



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

13 mai 2009

STELARA 45 mg, solution injectable
Boîte de 1 flacon de 0,5 ml (CIP : 392 586-2)

JANSSEN-CILAG

Ustékinumab

Liste I

Médicament soumis à prescription initiale hospitalière semestrielle.
Prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en dermatologie ou en médecine interne.

Code ATC : L04AC05

Date de l'AMM : 16 janvier 2009 (procédure centralisée)

Motif de la demande : Inscription Sécurité sociale et Collectivités

Direction de l'Évaluation Médicale, Économique et de Santé Publique

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Ustékinumab

1.2. Originalité

L'ustékinumab est un anticorps monoclonal IgG1k humain appartenant à une nouvelle classe thérapeutique, les inhibiteurs des interleukines IL12 et IL-23.

1.3. Indication

« 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. »

1.4. Posologie

« STELARA est destiné à une utilisation sous la responsabilité et la surveillance de médecins qualifiés en matière de diagnostic et de traitement du psoriasis.

Posologie

La posologie recommandée de STELARA est une dose initiale de 45 mg administrée en sous-cutanée à la semaine 0, suivie d'une dose de 45 mg à la semaine 4, 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 est de 90 mg administrée en sous-cutanée à la semaine 0 suivie d'une dose de 90 mg à la semaine 4, puis ensuite toutes les 12 semaines. Chez les patients pesant > 100 kg, l'efficacité de la dose de 45 mg a également été démontrée. Cependant, la dose de 90 mg a montré une meilleure efficacité chez ces patients.

- *Sujets âgés (≥ 65 ans)*

Il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie chez les sujets âgés.

- *Enfants et adolescents (< 18 ans)*

En l'absence de données sur la tolérance et l'efficacité, STELARA ne doit pas être utilisé chez les enfants de moins 18 ans.

- *Insuffisance rénale et hépatique*

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

Mode d'administration

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.

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. »

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2009)

L	Antinéoplasiques et immunomodulateurs
L04	Immunosupresseurs
L04A	Immunosuppresseurs
L04AC	Inhibiteurs des interleukines
L04AC05	Ustékinumab

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

2.2.1. Médicaments de la même classe pharmaco-thérapeutique strictement comparables

STELARA est le seul médicament de sa classe (inhibiteurs des interleukines) indiqué dans le traitement du psoriasis.

2.2.2. Médicaments de la même classe pharmaco-thérapeutique non strictement comparables

Il s'agit des autres biothérapies immunosuppressives indiquées dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère de l'adulte en cas d'échec ou de contre-indication ou d'intolérance aux autres traitements systémiques, y compris la ciclosporine, le méthotrexate ou la puvathérapie :

- ENBREL (étanercept), récepteur soluble anti-TNF-alpha,
- REMICADE (infliximab), anticorps monoclonal chimérique anti-TNF-alpha
- HUMIRA (adalimumab), anticorps monoclonal humain anti-TNF-alpha
- RAPTIVA (éfalizumab), anticorps monoclonal humanisé dirigé contre la protéine de surface des lymphocytes T (LFA-1) (AMM suspendue).

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Les traitements locaux : les kératolytiques (comportant de l'acide salicylique), les dermocorticoïdes d'activité forte, les analogues de la vitamine D et dérivés de la vitamine A.

Les traitements systémiques : SORIATANE (acitrétine), NEORAL et SANDIMMUN (ciclosporine), NOVATREX 2,5 mg comprimé, METHOTREXATE BELLON, METOJECT (méthotrexate)

Autres thérapeutiques : photochimiothérapie UVA (en association avec des agents photosensibilisants), photothérapie UVB.

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le laboratoire a fourni 3 études de phase III à l'appui de sa demande :

- 2 études versus placebo (études PHOENIX 1 et PHOENIX 2)
- 1 étude versus étanercept (étude ACCEPT)

3.1. Efficacité

3.1.1. Etudes versus placebo

Etude PHOENIX 1

Etude randomisée, en double aveugle, dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance de l'ustékinumab versus placebo chez patients atteints de psoriasis en plaques modéré à sévère.

Les objectifs secondaires étaient d'évaluer le maintien de la réponse au traitement par l'ustékinumab et l'impact de l'ustékinumab sur la qualité de vie des patients.

Principaux critères d'inclusion :

- patients âgés de 18 ans ou plus,
- psoriasis en plaques depuis au moins 6 mois (les patients avec un rhumatisme psoriasique associé pouvaient être inclus),
- lésions couvrant au moins 10% de la surface du corps,
- score PASI¹ ≥ 12,
- candidat à la photothérapie ou à un traitement systémique (soit naïf de traitement, soit avec un historique de traitements préalables),

Note : Dans cette étude, les patients inclus pouvaient ne pas avoir d'antécédents de traitements par photothérapie ou traitements systémiques, ce qui ne correspond pas à l'indication retenue par l'AMM. Cependant, les patients effectivement randomisés avaient dans la majorité des cas reçu un traitement systémique (même remarque pour l'étude PHOENIX 2, voir les résultats).

Principaux critères d'exclusion :

- autres formes de psoriasis (psoriasis érythrodermique, pustuleux, en goutte, ...),
- psoriasis induit par des médicaments,
- utilisation préalable d'un médicament visant spécifiquement les interleukines 12 ou 23,
- photothérapie ou traitement systémique au cours des 4 semaines précédant l'étude pouvant avoir une influence sur le psoriasis et sur l'évaluation du score PASI,
- traitements topiques au cours des 2 semaines précédant l'étude pouvant avoir une influence sur le psoriasis et l'évaluation du score PASI,
- traitement par un médicament biologique ou un médicament en développement au cours des 3 mois précédant l'étude.

Traitements :

- groupe 1 : ustékinumab 45 mg en injections sous-cutanées,
- groupe 2 : ustékinumab 90 mg en injections sous-cutanées,

¹ PASI (Psoriasis Area Severity Index) : 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.

- groupe 3 : placebo en injections sous-cutanées.
Injections aux semaines 0 et 4 puis toutes les 12 semaines (toutes les 8 semaines dans les phases 3 et 4 de l'étude pour une partie des patients répondeurs partiels - c'est-à-dire avec $50 \leq \text{PASI} \leq 75$ - en fonction de leur randomisation.

Schéma de l'étude :

Cette étude était divisée en quatre phases :

- **PHASE 1** (semaines 0 à 11) : comparative, randomisée, ustékinumab 45 mg (groupe 1) ou ustékinumab 90 mg (groupe 2) versus placebo (groupe 3). Injections aux semaines 0, et 4.
- **PHASE 2** (semaines 12 à 27) : non comparative, tous les patients ont reçu l'ustékinumab. Les patients des groupes ustékinumab 45 mg ou 90 mg (groupe 1 et 2) ont continué leur traitement (injections aux semaines 16 et 28). Les patients du groupe placebo (groupe 3) ont reçu des injections d'ustékinumab 45 mg ou 90 mg aux semaines 12, 16 et 28.
- **PHASE 3** (semaines 28 à 39) : poursuite des traitements et ajustement de l'intervalle entre les injections pour les patients partiellement répondeurs (schéma posologique d'injection toutes les 8 semaines non retenu par l'AMM).
- **PHASE 4** (semaines 40 à 264) : phase ouverte à long terme. Les patients des groupes 1 et 2 ont été randomisés pour poursuivre leur traitement ou recevoir le placebo. Les patients du groupe 3 ont continué à recevoir le placebo. Les patients sous placebo ayant rechuté au cours de cette phase ont à nouveau été traités par ustékinumab.

Critère de jugement principal : pourcentage de patients répondeurs PASI 75 (diminution d'au moins 75% du score PASI) après 12 semaines de traitement (phase 1).

Principaux critères de jugement secondaires :

- Après 12 semaines de traitement (phase 1) :
 - répondeurs au PGA² (score 0 « blanchi » ou 1 « presque blanchi ») ;
 - évolution du score de qualité de vie (score DLQI³) ;

² Le PGA « Physician global assesment » représente l'évaluation globale par le médecin de la sévérité de la maladie et comprend 6 niveaux de sévérité. Il renseigne sur l'évaluation globale du psoriasis à un moment donné : les lésions sont classées en prenant en compte leur durée, leur ampleur, et l'érythème. Plus les scores sont élevés plus le psoriasis est considéré comme sévère.

Les niveaux de sévérité du PGA sont :

0 = « blanchi » ou « clair » 3 = « modéré »
1 = « minimal » 4 = « marqué »
2 = « léger » 5 = « sévère ».

³ DLQI (« Dermatology Life Quality Index ») : score de qualité de vie qui évalue l'impact de l'atteinte dermatologique sur les fonctions psychosociales, sociales et sexuelles et sur l'accomplissement des activités quotidiennes.

Le questionnaire DLQI comporte dix questions se reportant aux répercussions de la pathologie cutanée sur 6 domaines : symptômes et perception de soi (questions 1 et 2), activités quotidiennes (questions 3 et 4), loisirs (questions 5 et 6), travail et études (question 7), interactions sociales et vie sexuelle (questions 8 et 9) et traitement (question 10).

Pour chaque question, le patient dispose de quatre ou cinq possibilités de réponse qui sont ensuite quantifiées par une note de 0 à 3. Le score final correspond à la somme des notes attribuées à chaque question.

Le score final varie du score minimal de 0 (pas d'altération de la qualité de vie) au score maximal de 30 (altération maximale de la qualité de vie).

Une diminution de 5 points ou plus du DLQI est la variation minimale reconnue comme ayant un impact clinique pertinent.

- Au cours de la phase 4 (randomisée, débutant à la semaine 40), délai de maintien du score PASI 75 des patients ayant conservé leur traitement par ustékinumab comparé à celui des patients mis sous placebo.

Résultats :

Un total de 766 patients a été randomisé dont 255 dans le groupe ustékinumab 45 mg, 256 dans le groupe ustékinumab 90 mg et 255 dans le groupe placebo.

Les caractéristiques des patients étaient comparables entre les groupes. Environ un quart de la surface corporelle était atteinte et les patients avaient un psoriasis depuis 20 ans en moyenne. Le pourcentage de patients ayant un score PGA de 4 ou 5 (marqué à sévère) était d'environ 44%. Les patients avaient eu précédemment des traitements topiques dans 95% des cas, une photothérapie dans 65% des cas, un traitement systémique conventionnel dans 55% des cas et une biothérapie dans 50% des cas.

➤ Résultats sur le critère de jugement principal

À l'issue des 12 semaines de traitement, la proportion de patients avec une réponse PASI 75 a été plus importante dans les groupes ustékinumab 45 mg (67,1%) et ustékinumab 90 mg (66,4%) que dans le groupe placebo (3,1%) ($p < 0,001$).

➤ Résultats sur les critères de jugement secondaires

Après 12 semaines de traitement, le pourcentage de patients ayant un score PGA de 0 ou 1 a été plus important dans les groupes ustékinumab 45 et 90 mg que dans le groupe placebo (voir tableau 1).

La diminution du score de qualité de vie DLQI a été plus importante dans les groupes ustékinumab 45 et 90 mg que dans le groupe placebo (voir tableau 1). Les différences observées versus placebo ont été supérieures au seuil considéré comme cliniquement pertinent (diminution du score DLQI ≥ 5).

Tableau 1 : Résultats sur les principaux critères de jugement secondaires

Critères de jugement	Ustékinumab 45 mg N = 255	Ustékinumab 90 mg N = 256	Placebo N = 255
PGA (% patients ayant score 0 ou 1) à la 12 ^{ème} semaine	60,4*	61,7*	3,9
DLQI initial	11,1 ± 7,1	11,6 ± 6,9	11,8 ± 7,4
Variation moyenne du score DLQI à la 12 ^{ème} semaine	-8,0 ± 6,9**	-8,7 ± 6,5**	-0,6 ± 6,0

* : $p < 0,0001$ versus placebo

** : $p < 0,001$ versus placebo

➤ Résultats chez les patients traités par ustékinumab pendant 76 semaines

Chez les patients qui ont arrêté le traitement par ustékinumab et qui ont été randomisés pour recevoir le placebo (phase 4), le délai médian de perte de la réponse PASI 75 a été de 15 semaines. Aucun phénomène de rebond n'a été observé.

Chez les patients qui ont reçu en continu l'ustékinumab jusqu'à la semaine 76 ($n = 77$ pour l'ustékinumab 45 mg et $n = 82$ pour l'ustékinumab 90 mg), le pourcentage de réponse PASI 75 est resté stable jusqu'à 76 semaines, de même que le pourcentage de répondants PGA (score 0 ou 1).

Etude PHOENIX 2

Etude randomisée, en double aveugle, dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance de l'ustékinumab versus placebo chez patients atteints de psoriasis en plaques modéré à sévère.

L'impact de l'ustékinumab sur la qualité de vie était un objectif secondaire.

Critères d'inclusion et de non inclusion : identiques à ceux de l'étude PHOENIX 1.

Traitements :

- groupe 1 : ustékinumab 45 mg en injections sous-cutanées,
- groupe 2 : ustékinumab 90 mg en injections sous-cutanées,
- groupe 3 : placebo en injections sous-cutanées.

Injections aux semaines 0 et 4 puis toutes les 12 semaines (toutes les 8 semaines dans les phases 3 et 4 de l'étude pour une partie des patients répondeurs partiels - c'est-à-dire avec $50 \leq \text{PASI} \leq 75$ - en fonction de leur randomisation).

Schéma de l'étude :

Cette étude était divisée en quatre phases :

- **PHASE 1** (semaines 0 à 11) : comparative, randomisée, en double aveugle, ustékinumab 45 mg (groupe 1) ou ustékinumab 90 mg (groupe 2) versus placebo (groupe 3). Injections aux semaines 0 et 4.
- **PHASE 2** (semaines 12 à 27) : non comparative, tous les patients ont reçu l'ustékinumab. Les patients des groupes ustékinumab 45 mg ou 90 mg (groupe 1 et 2) ont continué leur traitement (injection aux semaines 16 et 28). Les patients du groupe placebo (groupe 3) ont reçu des injections d'ustékinumab 45 mg ou 90 mg aux semaines 12, 16 et 28.
- **PHASE 3** (semaines 28 à 51) : poursuite des traitements et ajustement de l'intervalle entre les injections pour les patients partiellement répondeurs (schéma posologique non retenu par l'AMM)
- **PHASE 4** (semaines 52 à 239) : poursuite en ouvert des différents traitements à long terme

Critère de jugement principal : pourcentage de patients répondeurs PASI 75 (diminution d'au moins 75% du score PASI) après 12 semaines de traitement (phase 1).

Principaux critères de jugement secondaires :

Après 12 semaines de traitement (phase 1) :

- répondeurs au PGA (score 0 « blanchi » ou 1 « presque blanchi »)
- évolution du score de qualité de vie (score DLQI).

Résultats :

Un total de 1.230 patients a été randomisé dont 409 dans le groupe ustékinumab 45 mg, 411 dans le groupe ustékinumab 90 mg et 410 dans le groupe placebo.

Les caractéristiques des patients étaient homogènes d'un groupe à l'autre. Environ un quart de la surface corporelle était atteinte et les patients avaient un psoriasis depuis 20 ans en moyenne. Le pourcentage de patients ayant un score PGA de 4 ou 5 (marqué à sévère) était d'environ 40%. Les patients avaient eu précédemment des traitements topiques dans 95% des cas, une photothérapie dans 67% des cas, un traitement systémique conventionnel dans 55% des cas et une biothérapie dans 38% des cas.

➤ Résultats sur le critère de jugement principal

Après 12 semaines de traitement (phase 1), la proportion de patients avec une réponse PASI 75 a été plus importante dans les groupes ustékinumab 45 mg (66,7%) et ustékinumab 90 mg (75,7%) que dans le groupe placebo (3,7%) ($p < 0,001$).

➤ Résultats sur les critères de jugement secondaires

Après 12 semaines de traitement (phase 1), le pourcentage de patients ayant un score PGA de 0 ou 1 a été plus important dans les groupes ustékinumab 45 et 90 mg que dans le groupe placebo (voir tableau 2).

La diminution du score de qualité de vie DLQI a été plus importante dans les groupes ustékinumab 45 et 90 mg que dans le groupe placebo (voir tableau 2). Les différences observées versus placebo sont supérieures au seuil considéré comme cliniquement pertinent (diminution du score DLQI ≥ 5).

Tableau 2 : Résultats sur les principaux critères de jugement secondaires

Critères de jugement	Ustékinumab 45 mg N = 409	Ustékinumab 90 mg N = 411	Placebo N = 410
PGA (% patients ayant score 0 ou 1) à la 12 ^{ème} semaine	68,0*	73,5*	4,9
DLQI initial	12,2 \pm 7,1	12,6 \pm 7,3	12,3 \pm 6,9
Variation moyenne du score DLQI à la 12 ^{ème} semaine	-9,3 \pm 7,1**	-10,0 \pm 6,7**	-0,5 \pm 5,7

* : $p < 0,0001$ versus placebo

** : $p < 0,001$ versus placebo

➤ Résultats chez les patients traités par ustékinumab pendant 52 semaines

Chez les patients qui ont reçu en continu l'ustékinumab jusqu'à la semaine 52 ($n = 251$ pour l'ustékinumab 45 mg et $n = 286$ pour l'ustékinumab 90 mg), le pourcentage de réponse PASI 75 est resté stable jusqu'à 52 semaines, de même que le pourcentage de réponders PGA (score 0 ou 1) et l'amélioration de la qualité de vie (DLQI).

3.1.2. Etudes versus comparateur actif (étanercept)

Etude ACCEPT

Etude randomisée, en simple aveugle (investigateur), dont l'objectif principal était de comparer l'efficacité et la tolérance de l'ustékinumab à celles de l'étanercept chez des patients atteints de psoriasis en plaques modéré à sévère.

Principaux critères d'inclusion :

- patients âgés de 18 ans ou plus,
- diagnostic de psoriasis en plaques depuis au moins 6 mois,
- lésions couvrant au moins 10% de la surface du corps,
- score PASI ≥ 12 et score PGA ≥ 3 ,
- candidats à la photothérapie ou à un traitement systémique,
- absence de réponse, de contre-indication ou d'intolérance avec d'autres traitements systémiques comme la ciclosporine, le méthotrexate ou la puvathérapie.

Principaux critères d'exclusion :

- autres formes de psoriasis (psoriasis érythrodermique, pustuleux, en goutte, ...),
- psoriasis induit par des médicaments,
- utilisation préalable d'un médicament visant spécifiquement les interleukines 12 ou 23,
- photothérapie ou traitement systémique au cours des 4 semaines précédant l'étude pouvant avoir une influence sur le psoriasis et sur l'évaluation du score PASI,

- traitements topiques au cours des 2 semaines précédant l'étude pouvant avoir une influence sur le psoriasis et l'évaluation du score PASI,
- biothérapie au cours des 3 mois précédant l'étude ou un médicament en développement au cours des 4 semaines précédant l'étude,
- traitement antérieur par étanercept.

Traitements :

- groupe 1 : ustékinumab 45 mg en injections sous-cutanées aux semaines 0 et 4 puis toutes les 12 semaines,
- groupe 2 : ustékinumab 90 mg en injections sous-cutanées aux semaines 0 et 4 puis toutes les 12 semaines,
- groupe 3 : étanercept 50 mg en injections sous-cutanée deux fois par semaine (posologie maximale recommandée par l'AMM).

Schéma de l'étude :

L'étude était divisée en 3 phases :

PHASE I (semaines 0 à 11) : comparative, en simple aveugle (investigateur), randomisée, ustékinumab 45 mg (groupe 1) ou ustékinumab 90 mg (groupe 2) versus étanercept (groupe 3)

PHASE 2 (semaines 12 à 39) : non comparative, arrêt du traitement chez les patients répondeurs et prolongation ou changement de traitement chez les patients non répondeurs.

- Les patients non répondeurs (PGA \geq 3) à la 12^{ème} semaine ont poursuivi leur traitement (groupe 1 et 2) ou changé de traitement (groupe 3) pour recevoir l'ustékinumab 90 mg aux semaines 16, 20 et 32.
- Les patients répondeurs (PGA \leq 2) ont arrêté leur traitement jusqu'à la rechute (PGA \geq 3). Dans ce cas, les patients ont débuté un nouveau traitement par ustékinumab (2 injections sous-cutanées à 4 semaines d'intervalle puis toutes les 12 semaines) :
 - groupe 1 : ustékinumab 45 mg
 - groupe 2 : ustékinumab 90 mg
 - groupe 3 : ustékinumab 90 mg.

PHASE 3 (semaines 40 à 63) : poursuite des traitements à long terme.

Critère de jugement principal : pourcentage de patients répondeurs PASI 75 (diminution d'au moins 75% du score PASI) après 12 semaines de traitement.

Principaux critères de jugement secondaires :

Après 12 semaines de traitement :

- pourcentage de répondeurs au PGA (score 0 « blanchi » ou 1 « presque blanchi ») ;
- pourcentage de répondeurs PASI 90 ;
- pourcentage de répondeurs PASI 75 dans le groupe « combiné » (patients ayant un poids \leq 100 kg traités par ustékinumab 45 mg et les patients ayant un poids \geq 100 kg traités par ustékinumab 90 mg, c'est-à-dire les patients respectant la dose recommandée dans l'AMM) comparé à celui observé chez les patients traités par étanercept 50 mg.

Résultats :

Un total de 903 patients a été randomisé dont 209 dans le groupe ustékinumab 45 mg, 347 dans le groupe ustékinumab 90 mg et 347 dans le groupe étanercept.

Les caractéristiques des patients étaient homogènes d'un groupe à l'autre. Environ un quart de la surface corporelle était atteinte et les patients souffraient de leur psoriasis depuis 18 ans en moyenne. Le pourcentage de patients ayant un score PGA de 4 ou 5 (marqué à sévère) était d'environ 44%. Dans 97% des cas, les patients avaient été précédemment

traités par des topiques, dans 28% des cas par photothérapie, dans 39% des cas par méthotrexate, dans 14% des cas par ciclosporine et 22% des cas par biothérapie.

➤ Résultats sur le critère de jugement principal

Après 12 semaines de traitement (phase 1), la proportion de patients avec une réponse PASI 75 a été plus importante dans les groupes ustékinumab 45 mg et ustékinumab 90 mg que dans le groupe étanercept (voir tableau 3).

Tableau 3 : Résultats sur le pourcentage de réponses PASI 75 après 12 semaines de traitement

Répondeurs PASI 75 à la 12 ^{ème} semaine	Ustékinumab 45 mg N = 209	Ustékinumab 90 mg N = 347	Etanercept 50 mg N = 347
Moyenne (%)	67,5	73,8	56,8
IC _{95%} de la différence ustékinumab - étanercept	[2,4 ; 19,0]	[10,0 ; 24,0]	-
p	0,012	<0,001	-

➤ Résultats sur les critères de jugement secondaires

Après 12 semaines de traitement (phase 1), les pourcentages de patients répondeurs au PGA (score 0 ou 1) et répondeurs PASI 90 ont été plus importants dans les groupes ustékinumab 45 mg et 90 mg que dans le groupe étanercept (voir tableau 4).

Tableau 4 : Résultats sur les principaux critères de jugement secondaires

	Ustékinumab 45 mg N = 209	Ustékinumab 90 mg N = 347	Etanercept 50 mg N = 347
% de patients répondeurs au PGA (score 0 ou 1) à la 12^{ème} semaine			
Moyenne	65,1*	70,6*	49,0
Différence ustékinumab - étanercept, IC _{95%}	16,1 [7,6 ; 24,4]	21,6 [14,4 ; 28,6]	-
% de réponses PASI 90 à la 12^{ème} semaine			
Moyenne	36,4*	44,7*	23,1
Différence ustékinumab - étanercept	13,3	21,6	-
RR et IC _{95%}	1,58 [1,18 ; 2,12]	1,94 [1,55 ; 2,43]	-

* : p < 0,001 versus étanercept

Dans le groupe « combiné » (patients recevant de l'ustékinumab et qui ont respecté la posologie de l'AMM en fonction de leur poids), le pourcentage de patients répondeurs PASI 75 a été plus important que dans le groupe étanercept (69,3% versus 56,8%, p = 0,002).

➤ Résultats à la 24^{ème} semaine chez les patients traités par ustékinumab ou étanercept jusqu'à 12 semaines

Chez les patients répondeurs qui ont arrêté leur traitement à la fin des 12 semaines de traitement de la phase 1 (soit 2 injections d'ustékinumab aux semaines 0 et 4), le pourcentage de patients ayant maintenu un score PGA de 0 ou 1 jusqu'à la 24^{ème} semaine a été plus important dans les groupes ustékinumab 45 et 90 mg que dans le groupe étanercept (voir tableau 5).

Tableau 5 : Pourcentage de répondeurs PGA aux semaines 16, 20 et 24

	Ustékinumab 45 mg	Ustékinumab 90 mg	Etanercept 50 mg
Nombre de patients randomisés répondeurs PGA à la 12 ^{ème} semaine	179	315	281
% répondeurs PGA à la 16 ^{ème} semaine (IC 95%)	89,3 [84,8 ; 93,9]	92,6 [89,7 ; 95,5]	71,9 [66,7 ; 77,2]
% répondeurs PGA à la 20 ^{ème} semaine (IC 95%)	79,2 [73,2 ; 85,2]	82,6 [78,4 ; 86,8]	45,5 [39,6 ; 51,4]
% répondeurs PGA à la 24 ^{ème} semaine (IC 95%)	59,9 [52,7 ; 67,1]	71,6 [66,6 ; 76,6]	36,7 [31,0 ; 42,4]

3.2. Tolérance

3.2.1. Données de tolérance versus placebo

Événements indésirables les plus fréquents :

Les données de tolérance disponibles sont issues des études PHOENIX 1 (résultats à 76 semaines), PHOENIX 2 (résultats à 52 semaines) et ACCEPT (résultats à 24 semaines). Les études PHOENIX 1 et 2 sont poursuivies pour obtenir des données de tolérance à 5 ans.

Dans l'étude PHOENIX 1, les événements indésirables les plus fréquemment rapportés par les patients traités par ustékinumab 45 ou 90 mg, au cours des 12 premières semaines de traitement, ont été des infections des voies aériennes supérieures (6,3-7,1%), des rhinopharyngites (8,2-10,2%), des arthralgies (2,4-2,7%) et des céphalées (5,1-5,5%). Ces événements indésirables ont également été observés dans le groupe placebo avec les mêmes fréquences, excepté les céphalées qui ont été deux fois moins fréquentes. Ce profil de tolérance est resté le même lorsque les traitements ont été prolongés jusqu'à 76 semaines.

Un résultat similaire a été observé dans l'étude PHOENIX 2. Dans cette étude, il a été aussi observé de façon fréquente (1,5% des patients) un érythème cutané au site d'injection. Celui-ci a été observé chez seulement 0,2% des patients sous placebo.

Dans les deux études, la plupart des événements indésirables rapportés ont été peu sévères, non graves et n'ont pas nécessité l'arrêt du traitement.

Les autres événements indésirables survenus de façon fréquente ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), mentionnés dans le RCP, sont : dépression, vertiges, céphalée, douleur pharyngo-laryngée, congestion nasale, diarrhée, prurit, douleurs dorsale, myalgie et fatigue.

Événements indésirables graves :

Dans les phases comparatives des études, la fréquence des infections graves a été similaire à celle observée dans le groupe placebo : 1,39 cas d'infection par patient-année avec l'ustékinumab et 1,21 par patient-année avec le placebo. La fréquence des infections graves a été de 0,01 par patient-année (5 infections graves chez 407 patient-années) avec l'ustékinumab et 0,02 patient-année (3 infections graves chez 177 patient-années) dans le groupe placebo.

Dans les phases comparatives et non-comparatives des études, chez les patients traités par ustékinumab, il a été observé 1,24 cas d'infection par patient-année et 0,01 cas d'infection grave par patient-année (soit 24 cas pour 2.251 patient-années).

Dans les phases comparatives des études, la fréquence 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 traités par l'ustékinumab (1 patient sur 406 patient-années) versus 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 patient-années dans le groupe ustékinumab (3 patients sur 406 patient-années) et de 1,13 dans le groupe placebo (2 patients sur 176 patient-années).

Dans les phases comparatives et non-comparatives des études, la fréquence des tumeurs malignes excluant les cancers cutanés non-mélanomateux a été de 0,36 pour 100 patient-années dans le groupe ustékinumab (8 patients sur 2.249 patient-années). Ces cancers comprenaient des cancers du sein, du colon, de la tête et du cou, du rein, de la prostate et de la thyroïde. La fréquence de survenue des tumeurs malignes chez les patients traités par ustékinumab a été comparable à celle attendue dans la population générale (ratio standardisé d'incidence = 0,68, IC_{95%} = [0,29 ; 1,34]). La fréquence des cancers cutanés non-mélanomateux a été de 0,80 pour 100 patient-années dans le groupe ustékinumab (18 patients sur 2.245 patient-années).

Immunogénicité :

Environ 5% des patients traités par ustékinumab ont développé des anticorps dirigés contre l'ustékinumab, 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 ayant des anticorps dirigés contre l'ustékinumab. Le RCP précise, cependant, que la présence d'anticorps ne permet pas de préjuger pas de la réponse clinique.

Réactions d'hypersensibilité :

Dans les études cliniques, des rashes et des urticaires ont été observés chez moins de 2% des patients.

3.2.2. Données de tolérance versus étanercept (étude ACCEPT)

Au cours des 12 premières semaines de traitement, le pourcentage de patients ayant eu un événement indésirable a été le même dans les groupes ustékinumab 45 ou 90 mg et étanercept (69,5% versus 67,4%).

Les événements indésirables les plus fréquents ont été : céphalées (12,9% avec l'ustékinumab versus 11% avec l'étanercept), rhinopharyngites (9,9% versus 8,4%), infections des voies aériennes supérieures (6,3% versus 5,8%), douleurs dorsales (5,2% versus 2,0%), prurit (5,0% versus 4,0%), fatigue (4,9% versus 3,7%) et arthralgies (3,8% versus 2%).

Les réactions au site d'injection ont été plus fréquentes avec l'étanercept (érythème cutané, 14,7% versus 0,7% et gonflement, 7,2% versus 0,5%).

Les événements indésirables graves ont été de 1,9 et 1,2% avec l'ustékinumab 45 mg et 90 mg et de 1,2% avec l'étanercept.

Les événements indésirables ayant entraîné l'arrêt du traitement ont été de 1,9 et 1,2% avec l'ustékinumab 45 mg et 90 mg et de 2,3% avec l'étanercept.

Le seul événement indésirable qui ait entraîné l'arrêt du traitement chez plus d'un patient traité par ustékinumab est un cas de carcinome basocellulaire rapporté chez un patient du groupe ustékinumab 45 mg et un autre du groupe ustékinumab 90 mg. L'arrêt du traitement dû à cet événement était prévu dans le protocole.

L'augmentation des transaminases hépatiques (ALAT) et l'aggravation du psoriasis ont conduit à l'arrêt du traitement par étanercept 50 mg chez 2 patients dans chaque cas.

Des tumeurs malignes ont été observées chez 4 patients traités par ustékinumab (aucun avec l'étanercept). Dans 3 cas sur 4, les patients avaient des antécédents de cancer. Dans le cas sans antécédent de cancer, il s'agissait d'un carcinome basocellulaire découvert 83 jours après l'inclusion.

3.3. Conclusion

L'ustékinumab a été comparé au placebo dans deux études (PHOENIX 1 et 2) randomisées en double-aveugle chez des patients atteints de psoriasis en plaques modéré à sévère candidats à la photothérapie ou à un traitement systémique (soit naïf de traitement, soit avec un historique de traitements préalables). Bien que les antécédents de traitements par photothérapie ou traitements systémiques ne faisaient pas partie des critères d'inclusion, les patients effectivement inclus avaient été traités par photothérapie dans 65 à 67% des cas et par un traitement systémique conventionnel dans 55% des cas. L'ustékinumab a été administré à la dose de 45 mg ou 90 mg en injections sous-cutanées (SC) à 4 semaines d'intervalle puis toutes les 12 semaines.

A l'issue des 12 premières semaines de traitement, l'ustékinumab a été supérieur au placebo en termes de pourcentage de patients ayant amélioré d'au moins 75% leur score PASI initial (66,4 à 75,7% dans les groupes ustékinumab versus 3,1 et 3,7% avec le placebo, $p < 0,001$).

De même, l'ustékinumab s'est montré supérieur au placebo en termes de pourcentage de patients répondeurs au PGA (patients ayant un score de 0 ou 1 sur une échelle de 0 à 5) et d'amélioration du score de qualité de vie DLQI pour laquelle la différence observée a été cliniquement pertinente (critères secondaires de jugement).

Dans une étude randomisée en simple aveugle (ACCEPT), l'ustékinumab 45 ou 90 mg en 2 injections SC à 4 semaines d'intervalle puis toutes les 12 semaines, a été comparé à l'étanercept 50 mg en 2 injections SC par semaine dans une population de patients similaire à celle des études PHOENIX 1 et 2. A l'issue des 12 premières semaines de traitement, l'ustékinumab, 45 mg ou 90 mg, s'est montré supérieur à l'étanercept 50 mg en termes de pourcentage de répondeurs PASI 75 (56,8% avec l'étanercept versus 67,5% avec l'ustékinumab 45 mg, $p = 0,012$, et 73,8% avec l'ustékinumab 90 mg, $p < 0,001$). De même, l'ustékinumab 45 mg ou 90 mg a été supérieur à l'étanercept sur le pourcentage de patients répondeurs au PGA (score de 0 ou 1) et le pourcentage de répondeurs PASI 90 (critères de jugement secondaires).

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 qui ont été plus fréquentes avec l'étanercept (érythème cutané, et gonflement). Les événements indésirables graves ont été des infections graves et des tumeurs malignes cutanées et non-cutanées, sans différence avec le placebo. Toutefois, des données à long terme sont nécessaires pour évaluer le risque carcinogène potentiellement lié à l'ustékinumab.

4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

Le psoriasis est une dermatose inflammatoire chronique, le plus souvent bénigne qui peut, dans ses formes modérées à sévères, avoir un retentissement important sur la qualité de vie.

Cette spécialité a un effet symptomatique suspensif.

Intérêt de santé publique :

Le fardeau induit par le psoriasis est important. Il est modéré dans la population, minoritaire, susceptible de bénéficier du traitement.

Compte tenu des situations rares mais graves de psoriasis au cours desquelles les autres traitements systémiques ne peuvent être utilisés et de la toxicité cumulative de ces traitements systémiques qui limitent leur emploi, on peut considérer qu'il existe un besoin thérapeutique non couvert que l'on peut considérer comme important, d'un point de vue de santé publique, du fait de la gravité de l'état des patients qui peuvent en bénéficier.

Au vu des données des essais disponibles (notamment gain en efficacité à court terme versus ENBREL), il est attendu, de la part de STELARA, un impact faible sur la morbidité et la qualité de vie. Toutefois, à long terme, au même titre que pour les autres biothérapies/anti-TNF, il n'est pas attendu d'impact pour cette spécialité en raison :

- d'un doute sur la tolérance, en particulier carcinologique,
- de l'incertitude concernant la transposabilité des résultats des études réalisées sur des périodes relativement limitées et comportant très peu de données dans la population restreinte de patients en réel échec thérapeutique.

En conséquence, en l'état actuel des connaissances et comme pour les autres biothérapies disponibles, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour STELARA.

Le rapport efficacité/effets indésirables est important.

Cette spécialité est un traitement de recours dans le psoriasis sévère en plaques en cas de non réponse, de contre-indication ou d'intolérance à au moins deux autres traitements systémiques parmi la photothérapie, le méthotrexate et la ciclosporine.

Il existe des alternatives thérapeutiques (anti-TNF α).

La Commission considère que le service médical rendu par STELARA 45 mg, solution injectable, est important chez les patients adultes ayant un psoriasis en plaques chronique grave en échec, c'est-à-dire non répondeurs, avec une contre-indication ou intolérants à au moins deux traitements systémiques parmi la photothérapie, le méthotrexate et la ciclosporine.

Pour les autres patients ne répondant pas à ces critères de mise sous traitement, le service médical rendu est insuffisant.

4.2. Amélioration du service médical rendu

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.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

4.3.1. Stratégie thérapeutique

Les traitements du psoriasis actuels n'entraînent pas la guérison définitive de l'affection, mais permettent d'obtenir la disparition transitoire, plus ou moins complète des lésions. L'arsenal thérapeutique comporte des traitements locaux et généraux. Les traitements locaux peuvent être utilisés seuls ou en association entre eux ou aux traitements généraux.

L'hydratation cutanée par des émoullients est souvent associée aux traitements topiques qui sont les traitements de première intention du psoriasis en plaques limité.

Il existe plusieurs classes de traitements topiques : les dermocorticoïdes, les analogues de la vitamine D3, les rétinoïdes (dérivés de la vitamine A) et moins utilisés les goudrons, l'anthraline et les kératolytiques.

Les traitements systémiques s'adressent aux formes sévères de psoriasis. Il s'agit de la photothérapie, des rétinoïdes (parfois administrés en association avec la photothérapie), du méthotrexate, de la ciclosporine et des agents biologiques (étanercept, infliximab, adalimumab).

La réponse à la photothérapie (UVA ou puvathérapie et UVB à spectre étroit) est importante mais les conditions d'administration (rythme des séances, équipement) et la toxicité cumulative de cette technique, surtout avec la puvathérapie, en limitent l'accès et l'utilisation au long cours (risque carcinogène cutané).

Selon les experts, le méthotrexate, en dépit de ses effets indésirables hépatiques graves, constitue le traitement de référence des formes étendues ou sévères de psoriasis.

Les rétinoïdes seuls ont une efficacité moindre mais l'efficacité de l'association synergique avec la photothérapie est plus importante. Cette association est notamment utilisée dans les formes diffuses de psoriasis.

Les biothérapies (étanercept, infliximab, adalimumab), doivent être réservées aux formes sévères de psoriasis en plaques en cas d'échec, ou de contre-indication, ou d'intolérance à au moins deux traitements systémiques parmi la ciclosporine, le méthotrexate et la puvathérapie.

La stratégie actuelle de traitement est « rotationnelle » entre les différentes alternatives, le choix du traitement étant orienté par les caractéristiques du patient et de la pathologie (pathologie concomitante, étendue des lésions, antécédents de traitement) et de la spécialité (effets indésirables, dose cumulée).

4.3.2. Place de STELARA 45 mg

STELARA 45 mg, comme les autres biothérapies indiquée dans le psoriasis, est un traitement de recours pour les patients adultes ayant un psoriasis en plaques chronique grave en échec (non répondeurs, intolérants ou ayant une contre-indication) à au moins deux traitements systémiques parmi la photothérapie, le méthotrexate et la ciclosporine.

L'arrêt du traitement doit être envisagé chez les patients ne répondant pas au traitement après 28 semaines.

4.4. Population cible

La population cible de STELARA 45 mg est représentée par les patients adultes atteints de psoriasis en plaques grave chronique, qui sont en échec à au moins deux traitements systémiques parmi la photothérapie, le méthotrexate et la ciclosporine.

Les données épidémiologiques permettent d'estimer la prévalence du psoriasis en plaques sévère mais il n'a pas été retrouvé dans la littérature de données sur la proportion de patients en échec des traitements systémiques disponibles (non répondeurs, intolérants ou pour lesquels existe une contre-indication).

Cependant, une estimation de cette population peut être approchée en appliquant les taux de réponses moyens aux traitements systémiques actuels aux données de prévalence de la pathologie (1,5 à 3%) issue de la littérature^{4, 5}.

Sur ces bases, le nombre de patients susceptibles de bénéficier d'un traitement par STELARA 45 mg peut être estimé à moins de 10.000 par an.

4.5. Recommandations de la Commission de la transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics.

La Commission souhaite réévaluer le service médical rendu de STELARA 45 mg dans un an au vu notamment des données cliniques actualisées, notamment en termes de tolérance.

4.5.1. Périmètre de remboursement

La commission propose que :

- la prise en charge de STELARA 45 mg soit réservée au traitement du psoriasis en plaques chronique grave de l'adulte en cas d'échec, de contre-indication ou d'intolérance à au moins deux traitements systémiques parmi la photothérapie, le méthotrexate et la ciclosporine, et aux posologies de l'AMM ;
- que la prescription de STELARA et son renouvellement soient réservés aux dermatologues.

4.5.2. Médicament d'exception

La Commission recommande de donner à STELARA 45 mg le statut de médicament d'exception. Une fiche d'information thérapeutique précisera notamment le périmètre de remboursement et la posologie correspondante, de même que les conditions de mise sous traitement, de suivi des patients et d'arrêt du traitement par STELARA.

4.5.3. Demande d'étude

La commission souhaite la mise en place d'une cohorte représentative de patients traités en France afin de préciser :

- le profil exact des populations auxquelles sera prescrit le traitement : histoire de la maladie, traitements antérieurs, motivations et objectifs des prescriptions, éléments pratiques pris en considération pour définir (1) un psoriasis grave (2) l'échec thérapeutique en situation observationnelle.
- l'évaluation temporelle du bénéfice : un suivi de la cohorte au moins cinq ans doit permettre de mieux appréhender le parcours du patient et l'intérêt des traitements dans la « vraie vie » sur les quatre éléments suivants :

⁴ CPMP guideline on clinical investigation of medicinal product indicated for the treatment of psoriasis (2004)

⁵ Guilhou JJ et Bessis D. Psoriasis : diagnostic et étiopathogénie, Encyclopédie Médico-chirurgicale (2002) 98-190 A-10

- le maintien du bénéfice après plusieurs cures et la survenue d'un effet rebond
- la stratégie thérapeutique
- la toxicité à long terme (notamment carcinologique, y compris cutanée, et les risques infectieux)
- l'évolution de la qualité de vie perçue par le sujet au moyen d'indicateurs multidimensionnels (les conséquences du traitement pouvant affecter différemment les domaines de la qualité de vie des patients ce que ne pourrait traduire un index synthétique).

Au cas où les études prévues ou en cours, notamment dans le cadre du Plan de Gestion de Risque européen, ne pourraient répondre à l'ensemble des questions posées par la Commission de la transparence, une étude spécifique devra être réalisée.

La Commission souhaite :

- que cette étude soit réalisée conjointement pour ENBREL, REMICADE, HUMIRA et STELARA, selon une méthodologie et un protocole similaires ;
- pouvoir disposer des premiers résultats à un an de suivi puis annuellement.

4.5.4. Conditionnement

Il est adapté aux conditions de prescription.

4.5.5. Taux de remboursement

65%