

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**Avis
22 juin 2016***Date d'examen par la Commission : 16 mars 2016*

L'avis de la Commission de la Transparence adopté le 16 mars 2016 a fait l'objet d'une modification dans le cadre de l'harmonisation de ses recommandations relatives à la primo-injection des médicaments biologiques¹.

ustekinumab**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 pré-remplie

B/1 seringue pré-remplie (CIP : 34009 374 848 9 3)

STELARA 90 mg, solution injectable en seringue pré-remplie

B/1 seringue pré-remplie (CIP : 34009 374 849 5 4)

Laboratoire JANSSEN-CILAG

Code ATC	L04AC05 (immunosuppresseur inhibiteur des interleukines)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)

¹ Un médicament biologique est une substance produite à partir d'une cellule ou d'un organisme vivant ou dérivée de ceux-ci. Contrairement au médicament chimique, il n'est pas obtenu par la chimie de synthèse.

Indication concernée	<p>« <u>Psoriasis chez l'adulte :</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.</p> <p><u>Rhumatisme psoriasique :</u> 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. »</p>
----------------------	---

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	STELARA 45 mg, solution injectable : 16/01/2009 STELARA 45 mg, solution injectable en seringue préremplie : 11/03/2010 STELARA 90 mg, solution injectable en seringue préremplie : 11/03/2010 (procédure centralisée) Extension d'indication dans le psoriasis en plaques dans la population pédiatrique (adolescents) : 22/06/2015 Plan d'investigation pédiatrique : mise en place d'un registre de recueil de données chez les patients ≥ 12 ans et < 18 ans atteints de psoriasis en plaques. Plan de gestion des risques
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament à prescription initiale hospitalière. Prescription réservée aux spécialistes en dermatologie, rhumatologie ou en médecine interne. Médicament d'exception
Classification ATC	L Antinéoplasiques et immunomodulateurs L04 Immunosuppresseurs L04A Immunosuppresseurs L04AC Inhibiteurs d'interleukines L04AC05 ustekinumab

02 CONTEXTE

Examen de la spécialité STELARA 45 mg, solution injectable, inscrite sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans par arrêté du 03/03/2010 (JO du 11/03/2010).

Renouvellement conjoint des spécialités suivantes :

- STELARA 45 mg, solution injectable en seringue préremplie inscrit sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans par arrêté du 09/09/2010 (JO du 24/09/2010) ;
- STELARA 90 mg, solution injectable en solution préremplie inscrit sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans par arrêté du 02/04/2012 (JO du 05/04/2012).

Psoriasis en plaques :

Dans son précédent avis du 22/06/2011, la Commission a considéré que le SMR de STELARA était **important** chez les adultes ayant un psoriasis en plaques chronique grave en échec, c'est-à-dire chez les patients non répondeurs, ayant 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**.

Rhumatisme psoriasique :

Dans son précédent avis du 15/10/2014, la Commission a considéré que le SMR de STELARA était **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 compte tenu :

- d'un rapport efficacité/effets indésirables moyen,

- d'une démonstration sur la destruction articulaire chez les patients naïfs d'anti-TNF α 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 α ,
- 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 α .

Cet avis ne concerne pas l'extension d'indication actuellement en cours d'examen par la Commission de la transparence dans le psoriasis en plaques de la population pédiatrique :
« STELARA est indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'adolescent âgé de 12 ans et plus, en cas de réponse insuffisante ou d'intolérance aux autres traitements systémiques ou aux photothérapies ».

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

« Psoriasis chez l'adulte :

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) »

Psoriasis en plaques de la population pédiatrique (Adolescent)

STELARA est indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'adolescent âgé de 12 ans et plus, en cas de réponse insuffisante ou d'intolérance aux autres traitements systémiques ou aux photothérapies (voir rubrique 5.1²).

Rhumatisme psoriasique :

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

Cf RCP.

² Du RCP

05 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

05.1 Efficacité

5.1.1 Psoriasis de l'adulte

Le laboratoire a fourni les données à 5 ans des phases d'extension ouvertes des études pivots PHOENIX 1 et PHOENIX 2.

Etude PHOENIX 1 :

Cette étude, randomisée en double aveugle, avait pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance de l'ustékinumab *versus* placebo chez des adultes ayant un psoriasis en plaques modéré à sévère. Les patients ont reçu en injections sous-cutanées, soit l'ustékinumab 45 mg, soit l'ustékinumab 90 mg, soit le placebo. Les injections ont été administrées 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.

Cette étude était divisée en quatre phases :

- **PHASE 1** (S0 à S11) : 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** (S12 à S27) : 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** (S28 à S39) : 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** (S40 à S264) : phase comparative 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.

Rappel des principaux résultats jusqu'à S76 :

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.

A S12, le pourcentage de répondeurs PASI 75 a été plus important dans les groupes ustékinumab 45 mg (67,1 %) et 90 mg (66,4 %) que dans le groupe placebo (3,1 %) ($p < 0,001$).

A S12, le pourcentage de répondeurs PGA 0 ou 1 a été plus important dans les groupes ustékinumab 45 (60,4 %) et 90 mg (61,7 %) que dans le groupe placebo (3,9 %) ($p < 0,0001$).

Résultats à S76 et S264 (5 ans) :

Les résultats sont présentés pour les patients qui ont reçu l'ustékinumab 45 mg ou 90 mg en traitement d'entretien à partir de S12 jusqu'à S264. Dans les groupes ustékinumab 45 mg et 90 mg, le nombre de patients évalués a été respectivement de 289 et 254 à S76 et de 251 et 233 à S264. Les pourcentages de répondeurs PASI 75, PASI 90 et PGA 0 ou 1 se sont maintenus entre S76 et S264 (voir tableau 1).

Tableau 1 : Evolution des réponses PASI 75, PASI 90 et PGA 0 ou 1 de S76 à S264 – PHOENIX 1

	Ustekinumab 45 mg	Ustekinumab 90 mg
Nombre de patients randomisés en S0	382	384
Nombre de patients évalués en S76	289	254
% de répondeurs PASI 75	61,2	72,4
% de répondeurs PASI 90	93,9	44,9
% de répondeurs PGA 0 ou 1	43,6	54,9
Nombre de patients évalués à S264	251	233
% de répondeurs PASI 75	58,6	67,8
% de répondeurs PASI 90	34,3	45,9
% de répondeurs PGA 0 ou 1	36,7	46,4

Etude PHOENIX 2 :

Cette étude randomisée, en double aveugle, avait pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance de l'ustekinumab versus placebo chez des adultes ayant un psoriasis en plaques modéré à sévère. Les patients ont reçu en injections sous-cutanées, soit l'ustekinumab 45 mg, soit l'ustekinumab 90 mg, soit le placebo. Les injections ont été administrées 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).

Cette étude était divisée en quatre phases :

- **PHASE 1** (semaines 0 à 11) : comparative, randomisée, en double aveugle, ustekinumab 45 mg (groupe 1) ou ustekinumab 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'ustekinumab.
- Les patients des groupes ustekinumab 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'ustekinumab 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.

Rappel des principaux résultats à S12 :

A S12 (fin de la phase phase 1), l'ustekinumab a été supérieur au placebo en termes de :

- pourcentage de répondeurs PASI 75 (critère de jugement principal) : 66,7 % et 75,7 % dans les groupes ustekinumab 45 mg et 90 mg *versus* 3,7 % dans le groupe placebo ($p < 0,001$) ;
- pourcentage de répondeurs PGA 0 ou 1 : 68,0 % et 73,5 % *versus* 4,9 % ($p < 0,0001$).

Résultats de S52 à S244 :

Les résultats sont présentés pour les patients qui ont reçu l'ustekinumab 45 mg ou 90 mg en traitement d'entretien à partir de S12 jusqu'à S264. Dans les groupes ustekinumab 45 mg et 90 mg, le nombre de patients évalués à S244 a été de 580 et 577 à S52 et de 494 et 485 à S244 respectivement dans les groupes ustekinumab 45 mg et 90 mg.

Les pourcentages de répondeurs PASI 75, PASI 90 et PGA 0 ou 1 se sont maintenus entre S52 et S244 (voir tableau 2).

Tableau 2 : Evolution des réponses PASI 75, PASI 90 et PGA 0 ou 1 de S52 à S244 – PHOENIX 2

	Ustekinumab 45 mg^a	Ustekinumab 90 mg^a
Nombre de patients randomisés à S0	614	616
Nombre de patients évalués en S52	580	577
% de répondeurs PASI 75	71,4	78,9
% de répondeurs PASI 90	45,9	55,1
% de répondeurs PGA 0 ou 1	57,2	63,6
Nombre de patients évalués en S244	494	485
% de répondeurs PASI 90	50,0	55,5
% de répondeurs PASI 75	76,5	78,6
% de répondeurs PGA 0 ou 1	54,0	58,6

5.1.2 Rhumatisme psoriasique

Le laboratoire n'a pas fourni de nouvelles données d'efficacité dans cette indication depuis le précédent avis du 15/10/2014.

05.2 Tolérance

5.2.1 Données à 5 ans issues des études cliniques PHOENIX 1 et 2

Le profil de tolérance a été similaire pour les deux doses d'ustekinumab 45 mg et 90 Mg.

Dans les deux études, l'incidence et la nature des infections observées au cours des 5 années de suivi ont été comparables pour les deux doses. L'incidence observée par année a généralement diminué au cours du temps et le type d'infection a été cohérent avec celui observé précédemment.

Au cours des 5 années de l'étude PHOENIX 1, 81,1% (n = 611) des patients ont rapporté au moins une infection (82,0 % et 80,3 % respectivement dans les groupes 45 mg et 90 mg) et 4,0 % (n = 30) des patients ont eu au moins une infection grave.

Au cours des 5 années de l'étude PHOENIX 2, 83,5 % (n = 1 012) des patients ont rapporté au moins une infection (84 % et 83 % respectivement dans les groupes 45 mg et 90 mg) et 3,3 % (n = 40) des patients ont eu au moins une infection grave.

Aucun cas de tuberculose active n'a été observé au cours des phases d'extension et un cas d'infection opportuniste a été rapporté au cours de l'étude PHOENIX 1 (zona sans dissémination viscérale identifiée).

Des réactions au site d'injection ont été rapportées chez 7,0 % et 6,3 % des patients. Ces réactions ont été d'intensité légère à modérée à l'exception d'une douleur dans la partie supérieure du bras d'intensité sévère chez un patient après l'injection de 90 mg d'ustekinumab.

Une tumeur maligne a été observée chez 3,8 % et 4,5 % respectivement dans les études PHOENIX 1 et 2. L'incidence a été stable au cours du temps, sans effet-dose apparent. Pour 1,8 % et 1,7 % des patients, il s'agissait d'un cancer cutané non-mélanome. Le ratio de patients atteints de cancer basocellulaire versus spinocellulaire a été de 13 :1 dans PHOENIX 1 et de 3 : 1 dans PHOENIX 2.

L'incidence des événements cardiovasculaires a été de 7,7 % dans PHOENIX 1 et de 7,4 % dans PHOENIX 2. Des événements cardiovasculaires majeurs (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral et décès d'origine cardiaque) ont été rapporté chez respectivement 1,5 % et 1,2 % des patients des études PHOENIX 1 et 2.

Des anticorps dirigés contre l'ustekinumab ont été développés par environ 5 % des patients, sans préjuger de la réponse clinique. Seul un patient de l'étude PHOENIX 1 a développé des anticorps dirigés contre l'ustekinumab entre la semaine 76 et la 5^{ème} année ; aucun patient de l'étude PHOENIX 2 n'a développé d'anticorps au-delà de la semaine 52, malgré la poursuite de l'exposition au traitement.

Aucun cas de réaction anaphylactique ou maladie sérique n'a été rapporté au cours des 2 études.

5.2.2 Données issues du registre PSOLAR

Le registre PSOLAR « Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry » est un registre observationnel, longitudinal, multicentrique, international, prospectif, incluant des patients présentant un psoriasis, recevant ou éligibles à un traitement systémique, biologique ou non. L'objectif principal du registre est de réaliser un suivi de la tolérance à long terme de REMICADE et STELARA. Les données de cette étude ont été incluses dans les PSUR annuels.

Les patients décrits dans le registre sont répartis en 4 cohortes :

- Cohorte ustekinumab : patients traités ou ayant été traités par ustekinumab, y compris avant l'inclusion dans l'étude,
- Cohorte infliximab ou golimumab : patients ayant été traités par infliximab et/ou golimumab et n'ayant jamais été traités par ustekinumab,
- Cohorte « autres traitements biologiques » : patients traités ou ayant été traités par un traitement biologique autre que ustekinumab, infliximab et golimumab (principalement adalimumab ou étanercept) et n'ayant jamais été traités par l'un de ces 3 traitements,
- Cohorte « traitements non biologiques » : patients n'ayant jamais été traités par un traitement biologique.

Les patients inclus sont âgés d'au moins 18 ans avec un diagnostic confirmé de psoriasis.

Il a été prévu d'inclure 12 000 patients, dont 4 000 traités par ustekinumab. Après la visite d'inclusion, il est prévu de suivre les patients tous les 6 mois pendant 8 ans.

Résultats :

A la date du 23 août 2013, les inclusions étaient terminées et 12 095 patients ont été inclus dans le registre PSOLAR : 4 134 patients exposés à ustekinumab, 1 435 exposés à infliximab ou golimumab, 4 374 à d'autres traitements biologiques et 2 152 patients ont été traités par ou éligibles à un traitement systémique non biologique.

La durée de suivi maximum des patients du registre et de la cohorte ustekinumab a été de 6,2 ans ; la durée médiane de suivi a été de 2,5 ans dans le registre et 2,4 ans pour les patients de la cohorte ustekinumab.

A la date d'analyse, 74 % des patients poursuivaient l'étude.

Les patients avaient un diagnostic de psoriasis en plaques dans 96,9 % des cas.

Les analyses non ajustées n'ont identifié aucune observation inattendue, excepté une incidence de la mortalité toute cause plus élevée dans le groupe de patients recevant un traitement non biologique, ceci pouvant être expliqué par un nombre de patients de plus de 65 ans plus élevé dans cette cohorte que dans les autres. L'incidence non ajustée des infections graves a été plus élevée chez les patients traités par infliximab et golimumab.

Parmi les événements d'un intérêt particulier observés chez les patients de la cohorte ustekinumab, l'incidence des infections et infections graves a été de 1,05 pour 100 patient-années, l'incidence des tumeurs malignes sauf cancers cutanés non mélanome a été de 0,51 pour 100 années-patient, l'incidence des événements cardiovasculaires majeurs (infarctus du myocarde (IDM), accident vasculaire cérébral (AVC) et décès d'origine cardiaque) a été de 0,34 pour 100 patient-années.

Le rapport du PRAC du 10 avril 2014 a conclu que l'analyse des données issues du rapport intermédiaire de janvier 2014 n'a pas mis en évidence de nouveau signal de tolérance pour STELARA ; STELARA n'a pas été identifié comme facteur de risque pour les différents événements indésirables d'un intérêt particulier.

5.2.3 Données de pharmacovigilance et Plan de gestion des risques

STELARA fait l'objet d'un PGR. Dans ce cadre les risques identifiés importants et risques potentiels importants sont les suivants :

Risques identifiés importants	Réactions d'hypersensibilité systémique graves Paralysie faciale Psoriasis pustuleux
Risques potentiels importants	Infections graves dont infections à salmonelles et mycobactéries Tumeurs malignes Evénements cardiovasculaires Dépression grave dont comportement suicidaire Syndrome de leucoencéphalopathie postérieure réversible Exposition durant la grossesse Psoriasis érythrodermique

Un signal de dermatite exfoliative a été identifié par le « Pharmacovigilance Risk Assessment Committee » (PRAC) (réunion du 2-5 septembre 2013) pendant la période couverte par le dernier PSUR du 01/01/2013 au 31/12/2013.

Après analyse des données fournies par le laboratoire, lors de la réunion du 6 février 2014, le PRAC a demandé le dépôt d'une variation afin de mettre à jour le RCP et la notice, pour y mentionner le risque de dermatite exfoliative et exfoliation cutanée (sections 4.4 et 4.8). Ceci a été validé par le CHMP le 25 février 2014. Le PGR sera mis à jour en conséquence : le psoriasis érythrodermique va être reclassé en risque important identifié. La variation est en cours d'évaluation.

05.3 Données d'utilisation/de prescription

5.3.1 Point sur l'étude de cohorte PSOBIOTEQ

Dans son avis du 02 mars 2005, la commission de la Transparence a souhaité la mise en place d'une cohorte représentative de patients adultes traités en France par ENBREL et RAPTIVA pour un psoriasis en plaques.

Cette étude, avec un suivi d'au moins 5 ans, avait pour objectif de préciser le profil exact des populations traitées et d'évaluer le bénéfice du traitement dans le temps en conditions réelles de traitement.

Cette étude devait être réalisée conjointement pour ENBREL et RAPTIVA selon une méthodologie et un protocole similaires.

Avec la suspension de l'autorisation de mise sur le marché de RAPTIVA et l'arrivée de nouvelles médicaments biologiques, la Commission a précisé que cette étude devait être réalisée conjointement pour ENBREL, REMICADE, HUMIRA et STELARA. L'étude PSOBIOTEQ a ainsi été mise en place pour répondre aux attentes de la Commission de la Transparence.

L'étude PSOBIOTEQ, dont le promoteur est l'AP-HP, est une cohorte française, observationnelle, prospective, multicentrique et menée sur une période de 5 à 8 ans chez des patients recevant un traitement systémique pour un psoriasis cutané.

Son objectif est d'évaluer l'utilisation des traitements systémiques prescrits sur de longues périodes, afin d'améliorer les connaissances concernant la sécurité d'emploi de ces traitements et les facteurs prédictifs de réponse aux traitements systémiques (méthotrexate et médicaments biologiques).

Les inclusions ont débuté en juillet 2012. Les résultats intermédiaires au 31 août 2014 font état de 44 centres participants.

Au total, 1105 patients étaient inclus dans l'étude PSOBIOTEQ au 31 d'août 2014, dont 549 patients exposés aux médicaments biologiques répartis de la manière suivante :

- 159 patients traités par HUMIRA

- 158 patients traités par STELARA
- 144 patients traités par ENBREL
- 27 patients traités par REMICADE
- 61 cahiers non reçus.

5.3.2 Données de prescription

Selon les données IMS (cumul mobile annuel automne 2015), STELARA a fait l'objet de 3 369 prescriptions. Cette spécialité a été trop peu prescrite pour faire l'analyse qualitative des données.

05.4 Résumé & discussion

Psoriasis en plaques :

Les phases d'extension des études pivots PHOENIX 1 et PHOENIX 2 versus placebo chez des adultes atteints de psoriasis en plaques modéré à sévère suggèrent le maintien de l'efficacité de l'ustekinumab jusqu'à 5 ans de traitement en termes de pourcentage de répondeurs PASI 75 et de répondeurs PGA 0 ou 1.

Rhumatisme psoriasique :

Aucune nouvelle donnée d'efficacité chez des patients atteints de psoriasis n'a été fournie dans l'indication du rhumatisme psoriasique depuis son précédent avis du 15/10/2014.

Tolérance :

Les données de tolérance à long terme issues du registre PSOLAR (médiane de suivi de 2,4 ans) ayant inclus des patients atteints de psoriasis et traités par ustekinumab et des phases d'extension des études PHOENIX 1 et PHOENIX 2 n'ont pas fait apparaître d'éléments nouveaux en termes de tolérance, toutefois, les données du PSUR ont permis d'identifier un nouveau risque de dermatite exfoliative et d'exfoliation cutanée qui va être ajouté au RCP.

Au total, ces données ne sont pas de nature à modifier les précédents avis de la Commission du 22/06/2011 (psoriasis en plaques) et du 15/10/2014 (rhumatisme psoriasique).

06 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

06.1 Psoriasis en plaques

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 modérées à sévères de psoriasis. Il s'agit de la photothérapie, des rétinoïdes (parfois administrés en association avec la photothérapie), du méthotrexate, de la ciclosporine, des médicaments biologiques (anti-TNF α et inhibiteurs d'interleukines) et un inhibiteur de phosphodiesterases 4 (aprémilast).

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 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 avec la photothérapie est plus importante. Cette association est notamment utilisée dans les formes diffuses de psoriasis.

L'aprémilast (voie orale) est un traitement de seconde intention dans la prise en charge du psoriasis en plaques chronique modéré à sévère chez les patients adultes en cas d'échec, de contre-indication ou d'intolérance aux autres traitements systémiques non biologiques, dont la ciclosporine, le méthotrexate, ou la puvathérapie. Bien qu'ayant une efficacité modeste et du fait de sa bonne tolérance, l'aprémilast peut être utile pour retarder la mise sous traitement par médicament biologique.

Les anti-TNF α (étanercept, infliximab, adalimumab), l'ustekinumab (inhibiteur des IL-12 et IL-23) et le sécukinumab (inhibiteur de l'IL-17A), doivent être réservés aux formes chroniques sévères définies par :

- un échec (réponse insuffisante, contre-indication ou intolérance) à au moins deux traitements parmi les traitements systémiques non biologiques et la photothérapie,
- et une forme étendue et/ou un retentissement psychosocial important.

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 maladie (pathologie concomitante, étendue des lésions, antécédents de traitement) et de la spécialité (effets indésirables, dose cumulée).

06.2 Rhumatisme psoriasique

La place de l'ustekinumab dans la prise en charge du rhumatisme psoriasique n'a pas été modifiée depuis les précédents avis de la Commission du 22/06/2011 et du 15/10/2014.

Quelle que soit l'indication concernée, compte tenu du risque potentiel rare mais grave de réactions systémiques à l'injection incluant des réactions anaphylactiques avec l'ustekinumab³ sous-cutané mais aussi avec les autres traitements de fond biologiques, la Commission de la Transparence conseille que la 1^{ère} injection sous-cutanée de ce médicament soit réalisée dans une structure de soins adaptée.

³ cf. RCP rubriques 4.4 mises en garde spéciales et précautions d'emploi et 4.8 effets indésirables

07 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

07.1 Service Médical Rendu

7.1.1 Psoriasis en plaques

► 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.

► Le rapport efficacité/effets indésirables est important.

► Cette spécialité est un traitement de seconde intention, chez l'adulte, dans le psoriasis en plaques chronique sévère, défini par :

- un échec (réponse insuffisante, contre-indication ou intolérance) à au moins deux traitements parmi les traitements systémiques non biologiques et la photothérapie
- et une forme étendue et/ou un retentissement psychosocial important.

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

► Intérêt de santé publique :

Le poids sur la santé publique 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 médicaments biologiques/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 médicaments biologiques disponibles, il n'est pas attendu d'impact sur la santé publique pour STELARA.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par STELARA 45 mg, solution injectable, est important, chez l'adulte, dans le traitement du psoriasis en plaques chronique sévère, défini par :

- un échec (réponse insuffisante, contre-indication ou intolérance) à au moins deux traitements parmi les traitements systémiques non biologiques et la photothérapie
- et une forme étendue et/ou un retentissement psychosocial important.

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

7.1.2 Rhumatisme psoriasique

► 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 α et de démonstration de son efficacité sur la destruction articulaire en cas d'échec d'un ou plusieurs anti-TNF α , la place de STELARA par rapport aux anti-TNF α dans la prise en charge du rhumatisme psoriasique ne peut être précisée.

► Intérêt de santé publique :

Compte tenu :

- du faible poids sur la santé publique 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 α et de données d'efficacité sur la destruction articulaire en cas d'échec d'un ou plusieurs anti-TNF α ,
- 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 α 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 α ,**
- **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 α ,**

la Commission considère que le service médical rendu par STELARA reste modéré dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif chez l'adulte lorsque la réponse à un précédent traitement de fond antirhumatisme non-biologique (DMARD) a été inadéquate.

7.1.3 Conclusion

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans :

- dans le traitement des adultes ayant un psoriasis en plaques chronique sévère, défini par :
 - un échec (réponse insuffisante, contre-indication ou intolérance) à au moins deux traitements parmi les traitements systémiques non biologiques et la photothérapie
 - et une forme étendue et/ou un retentissement psychosocial important ;
- 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 ;

et aux posologies de l'AMM.

▶ **Taux de remboursement proposé : 65 %**

08 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

▶ **Conditionnements**

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

▶ **Demandes particulières inhérentes à la prise en charge**

Médicament d'exception.