (45%)	32 (55%)	67 (65%)
	<sup>a</sup> p < 0,001 ustekinumab 45 mg ou 90 mg <i>versus</i> étanercept. <sup>b</sup> p=0,012 ustekinumab 45 mg <i>versus</i> étanercept				<sup>a</sup> p < 0,001 pour ustekinumab 45 mg ou 90 mg <i>versus</i> étanercept. <sup>b</sup> p = 0,012 pour ustekinumab 45 mg <i>versus</i> étanercept			
	<p>Dans l'étude Psoriasis 1, le maintien du PASI 75 était significativement supérieur dans le groupe traité en continu comparé au groupe ayant arrêté le traitement actif (p &lt; 0,001). Les résultats étaient similaires quelle que soit la dose d'ustekinumab. A la semaine 52, 89 % des patients re-randomisés du groupe traité en continu étaient répondeurs PASI 75, comparé à 63 % des patients du groupe re-randomisés placebo (arrêt du traitement actif) (p &lt; 0,001). A la semaine 76, 84 % des patients re-randomisés du groupe traité en continu étaient répondeurs PASI 75 comparé à 19 % des patients du groupe re-randomisés placebo (arrêt du traitement actif).</p> <p>Chez les patients re-randomisés placebo, et qui reprenaient leur traitement par l'ustekinumab aux doses initialement reçues suite à une perte ≥ 50 % de l'amélioration de leur score PASI, 85 % ont atteint à nouveau une réponse PASI 75 dans les 12 semaines suivant la reprise du traitement.</p> <p>Dans l'étude Psoriasis 1, à la semaine 2 et à la semaine 12, l'amélioration du DLQI a été significativement supérieure par rapport à l'inclusion dans chaque groupe de traitement ustekinumab <i>versus</i> placebo. L'amélioration a été maintenue à la semaine 28. Des améliorations significatives comparables ont été observées dans l'étude Psoriasis 2 aux semaines 4 et 12, maintenues jusqu'à la semaine 24. Dans l'étude Psoriasis 1, une amélioration significative du psoriasis unguéal (selon le Nail Psoriasis Severity Index), des composantes physiques et mentales du score SF-36 et de l'Echelle Visuelle Analogique (EVA) Démangeaisons, a été observée dans chaque groupe de traitement par l'ustekinumab comparé au placebo. Dans l'étude Psoriasis 2, le Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) et le Work Limitation Questionnaire (WLQ) étaient également significativement améliorés dans chaque groupe de traitement par l'ustekinumab comparé au placebo.</p>				<p>Dans l'étude Psoriasis 1, le maintien du PASI 75 était significativement supérieur dans le groupe traité en continu comparé au groupe ayant arrêté le traitement actif (p &lt; 0,001). Les résultats étaient similaires quelle que soit la dose d'ustekinumab. A 1 an (Semaine 52), 89% des patients re-randomisés en traitement d'entretien étaient répondeurs PASI 75, comparé à 63% des patients du groupe re-randomisés placebo (arrêt du traitement actif) (p &lt; 0,001). A 18 mois (Semaine 76), 84% des patients re-randomisés en traitement d'entretien étaient répondeurs PASI 75 comparé à 19% des patients du groupe re-randomisés placebo (arrêt du traitement actif). A 3 ans (Semaine 148), 82% des patients re-randomisés en traitement d'entretien étaient répondeurs PASI 75. Après 5 ans (Semaine 244), 80% des patients re-randomisés en traitement d'entretien étaient répondeurs PASI 75.</p> <p>Chez les patients re-randomisés placebo, et qui reprenaient leur traitement par l'ustekinumab aux doses initialement reçues suite à une perte ≥ 50% de l'amélioration de leur score PASI, 85% ont atteint à nouveau une réponse PASI 75 dans les 12 semaines suivant la reprise du traitement.</p> <p>Dans l'étude Psoriasis 1, à la semaine 2 et à la semaine 12, l'amélioration du DLQI a été significativement supérieure par rapport à l'inclusion dans chaque groupe de traitement ustekinumab <i>versus</i> placebo. L'amélioration a été maintenue à la semaine 28. Des améliorations significatives comparables ont été observées dans l'étude Psoriasis 2 aux semaines 4 et 12, maintenues jusqu'à la semaine 24. Dans l'étude Psoriasis 1, une amélioration significative du psoriasis unguéal (selon le Nail Psoriasis Severity Index), des composantes physiques et mentales du score SF-36 et de l'Echelle Visuelle Analogique (EVA) Démangeaisons, a été observée dans chaque groupe de traitement par l'ustekinumab comparé au placebo. Dans l'étude Psoriasis 2, le Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) et le Work Limitation Questionnaire (WLQ) étaient également significativement améliorés dans chaque groupe de traitement par l'ustekinumab comparé au placebo.</p> <p><b>Rhumatisme psoriasique (RP)</b></p> <p>Il a été montré que l'ustekinumab améliore les signes et symptômes, la fonction physique et la qualité de vie et réduit le taux de progression des atteintes articulaires périphériques des adultes atteints de rhumatisme psoriasique actif.</p> <p>La tolérance et l'efficacité de l'ustekinumab ont été évaluées dans deux études cliniques randomisées, en double aveugle <i>versus</i> placebo, chez 927 patients présentant un rhumatisme psoriasique actif (≥ 5 articulations gonflées et ≥ 5 articulations douloureuses) malgré un traitement par des anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS) ou par un traitement de fond antirhumatismal (DMARD). Les patients de ces études présentaient un diagnostic de rhumatisme psoriasique depuis au moins 6 mois. Des patients de chaque sous-type de rhumatisme psoriasique ont été recrutés, incluant la polyarthrite sans nodules rhumatoïdes (39%), la spondylite avec arthrite périphérique (28%), l'arthrite périphérique asymétrique (21%), atteinte des interphalangiennes distales (12%) et l'arthrite mutilante (0,5%). Dans les deux études, plus de 70% et 40% des patients présentaient respectivement une enthésite et une dactylite à l'inclusion. Les patients ont été randomisés pour</p>			

RUBRIQUES	Décision CE du 15 mars 2010	RCP approuvé au CHMP du 20 mars 2014																																																																					
		<p>recevoir un traitement par ustekinumab 45 mg, 90 mg, ou le placebo par voie sous-cutanée aux semaines 0 et 4, suivi par une administration toutes les 12 semaines. Approximativement 50% des patients ont poursuivi le traitement par MTX à doses stables (<math>\leq 25</math> mg/semaine).</p> <p>Dans l'Étude Rhumatisme Psoriasique 1 (PSUMMIT I) et l'Étude Rhumatisme Psoriasique 2 (PSUMMIT II), respectivement 80% et 86% des patients ont été précédemment traités par des DMARDs. Dans l'Étude 1, un précédent traitement par des médicaments anti-TNF-<math>\alpha</math> n'était pas autorisé. Dans l'Étude 2, la majorité des patients (58%, n = 180) ont été précédemment traités par un ou plusieurs anti-TNF-<math>\alpha</math> ; parmi ces patients, plus de 70% avaient arrêté leur traitement anti-TNF-<math>\alpha</math> pour cause de manque d'efficacité ou d'intolérance à tout moment.</p> <p><i>Signes et symptômes</i></p> <p>Le traitement par l'ustekinumab a entraîné des améliorations significatives des mesures de l'activité de la maladie comparé au placebo à la semaine 24. Le critère principal était le pourcentage de patients ayant obtenu une réponse ACR 20 (score American College of Rheumatology) à la semaine 24. Les résultats d'efficacité principaux sont montrés dans le Tableau 4 ci-dessous.</p> <p><i>Tableau 4</i> Nombre de patients qui ont obtenu une réponse clinique dans l'Étude Rhumatisme Psoriasique 1 (PSUMMIT I) et 2 (PSUMMIT II) à la semaine 24</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="3">Étude Rhumatisme Psoriasique 1</th> <th colspan="3">Étude Rhumatisme Psoriasique 2</th> </tr> <tr> <th>PBO</th> <th>45 mg</th> <th>90 mg</th> <th>PBO</th> <th>45 mg</th> <th>90 mg</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><b>Nombre de patients randomisés</b></td> <td><b>206</b></td> <td><b>205</b></td> <td><b>204</b></td> <td><b>104</b></td> <td><b>103</b></td> <td><b>105</b></td> </tr> <tr> <td>Réponse ACR 20, N (%)</td> <td>47 (23%)</td> <td>87 (42%)<sup>a</sup></td> <td>101 (50%)<sup>a</sup></td> <td>21 (20%)</td> <td>45 (44%)<sup>a</sup></td> <td>46 (44%)<sup>a</sup></td> </tr> <tr> <td>Réponse ACR 50, N (%)</td> <td>18 (9%)</td> <td>51 (25%)<sup>a</sup></td> <td>57 (28%)<sup>a</sup></td> <td>7 (7%)</td> <td>18 (17%)<sup>b</sup></td> <td>24 (23%)<sup>a</sup></td> </tr> <tr> <td>Réponse ACR 70, N (%)</td> <td>5 (2%)</td> <td>25 (12%)<sup>a</sup></td> <td>29 (14%)<sup>a</sup></td> <td>3 (3%)</td> <td>7 (7%)<sup>c</sup></td> <td>9 (9%)<sup>c</sup></td> </tr> <tr> <td><b>Nombre de patients avec BSA <math>\geq 3\%</math> <sup>d</sup></b></td> <td><b>146</b></td> <td><b>145</b></td> <td><b>149</b></td> <td><b>80</b></td> <td><b>80</b></td> <td><b>81</b></td> </tr> <tr> <td>Réponse PASI 75, N (%)</td> <td>16 (11%)</td> <td>83 (57%)<sup>a</sup></td> <td>93 (62%)<sup>a</sup></td> <td>4 (5%)</td> <td>41 (51%)<sup>a</sup></td> <td>45 (56%)<sup>a</sup></td> </tr> <tr> <td>Réponse PASI 90, N (%)</td> <td>4 (3%)</td> <td>60 (41%)<sup>a</sup></td> <td>65 (44%)<sup>a</sup></td> <td>3 (4%)</td> <td>24 (30%)<sup>a</sup></td> <td>36 (44%)<sup>a</sup></td> </tr> <tr> <td>Réponse combinée PASI 75 et ACR 20, N (%)</td> <td>8 (5%)</td> <td>40 (28%)<sup>a</sup></td> <td>62 (42%)<sup>a</sup></td> <td>2 (3%)</td> <td>24 (30%)<sup>a</sup></td> <td>31 (38%)<sup>a</sup></td> </tr> </tbody> </table>		Étude Rhumatisme Psoriasique 1			Étude Rhumatisme Psoriasique 2			PBO	45 mg	90 mg	PBO	45 mg	90 mg	<b>Nombre de patients randomisés</b>	<b>206</b>	<b>205</b>	<b>204</b>	<b>104</b>	<b>103</b>	<b>105</b>	Réponse ACR 20, N (%)	47 (23%)	87 (42%) <sup>a</sup>	101 (50%) <sup>a</sup>	21 (20%)	45 (44%) <sup>a</sup>	46 (44%) <sup>a</sup>	Réponse ACR 50, N (%)	18 (9%)	51 (25%) <sup>a</sup>	57 (28%) <sup>a</sup>	7 (7%)	18 (17%) <sup>b</sup>	24 (23%) <sup>a</sup>	Réponse ACR 70, N (%)	5 (2%)	25 (12%) <sup>a</sup>	29 (14%) <sup>a</sup>	3 (3%)	7 (7%) <sup>c</sup>	9 (9%) <sup>c</sup>	<b>Nombre de patients avec BSA <math>\geq 3\%</math> <sup>d</sup></b>	<b>146</b>	<b>145</b>	<b>149</b>	<b>80</b>	<b>80</b>	<b>81</b>	Réponse PASI 75, N (%)	16 (11%)	83 (57%) <sup>a</sup>	93 (62%) <sup>a</sup>	4 (5%)	41 (51%) <sup>a</sup>	45 (56%) <sup>a</sup>	Réponse PASI 90, N (%)	4 (3%)	60 (41%) <sup>a</sup>	65 (44%) <sup>a</sup>	3 (4%)	24 (30%) <sup>a</sup>	36 (44%) <sup>a</sup>	Réponse combinée PASI 75 et ACR 20, N (%)	8 (5%)	40 (28%) <sup>a</sup>	62 (42%) <sup>a</sup>	2 (3%)	24 (30%) <sup>a</sup>	31 (38%) <sup>a</sup>
	Étude Rhumatisme Psoriasique 1			Étude Rhumatisme Psoriasique 2																																																																			
	PBO	45 mg	90 mg	PBO	45 mg	90 mg																																																																	
<b>Nombre de patients randomisés</b>	<b>206</b>	<b>205</b>	<b>204</b>	<b>104</b>	<b>103</b>	<b>105</b>																																																																	
Réponse ACR 20, N (%)	47 (23%)	87 (42%) <sup>a</sup>	101 (50%) <sup>a</sup>	21 (20%)	45 (44%) <sup>a</sup>	46 (44%) <sup>a</sup>																																																																	
Réponse ACR 50, N (%)	18 (9%)	51 (25%) <sup>a</sup>	57 (28%) <sup>a</sup>	7 (7%)	18 (17%) <sup>b</sup>	24 (23%) <sup>a</sup>																																																																	
Réponse ACR 70, N (%)	5 (2%)	25 (12%) <sup>a</sup>	29 (14%) <sup>a</sup>	3 (3%)	7 (7%) <sup>c</sup>	9 (9%) <sup>c</sup>																																																																	
<b>Nombre de patients avec BSA <math>\geq 3\%</math> <sup>d</sup></b>	<b>146</b>	<b>145</b>	<b>149</b>	<b>80</b>	<b>80</b>	<b>81</b>																																																																	
Réponse PASI 75, N (%)	16 (11%)	83 (57%) <sup>a</sup>	93 (62%) <sup>a</sup>	4 (5%)	41 (51%) <sup>a</sup>	45 (56%) <sup>a</sup>																																																																	
Réponse PASI 90, N (%)	4 (3%)	60 (41%) <sup>a</sup>	65 (44%) <sup>a</sup>	3 (4%)	24 (30%) <sup>a</sup>	36 (44%) <sup>a</sup>																																																																	
Réponse combinée PASI 75 et ACR 20, N (%)	8 (5%)	40 (28%) <sup>a</sup>	62 (42%) <sup>a</sup>	2 (3%)	24 (30%) <sup>a</sup>	31 (38%) <sup>a</sup>																																																																	

RUBRIQUES	Décision CE du 15 mars 2010	RCP approuvé au CHMP du 20 mars 2014						
		Nombre de patients $\leq 100$ kg	154	153	154	74	74	73
		Réponse ACR 20, N (%)	39 (25%)	67 (44%)	78 (51%)	17 (23%)	32 (43%)	34 (47%)
		Nombre de patients avec SCA $\geq 3\%$ <sup>d</sup>	105	105	111	54	58	57
		Réponse PASI 75, N (%)	14 (13%)	64 (61%)	73 (66%)	4 (7%)	31 (53%)	32 (56%)
		Nombre de patients $> 100$ kg	52	52	50	30	29	31
		Réponse ACR 20, N (%)	8 (15%)	20 (38%)	23 (46%)	4 (13%)	13 (45%)	12 (39%)
		Nombre de patients avec SCA $\geq 3\%$ <sup>d</sup>	41	40	38	26	22	24
		Réponse PASI 75, N (%)	2 (5%)	19 (48%)	20 (53%)	0	10 (45%)	13 (54%)
		<sup>a</sup> p < 0,001						
		<sup>b</sup> p < 0,05						
		<sup>c</sup> p = NS						
		<sup>d</sup> Nombre de patients avec une surface corporelle atteinte (BSA) par le psoriasis $\geq 3\%$ à l'inclusion						
		Les réponses ACR 20, 50 et 70 ont continué de s'améliorer ou se sont maintenues jusqu'aux semaines 52 (Études Rhumatisme Psoriasique 1 et 2) et 100 (Étude Rhumatisme Psoriasique 1). Dans l'Étude Rhumatisme Psoriasique 1, les réponses ACR 20 à la semaine 100 ont été obtenues chez 57% et 64% des patients, traités respectivement par 45 mg et 90 mg de Stelara. Dans l'Étude Rhumatisme Psoriasique 2, les réponses ACR 20 à la semaine 52 ont été obtenues chez 47% et 48% des patients traités respectivement par 45 mg et 90 mg de Stelara.						
		La proportion de patients obtenant une modification du critère de réponse du rhumatisme psoriasique (PsARC) était aussi significativement meilleure dans les groupes ustekinumab comparés au groupe placebo à la semaine 24. Les réponses PsARC se sont maintenues jusqu'aux semaines 52 et 100. Une plus grande proportion de patients traités par l'ustekinumab, qui avaient une spondylite avec arthrite périphérique en tant que forme principale, ont démontré une amélioration de 50 et 70% des scores BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) comparé au placebo à la semaine 24.						
		Les réponses observées dans les groupes traités par l'ustekinumab étaient similaires chez les patients recevant et ne recevant pas de MTX de façon concomitante et se sont maintenues jusqu'aux semaines 52 et 100. Les patients précédemment traités par anti-TNF- $\alpha$ ayant reçu l'ustekinumab, ont obtenu une meilleure réponse à la semaine 24 que les patients recevant le						

RUBRIQUES	Décision CE du 15 mars 2010	RCP approuvé au CHMP du 20 mars 2014
		<p>placebo (réponse ACR 20 à la semaine 24 pour 45 mg et 90 mg respectivement de 37% et 34%, comparé au placebo 15% ; p &lt;0,05) et les réponses se sont maintenues jusqu'à la semaine 52.</p> <p>Pour les patients présentant une enthésite et/ou une dactylite à l'inclusion, une amélioration significative du score d'enthésites et de dactylites a été observée dans les groupes ustekinumab comparé au groupe placebo à la semaine 24 dans l'Étude Rhumatisme Psoriasique 1. Dans l'Étude Rhumatisme Psoriasique 2, une amélioration significative du score d'enthésites et une amélioration numérique (non statistiquement significative) du score dactylites ont été observées dans le groupe de traitement par ustekinumab 90 mg comparé au groupe placebo à la semaine 24. Les améliorations du score d'enthésites et du score de dactylites se sont maintenues jusqu'aux semaines 52 et 100.</p> <p><u>Réponse radiographique</u>  Les atteintes structurales au-niveau des mains et des pieds étaient mesurées par la variation du score total de van der Heijde-Sharp (vdH-S score) modifié pour le rhumatisme psoriasique par l'addition des articulations interphallangiennes distales de la main, par rapport aux valeurs initiales. Une analyse intégrée pré-spécifiée combinant les données de 927 patients dans les Etudes Rhumatisme psoriasique 1 et 2 a été réalisée. L'ustekinumab a démontré une diminution statistiquement significative du taux de progression des atteintes structurales comparé au placebo à la semaine 24, mesurée par la variation du score vdH-S total modifié (score moyen ± ET de 0,97 ± 3,85 dans le groupe placebo comparé à 0,40 ± 2,11 et 0,39 ± 2,40 dans les groupes ustekinumab 45 mg (p &lt; 0,05) et 90 mg (p &lt; 0,001) respectivement). Ce résultat repose sur l'Etude Rhumatisme Psoriasique 1. L'effet est considéré démontré, indépendamment de l'utilisation concomitante de méthotrexate et s'est maintenu jusqu'aux semaines 52 (analyse intégrée) et 100 (Etude Rhumatisme Psoriasique 1).</p> <p><u>Fonction physique et qualité de vie</u>  Les patients traités par l'ustekinumab ont montré une amélioration significative de la fonction physique évaluée par l'indice HAQ-DI (Disability Index of the Health Assessment Questionnaire) à la semaine 24. La proportion de patients obtenant une amélioration cliniquement significative ≥ 0,3 du score HAQ-DI par rapport à l'inclusion était également significativement meilleure dans les groupes ustekinumab en comparaison au placebo. L'amélioration du score HAQ-DI par rapport à l'inclusion s'est maintenue jusqu'aux semaines 52 et 100.  Une amélioration significative des scores DLQI a été constatée dans les groupes ustekinumab comparés au placebo à la semaine 24 et s'est maintenue jusqu'aux semaines 52 et 100. Dans l'Étude Rhumatisme Psoriasique 2, une amélioration significative des scores FACIT-F (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy - Fatigue) a été constatée dans les groupes ustekinumab comparés au placebo à la semaine 24. La proportion de patients obtenant une amélioration cliniquement significative de la fatigue (4 points au score FACIT-F) était également significativement plus importante dans les groupes ustekinumab comparés au placebo. Les améliorations des scores FACIT se sont maintenues jusqu'à la semaine 52.</p> <p><u>Population pédiatrique</u>  L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec l'ustekinumab dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans le psoriasis en plaques modéré à sévère et l'arthrite juvénile idiopathique (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).</p>