

SYNTHÈSE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**STELARA** (ustékinumab), inhibiteur des interleukines IL12 et IL23**Progrès thérapeutique mineur par rapport à ENBREL uniquement dans la prise en charge des formes les plus sévères du psoriasis en plaques****L'essentiel**

- ▶ L'ustékinumab est un anticorps monoclonal IgGK1 inhibiteur des interleukines IL12 et IL23.
- ▶ STELARA, administré en injection sous-cutanée, est indiqué dans le psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'adulte qui n'a pas répondu ou qui a une contre-indication ou une intolérance aux autres traitements systémiques, dont la ciclosporine, le méthotrexate ou la puvathérapie.
- ▶ STELARA représente un progrès thérapeutique mineur en termes d'efficacité par rapport à ENBREL dans les formes chroniques graves, en cas d'échec à au moins deux traitements systémiques parmi la photothérapie, la ciclosporine et le méthotrexate.

Stratégie thérapeutique

- Les traitements du psoriasis ne permettent d'obtenir que transitoirement la disparition plus ou moins complète des lésions. La stratégie de traitement est « rotationnelle ».
- En première intention, on utilise les traitements locaux : dermocorticoïdes, analogues de la vitamine D3, rétinoïdes topiques, goudrons, anthraline et kératolytiques, seuls ou associés entre eux ou aux traitements systémiques. L'hydratation cutanée par des émoullients est souvent associée aux traitements topiques.
- Les traitements systémiques s'adressent aux formes sévères de psoriasis. Il s'agit de la photothérapie, des rétinoïdes, du méthotrexate, de la ciclosporine et des biothérapies (étanercept, infliximab, adalimumab).
 - La réponse à la photothérapie UVA (ou puvathérapie) ou à la photothérapie UVB à spectre étroit est importante mais ses conditions d'administration (équipement, rythme des séances) et le risque carcinogène cutané, surtout avec la puvathérapie, en limitent l'accès et l'utilisation au long cours.
 - Les rétinoïdes ont une efficacité moindre s'ils sont utilisés seuls que s'ils le sont en association à la photothérapie. Cette association est utilisée dans les formes diffuses de psoriasis.
 - Le méthotrexate, en dépit de ses effets indésirables hépatiques, constitue, selon les experts, le traitement de référence des formes étendues ou sévères de psoriasis.
 - La ciclosporine est également utilisée dans les formes sévères de psoriasis.
 - Les biothérapies doivent être réservées aux formes sévères de psoriasis en plaques, en cas d'échec, de contre-indication ou d'intolérance à au moins deux traitements systémiques parmi la ciclosporine, le méthotrexate et la photothérapie.
- **Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique**

STELARA 45 mg constitue une alternative aux autres biothérapies, en l'état actuel des données de tolérance et malgré une meilleure efficacité démontrée par rapport à ENBREL (étanercept).

Données cliniques

- L'efficacité de l'ustékinumab a été démontrée dans deux études *versus* placebo (PHOENIX 1 et 2) et dans une étude *versus* étanercept (ACCEPT).
Dans l'étude ACCEPT, l'ustékinumab 45 ou 90 mg (en 2 injections sous-cutanées à 4 semaines d'intervalle puis 1 injection toutes les 12 semaines) a été comparé à l'étanercept 50 mg (en 2 injections sous-cutanées par semaine) dans une étude randomisée en simple aveugle chez des patients atteints de psoriasis en plaques en échec à d'autres traitements systémiques, dont la puvathérapie.
A l'issue des 12 premières semaines de traitement, l'ustékinumab aux deux posologies étudiées s'est montré supérieur à l'étanercept sur le pourcentage de répondeurs PASI 75 (57 % avec l'étanercept *versus* 67,5 % avec l'ustékinumab 45 mg, $p = 0,012$, et 74 % avec l'ustékinumab 90 mg, $p < 0,001$).
- Les événements indésirables les plus fréquemment observés ont été des infections des voies aériennes supérieures, des arthralgies et des céphalées. Le profil de tolérance de l'ustékinumab a été similaire à celui de l'étanercept, excepté pour les réactions au site d'injection (érythème cutané et gonflement), plus fréquentes avec l'étanercept.
Les biothérapies exposent probablement à un risque accru de cancers et d'infections. Dans les études, l'incidence des infections graves et des tumeurs malignes cutanées et non-cutanées n'a pas été différente entre l'ustékinumab, l'étanercept et le placebo. Des données à long terme et sur des effectifs plus importants sont nécessaires pour évaluer le risque carcinogène potentiellement lié à l'ustékinumab.

Conditions particulières de prescription

- La commission de la transparence recommande que la prescription initiale et le renouvellement soient réservés aux spécialistes en dermatologie.
- Médicament d'exception.

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par STELARA 45 mg, solution injectable, est important.
- STELARA 45 mg apporte une amélioration du service médical rendu** mineure (ASMR IV) en termes d'efficacité par rapport à ENBREL chez les patients atteints de psoriasis en plaques chronique grave en échec à au moins deux traitements systémiques parmi la photothérapie, le méthotrexate et la ciclosporine.
- Avis favorable au remboursement en ville et à la prise en charge à l'hôpital.

* Le service médical rendu par un médicament (SMR) correspond à son intérêt en fonction notamment de ses performances cliniques et de la gravité de la maladie traitée. La Commission de la transparence de la HAS évalue le SMR, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour que le médicament soit pris en charge par la solidarité nationale.

** L'amélioration du service médical rendu (ASMR) correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament par rapport aux traitements existants. La Commission de la transparence de la HAS évalue le niveau d'ASMR, cotée de I, majeure, à IV, mineure. Une ASMR de niveau V (équivalent de « pas d'ASMR ») signifie « absence de progrès thérapeutique ».

