

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
8 mars 2017

Date d'examen par la Commission : 22 février 2017

ustékinumab

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)

STELARA 130 mg, solution à diluer pour perfusion

B/1 (CIP : 34009 550 278 0 5)

Laboratoire JANSSEN-CILAG

Code ATC	L04AC05 (immunosuppresseur inhibiteur des interleukines)
Motif de l'examen	Inscription pour le dosage à 130 mg Extension d'indication pour les dosages à 45 et 90 mg
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) pour les dosages à 45 et 90 mg Collectivités (CSP L.5123-2) pour tous 45, 90 et 130 mg
Indication concernée	« STELARA est indiqué dans le traitement de la maladie de Crohn active modérée à sévère chez les patients adultes présentant une réponse insuffisante, une perte de réponse ou une intolérance à un traitement conventionnel ou par anti-TNFα ou qui présentent une contre-indication médicale à ces traitements. »

SMR	<p>Dans le traitement de la maladie de Crohn active modérée à sévère, le SMR de STELARA est :</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>important</u> chez les patients en échec (réponse insuffisante, perte de réponse ou intolérance) d'un traitement conventionnel (corticoïdes ou immunosuppresseurs) <u>et</u> d'au moins un anti-TNF ou ayant des contre-indications à ces traitements ; - <u>insuffisant</u> pour justifier une prise en charge par la solidarité nationale au regard des thérapies disponibles chez les patients naïfs d'anti-TNF.
ASMR	<p><u>Patients en échec des traitements conventionnels (corticoïdes ou immunosuppresseurs) et d'au moins un anti-TNF</u></p> <p>Compte-tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - de la qualité méthodologique de la démonstration de l'efficacité de STELARA et de la pertinence clinique du bénéfice démontré versus placebo dans une étude spécifiquement réalisée chez des patients en échec du traitement par au moins un anti-TNF, - du besoin thérapeutique identifié chez ces patients en raison des options thérapeutiques qui sont limitées à ce stade de la stratégie, <p>la Commission de la transparence considère que STELARA apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la stratégie thérapeutique chez les patients atteints de la maladie de Crohn active modérée à sévère en échec (réponse insuffisante, perte de réponse ou intolérance) des corticoïdes ou immunosuppresseurs <u>et</u> d'au moins un anti-TNF ou ayant des contre-indications à ces traitements.</p> <p><u>Patients naïfs d'anti-TNF</u> : Sans objet</p>
ISP	<p>La spécialité STELARA est susceptible d'avoir un intérêt de santé publique essentiellement en cas d'échec d'au moins un anti-TNF.</p>
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>La place de STELARA dans la prise en charge de la maladie de Crohn se situe au même titre que le vedolizumab en 3^{ème} intention c'est à dire après échec d'un traitement conventionnel incluant un immunosuppresseur (dont l'azathioprine et la 6-mercaptopurine) ou un corticoïde <u>et</u> au moins un anti-TNF (adalimumab, infliximab).</p>
Population cible	<p>La population cible de STELARA dans la maladie de Crohn peut être estimée au maximum à 6000 patients en échec des traitements conventionnels et d'au moins un anti-TNF.</p>

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	<p>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)</p> <p>Extension d'indication dans le rhumatisme psoriasique : 19/09/2013</p> <p>Extension d'indication dans le psoriasis en plaques dans la population pédiatrique (adolescents) : 22/06/2015</p> <p>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.</p> <p>Plan de gestion des risques</p> <p>Extension d'indication dans la maladie de Crohn et AMM pour le dosage de 130 mg : 11/11/2016</p>										
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	<p><u>STELARA 45 et 90 mg</u> Liste I Médicament à prescription initiale hospitalière annuelle. Prescription réservée aux spécialistes en dermatologie, rhumatologie ou gastro-entérologie et hépatologie ou en médecine interne. Médicament d'exception</p> <p><u>STELARA 130 mg</u> Liste I Médicament réservé à l'usage hospitalier Prescription réservée aux spécialistes en gastro-entérologie et hépatologie ou en médecine interne.</p>										
Classification ATC	<table border="0"> <tr> <td>L</td> <td>Antinéoplasiques et immunosuppresseurs</td> </tr> <tr> <td>L04</td> <td>Immunosuppresseurs</td> </tr> <tr> <td>L04A</td> <td>Immunosuppresseurs</td> </tr> <tr> <td>L04AC</td> <td>Inhibiteurs d'interleukines</td> </tr> <tr> <td>L04AC05</td> <td>ustékinumab</td> </tr> </table>	L	Antinéoplasiques et immunosuppresseurs	L04	Immunosuppresseurs	L04A	Immunosuppresseurs	L04AC	Inhibiteurs d'interleukines	L04AC05	ustékinumab
L	Antinéoplasiques et immunosuppresseurs										
L04	Immunosuppresseurs										
L04A	Immunosuppresseurs										
L04AC	Inhibiteurs d'interleukines										
L04AC05	ustékinumab										

02 CONTEXTE

STELARA (ustékinumab) est un anticorps monoclonal inhibiteur des interleukines IL-12 et IL-23. Il est inscrit sur la liste des spécialités remboursables en ville et pris en charge à l'hôpital depuis mars 2010 dans le traitement du psoriasis puis depuis octobre 2015 dans le traitement du rhumatisme psoriasique. Trois présentations administrées par voie sous-cutanée dosées à 45 et 90 mg sont actuellement disponibles.

Le 11 novembre 2016, STELARA a obtenu une AMM dans le traitement de la maladie de Crohn (MC). Une nouvelle présentation sous forme de solution à diluer pour perfusion intraveineuse dosée à 130 mg et réservée à l'usage hospitalier permet d'instaurer le traitement. Elle fait l'objet d'une demande d'inscription aux collectivités uniquement dans la maladie de Crohn.

STELARA a fait l'objet d'une recommandation temporaire d'utilisation (RTU) en novembre 2015 pour le traitement de la MC active modérée à sévère, chez les adultes en échec à l'infliximab, à l'adalimumab et au vedolizumab, ou qui sont intolérants, ou qui ont une contre-indication à ces traitements. Dans ce cadre, au 16 janvier 2017, selon la base de données dédiée à la RTU, un traitement est rapporté pour 127 patients. Pour information, la RTU restera en vigueur jusqu'à la publication au journal officiel des conditions de prise en charge de STELARA dans la MC et la mise à disposition du flacon de 130 mg.

L'indication accordée par l'AMM à STELARA est plus large que celle de la RTU puisqu'elle inclut aussi les patients naïfs d'anti-TNF. Son schéma d'administration (induction en IV suivi de l'entretien en SC/ 8 ou 12 semaines) est différent de celui des autres anticorps monoclonaux actuellement disponibles (IV pour l'infliximab et le vedolizumab, SC/2 semaines pour l'adalimumab), cf. rubrique 06 de l'avis. Le traitement d'induction nécessite 2 à 4 flacons d'ustékinumab 130 mg.

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

Maladie de Crohn :

« STELARA est indiqué dans le traitement de la maladie de Crohn active modérée à sévère chez les patients adultes présentant une réponse insuffisante, une perte de réponse ou une intolérance à un traitement conventionnel ou par anti-TNF α ou qui présentent une contre-indication médicale à ces traitements. »

Autres indications de STELARA 45 et 90 mg déjà évaluées :

« 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 5.1 du RCP).

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

« Le traitement par STELARA doit être instauré par une dose unique par perfusion intraveineuse déterminée en fonction du poids corporel. La solution pour perfusion doit être constituée en utilisant le nombre de flacons de STELARA 130 mg indiqué dans le tableau 1.

Tableau 1. RCP - Dose intraveineuse initiale de STELARA

Poids corporel du patient au moment de l'administration	Dose recommandée ^a	Nombre de flacons de 130 mg de STELARA
≤ 55 kg	260 mg	2

> 55 kg à ≤ 85 kg	390 mg	3
> 85 kg	520 mg	4

^a Environ 6 mg/kg

La première administration par voie sous-cutanée de STELARA 90 mg doit être réalisée à la semaine 8 après la dose par voie intraveineuse. Après cela, une administration toutes les 12 semaines est recommandée.

A la semaine 8 après la première administration par voie sous-cutanée, les patients qui présentent une réponse insuffisante peuvent recevoir une seconde administration par voie sous-cutanée (voir rubrique 5.1 du RCP).

Les patients recevant une administration toutes les 12 semaines et qui présentent un échappement après une réponse initiale peuvent bénéficier d'une augmentation de la fréquence d'administration à toutes les 8 semaines (voir rubrique 5.1 du RCP).

Les patients peuvent ensuite avoir une administration toutes les 8 semaines ou toutes les 12 semaines selon le jugement clinique (voir rubrique 5.1 du RCP).

Il y a lieu d'envisager l'arrêt du traitement chez les patients ne montrant aucun signe de bénéfice thérapeutique à la semaine 16 ou 16 semaines après passage à une administration toutes les 8 semaines.

Des immunosuppresseurs et/ou des corticoïdes peuvent être poursuivis pendant le traitement par STELARA. Chez les patients qui ont répondu au traitement par STELARA, les corticoïdes peuvent être diminués ou arrêtés conformément aux pratiques cliniques.

Si le traitement est interrompu, la reprise du traitement par administration par voie sous-cutanée toutes les 8 semaines est sûre et efficace.

Sujets âgés (≥ 65 ans)

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez le sujet âgé (voir rubrique 4.4 du RCP).

Insuffisance rénale et hépatique

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

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de STELARA dans la maladie de Crohn chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible. »

05 BESOIN THERAPEUTIQUE

La maladie de Crohn (MC) est une maladie inflammatoire intestinale pouvant atteindre n'importe quel segment du tube digestif et pouvant s'accompagner de manifestations extra-intestinales (articulaires, cutanées, oculaires, générales...). C'est une maladie chronique évoluant par poussées, alternant avec des phases de rémission.

Il s'agit d'une maladie cryptogénétique, où différents facteurs sont retrouvés et discutés (prédisposition génétique, facteurs immunologiques et environnementaux). Les modalités du traitement (choix initial, principales modifications) de la maladie et de ses complications sont définies par le spécialiste, parfois dans un cadre pluridisciplinaire (hépatogastroentérologie, chirurgien digestif, rhumatologue...).

L'objectif du traitement de la MC selon la conférence ECCO est d'obtenir la rémission clinique.

Il n'existe pas de traitement médical curatif de la MC, mais les traitements actuels obtiennent de plus en plus souvent, de façon suspensive, un contrôle durable de la maladie et une qualité de vie satisfaisante.

La prise en charge fait appel aux aminosalicylés tels que la mésalazine ou la sulfasalazine, corticoïdes, immunosuppresseurs incluant l'azathioprine, la 6-mercaptopurine et le méthotrexate-MTX. L'emploi des deux anti-TNF (infliximab et adalimumab) ayant une AMM dans la forme modérée à sévère de la MC est réservé aux échecs ou aux intolérances du traitement par corticoïdes et immunosuppresseurs.

Chez certains patients, il peut être observé, une absence ou insuffisance de réponse primaire, une perte de réponse (échappement) ou une intolérance au traitement par anti-TNF. Selon la nature de l'échec, diverses attitudes thérapeutiques d'optimisation du traitement peuvent être mises en oeuvre, telles que :

- augmentation des doses ou de la fréquence d'administration de l'anti-TNF voire ajout d'immunosuppresseurs,
- recours à un deuxième anti-TNF,
- voire reprise du 1er anti-TNF administré en cas d'échec d'un 2ème anti-TNF.
- recours à un médicament biologique ayant une autre cible que le TNF.

Jusqu'à l'obtention de l'AMM pour STELARA, le vedolizumab (ENTYVIO), anticorps monoclonal qui cible l'intégrine $\alpha 4\beta 7$ humaine était la seule thérapie ciblée non anti-TNF à disposer (depuis mai 2014) d'une AMM dans la MC. Elle est agréée aux collectivités uniquement chez les patients en échec (réponse insuffisante, perte de réponse ou intolérance) des corticoïdes, des immunosuppresseurs et des anti-TNF.

La chirurgie est nécessaire en dernier recours chez certains patients mais ne guérit pas la maladie.

Couverture du besoin :

En cas d'échec des anti-TNF, les options thérapeutiques restent limitées. Aussi, il persiste un besoin médical de traitements efficaces et bien tolérés dans la prise en charge des MC pour lesquelles les traitements actuellement disponibles et les diverses stratégies de traitement mises en oeuvre n'apportent pas de réponse satisfaisante.

Ainsi, en novembre 2015, une recommandation temporaire d'utilisation (RTU) a été accordée à l'ustékinumab pour le traitement de la maladie de Crohn active modérée à sévère, chez les adultes en échec à l'infliximab, à l'adalimumab et au vedolizumab, ou qui sont intolérants, ou qui ont une contre-indication à ces traitements.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 En échec des corticoïdes ou immunosuppresseurs

Les comparateurs sont les deux anti-TNF ayant l'AMM dans cette indication :

- HUMIRA (AMM de juin 2007) et,
- REMICADE (AMM d'août 1999) et ses biosimilaires INFLECTRA, REMSIMA et FLIXABI.

Remarque :

Le vedolizumab a aussi l'AMM dans cette indication mais son SMR a été qualifié d'insuffisant chez les patients n'ayant jamais reçu d'anti-TNF.

06.2 En échec des anti-TNF

- En cas d'échec d'un premier anti-TNF, on peut avoir recours à un autre anti-TNF. Un deuxième anti-TNF peut donc être considéré comme un comparateur cliniquement pertinent.
- En cas d'échec des anti-TNF (adalimumab et infliximab), une seule autre spécialité a spécifiquement l'AMM dans cette situation, le vedolizumab (ENTYVIO) dont le SMR a été jugé modéré.

Spécialité DCI Laboratoire	Indications actuelles	Schéma posologique recommandé	Date des avis pertinents de la CT	SMR	ASMR (Libellé)
Anti-TNF					
REMICADE (infliximab) MSD France	Traitement de la maladie de Crohn active, modérée à sévère , chez les patients adultes qui n'ont pas répondu malgré un traitement approprié et bien conduit par un corticoïde et/ou un immunosuppresseur ; ou chez lesquels ce traitement est contre-indiqué ou mal toléré. Traitement de la maladie de Crohn active fistulisée , chez les patients adultes qui n'ont pas répondu malgré un traitement conventionnel approprié et bien conduit (comprenant antibiotiques, drainage et thérapie immunosuppressive).	Induction : 5 mg/kg en perfusion IV puis à S2 Entretien : perfusion à S6 puis toutes les 8 semaines.	05/01/2000 (inscription en traitement d'induction) 01/09/2004 (inscription traitement d'entretien) 03/10/2012 (extension d'indication aux formes modérées de la maladie de Crohn de l'adulte)	Important	REMICADE représente un apport thérapeutique majeur . Amélioration du service médical rendu modérée de niveau III par rapport à l'absence de traitement d'entretien. Confirmation ASMR antérieures
INFLECTRA (infliximab) Hospira France	Idem REMICADE		21/01/2015	Important	En tant que médicament biosimilaire, cette spécialité n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu par rapport au médicament biologique de référence, REMICADE ASMR V
REMSIMA (infliximab) Celtrion			21/01/2015		
FLIXABI (infliximab) Biogen			29/06/2016		
HUMIRA (adalimumab) Abbvie	Traitement de la maladie de Crohn active, modérée à sévère chez les patients qui n'ont pas répondu malgré un traitement approprié et bien conduit par un corticoïde et/ou un immunosuppresseur , ou chez lesquels ce traitement est mal toléré ou contre-indiqué.	Induction : 80 mg (2 injections SC) à S0, suivis de 40 mg à S2 Entretien : 40 mg/ 2 semaines	24/10/2007 (inscription forme sévère) 24/07/2013 (extension formes modérées)	Important	HUMIRA (adalimumab) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu par rapport à REMICADE (infliximab). ASMR V

Anticorps monoclonal ciblant l'intégrine $\alpha 4\beta 7$					
ENTYVIO (vedolizumab) Takeda	Traitement de la maladie de Crohn active modérée à sévère chez les patients adultes présentant une réponse insuffisante ou une perte de réponse ou une intolérance à un traitement conventionnel <u>ou</u> par anti-TNF α (antagoniste du facteur de nécrose tumorale alpha). »	Induction : 300 mg par perfusion IV à S0 suivie de 2 perfusions à S2 et S6 Entretien : toutes les 8 semaines.	07/01/2015	<u>Insuffisant</u> chez les patients naïfs d'anti-TNF. <u>Modéré</u> chez les patients en échec des corticoïdes, des immunosuppresseurs et des anti-TNF dans l'attente de données d'efficacité et de tolérance complémentaires	- Patients naïfs d'anti-TNF : sans objet Patients en échec des corticoïdes, des immunosuppresseurs et des anti-TNF : ENTYVIO (vedolizumab) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu. ASMR V

06.3 Autres technologies de santé

La chirurgie.

► Conclusion

Les comparateurs cités sont tous cliniquement pertinents.

En deuxième ligne c'est-à-dire en cas d'échec des corticoïdes et des immunosuppresseurs, les comparateurs cliniquement pertinents sont les anti-TNF (adalimumab et infliximab). Dans l'indication de 3^{ème} ligne c'est-à-dire en échec d'un premier anti-TNF, un deuxième anti-TNF est un comparateur cliniquement pertinent. En cas d'échec des 2 anti-TNF disponibles, le vedolizumab est le comparateur cliniquement pertinent qui dispose d'une AMM.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

AMM

	AMM Oui (date)/Non/ Evaluation en cours	Indications et conditions particulières
Europe	11/11/2016	Libellé d'AMM identique (procédure centralisée).
Etats-Unis	26/09/2016	Treatment of adults moderately to severely active Crohn's disease who have failed or were intolerant to treatment with immunomodulators or corticosteroids, but never failed a tumor necrosis factor (TNF) blocker or who failed, or were intolerant to treatment with one or more TNF blockers
Canada Japon	en cours	

Prise en charge

Les évaluations sont en cours dans cette extension d'indication.

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

08.1 Efficacité

L'efficacité de l'ustékinumab dans le traitement de la maladie de Crohn active modérée à sévère a été évaluée dans 3 études de phase III¹ :

- en traitement d'induction dans deux études (UNITI-1 et UNITI-2) et,
- en traitement d'entretien dans l'étude IM-UNITI qui a inclus des patients issus des 2 études d'induction.

Ces études ont été réalisées *versus* placebo chez des patients adultes en échec d'au moins un anti-TNF (UNITI-1) et chez des patients non en échec des anti-TNF (UNITI-2).

Les données endoscopiques de patients ayant participé à ces 3 études ont été évaluées dans une sous-étude.

La comparaison de l'ustékinumab à un anti-TNF en particulier en 2^{ème} ligne c'est-à-dire en cas d'échec des immunosuppresseurs et des corticoïdes était faisable dans la mesure où au moment de la réalisation notamment de l'étude UNITI-2, l'infliximab - REMICADE et l'adalimumab - HUMIRA disposaient d'une AMM dans cette indication (respectivement depuis août 1999 et juin 2007). La comparaison au vedolizumab n'était pas possible dans la mesure où cette spécialité ne dispose d'une AMM que depuis mai 2014.

¹ Feagan B.G., Sandborn W.J et al, Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease. N. Engl J Med 2016; 375:1946-60.

8.1.1 Etudes d'induction

➤ Méthodologie

La méthodologie des deux études cliniques, UNITI-1 et UNITI-2, d'une durée de 8 semaines chacune, a été similaire. Elles étaient contrôlées *versus* placebo, randomisées en double aveugle. Elles ont inclus au total 1369² patients adultes atteints de MC active modérée à sévère. Dans l'étude UNITI-1, les patients devaient être en échec (primaire : réponse initiale insuffisante ou secondaire : perte de réponse) ou intolérants à au moins un anti-TNF à la posologie approuvée pour la MC. Dans l'étude UNITI-2, ils devaient être en échec ou intolérants aux traitements standards (corticoïdes ou immunosuppresseurs), pouvaient avoir été traités par anti-TNF mais ne devaient pas être en échec de ces derniers.

Deux schémas posologiques d'induction de la rémission clinique ont été évalués : une dose fixe de 130 mg en perfusion IV ou une posologie de 6 mg/kg. Seul le schéma variable selon le poids a été recommandé par l'AMM (cf. 04).

	UNITI-1 population en échec d'au moins un anti-TNF	UNITI-2 population échec des corticoïdes ou des immunosuppresseurs**
Méthode	Etude de supériorité, randomisée, en double aveugle <i>versus</i> placebo.	
Date, durée	Début de l'étude : 23 juin 2011 Fin de l'étude : 3 juillet 2013 Date du gel de base: 16 août 2013	Début de l'étude : 23 juin 2011 Fin de l'étude : 28 octobre 2014 Date du gel de base : 9 septembre 2014
Cadre et lieu de l'étude	177 sites investigateurs ayant randomisé au moins un patient aux Etats-Unis (69 sites), en Europe (70) et dans le reste du monde (38). 11 sites investigateurs en France ayant recruté 67 patients (9% de l'effectif total)	174 sites investigateurs ayant randomisé au moins un patient aux Etats-Unis (53 sites), en Europe (59) et dans le reste du monde (63). 4 sites investigateurs en France ayant recruté 10 patients (1,6% de l'effectif total)
Objectif principal	Evaluer l'efficacité d'un traitement d'induction par ustékinumab IV en termes d'induction de la réponse clinique par rapport au placebo	
Critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - âge ≥ 18 ans, - MC modérée à sévère active (score CDAI* ≥ 220 et ≤ 450) ou fistulisante depuis au moins 3 mois - en échec (réponse insuffisante ou perte de réponse ou intolérance) d'au moins un anti-TNF (infliximab, adalimumab ou certolizumab pegol³) à la posologie de l'AMM. 	<ul style="list-style-type: none"> - ayant une réponse inadéquate ou une intolérance aux traitements conventionnels (corticoïdes ou immunosuppresseurs) et n'ayant pas démontré de réponse inadéquate ou d'intolérance à un anti-TNF ou plus⁴ (infliximab, adalimumab ou certolizumab pegol).
Parmi les critères de non-inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - complications de la maladie de Crohn, - présence ou suspicion d'abcès. - antécédent de résection intestinale dans les 6 mois ou de toute autre chirurgie intra-abdominale dans les 3 mois avant l'inclusion, - stomie drainée ; - ayant reçu l'un des traitements suivants au cours de la période spécifiée : corticoïdes IV < 3 semaines avant l'inclusion, autres agents immunosuppresseurs oraux (par exemple, cyclosporine, tacrolimus ...) < 6 semaines avant l'inclusion, agents biologiques expérimentaux < 4 semaines ou dans les 5 demi-vies avant l'inclusion, quelle que soit la durée la plus longue, cellules souches non-autologues ou agents biologiques spécifiés, aphérèse ou nutrition parentérale totale < 3 semaines avant l'inclusion. - femme enceinte ou allaitante ou prévoyant une grossesse ou homme ayant l'intention d'avoir 	

² Les 1369 patients correspondent à ceux qui ont été analysés pour l'efficacité et la tolérance. En effet, en novembre 2011, les études UNITI-1 et UNITI-2 ont été temporairement arrêtées par le promoteur en raison d'un problème de stabilité sur un lot d'ustékinumab par voie IV (130 mg d'ustékinumab dans 26 mL). A cette date, 28 patients avaient été randomisés dans l'étude UNITI-1 et 12 dans l'étude UNITI-2. Ces patients n'ont pas été inclus dans les analyses d'efficacité et de tolérance.

³ Le certolizumab pegol (CIMZIA) possède une AMM aux Etats-Unis dans le traitement de la maladie de Crohn. Le médicament n'a pas d'AMM dans cette indication en Europe (Refus d'une AMM par la Commission Européenne le 21/05/2008).

⁴ Les patients pouvaient donc être naïfs d'anti-TNF ou précédemment traités par ceux-ci mais ni en échec ni intolérants à ceux-ci.

	un enfant pendant la période d'étude ou dans les 20 semaines après la dernière dose du traitement d'étude.	
Effectif randomisé⁵	741	628
Critères de stratification	<ul style="list-style-type: none"> - région géographique - score CDAI ≤300 ou >300 - réponse initiale au 1^{er} traitement par anti-TNF oui/non dans l'étude UNITI-1 	
Schéma thérapeutique	<p>Les patients ont été randomisés pour recevoir une administration unique par voie IV à la semaine 0 soit :</p> <ul style="list-style-type: none"> - placebo; - une dose fixe unique d'ustékinumab 130 mg ou; - une dose d'ustékinumab calculée en fonction du poids équivalente à ~6 mg/kg :⁶ <ul style="list-style-type: none"> o Poids ≤ 55 kg : 260 mg, o Poids < 55 kg et ≤ 85 kg : 390 mg, o Poids > 85 kg : 520 mg. 	
Traitements concomitants	<p>Les traitements concomitants suivants étaient autorisés s'ils étaient administrés à dose stable ou s'ils avaient été arrêtés au moins 3 semaines avant l'inclusion (semaine 0), sauf si autrement spécifié :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 5-ASA par voie orale, - corticoïdes oraux (par exemple, prednisone, budésouïde) à une dose équivalente à ≤ 40 mg/jour de prednisone ou ≤ 9 mg/jour de budésouïde, - antibiotiques utilisés en tant que traitement initial de la maladie de Crohn, - les patients recevant un traitement conventionnel par immunomodulateur (c'est-à-dire, AZA, 6-MP ou MTX) devaient être sous traitement depuis ≥ 12 semaines, et à une dose stable depuis au moins 4 semaines avant l'inclusion. 	
Critère de jugement principal	Réponse clinique à 6 semaines , définie par une réduction par rapport à l'inclusion du score CDAI ≥ 100 points. Les patients ayant un score CDAI ≥ 220 et ≤ 248 étaient considérés en réponse clinique s'ils obtenaient un score CDAI < 150.	
Parmi les critères de jugement secondaires analysés selon un ordre hiérarchique suivant :	<ol style="list-style-type: none"> 1. Rémission clinique à 8 semaines, définie par un score CDAI < 150 points. 2. Réponse clinique à 8 semaines, 3. Réponse de 70 points à 6 semaines, définie par une réduction par rapport à l'inclusion du score CDAI ≥ 70 points. 4. Réponse de 70 points à la semaine 3 	
Analyse statistique	<p>Afin de contrôler l'inflation du risque alpha, le critère de jugement principal et les principaux critères de jugement secondaires de jugement ont été évalués selon une procédure hiérarchique de tests avec un seuil de significativité statistique fixé à 0,05 pour chaque comparaison.</p> <p>Le groupe ustékinumab à la dose équivalente à environ 6 mg/kg et le groupe placebo était d'abord comparé au placebo. En cas de significativité statistique pour cette première comparaison, la comparaison de l'autre groupe ustékinumab (dose fixe de 130 mg) au placebo était effectuée. Des analyses de sensibilité ont été effectuées.</p>	
Calcul du nombre de sujets nécessaires	<p>Pour l'étude UNITI-1, sur la base d'hypothèses d'un taux de réponse clinique à S6 (critère principal) de 25% avec le placebo et de 40% avec l'ustékinumab ~6 mg/kg et de rémission clinique à S8 (critère de jugement secondaire) de 10% <i>versus</i> 20% (basés sur les résultats des études de phase II de recherche de dose), 225 patients par groupe ont été jugés nécessaires pour avoir une puissance de 93% pour la réponse clinique et de 85% pour la rémission avec un seuil de significativité fixé à 0,05 soit au total 675 patients.</p> <p>Suite à l'arrêt temporaire de l'étude en novembre 2011, les 28 patients inclus avant cette date n'ont pas été pris en compte pour limiter les biais. Afin de garantir la puissance initiale, le nombre de sujets nécessaires a été recalculé à 703 patients (675+28).</p> <p>Pour l'étude UNITI-2, sur la base d'hypothèses d'un taux de réponse clinique à S6 (critère de jugement principal) de 33% avec le placebo et de 50% avec l'ustékinumab ~6 mg/kg et de rémission clinique à S8 (critère de jugement secondaire) de 12% <i>versus</i> 25% (basés sur les résultats des études de phase II de recherche de dose), 200 patients par groupe ont été jugés nécessaires pour avoir une puissance de 90% pour les deux critères de jugement avec un seuil de significativité fixé à 0,05 soit au total 600 patients.</p> <p>Comme pour UNITI-2, 612 patients (600+12) ont été jugés nécessaires pour prendre en compte l'arrêt temporaire.</p>	
Population d'analyse d'efficacité	En intention de traiter ITT : patients randomisés n'incluant pas ceux recrutés avant l'arrêt temporaire de l'étude en novembre 2011.	

⁵ N'inclut pas les patients randomisés avant l'arrêt temporaire de l'étude.

⁶ C'est ce schéma posologique qui a été retenu par l'AMM.

** les patients de l'étude UNITI-2 pouvaient être naïfs d'anti-TNF ou avoir été déjà traités par ceux-ci mais ils ne devaient pas avoir eu une réponse inadéquate ou une intolérance à ces médicaments.

*Le CDAI (Crohn's Disease Activity Index) est un score de référence habituellement utilisé dans les études cliniques de la maladie de Crohn pour mesurer la réponse ou la rémission clinique. Il s'échelonne de 0 à 600 et porte sur 8 composantes : le nombre hebdomadaire de selles liquides ou très molles, les douleurs abdominales, le bien-être général, les autres événements liés à la maladie (fistule, arthrite, fièvre, uvéites), la masse abdominale, la prise d'anti-diarrhéique, l'hématocrite et le poids. L'activité de la maladie est jugée selon la valeur du score CDAI : $150 \leq \text{CDAI} < 220$: activité légère, $220 \leq \text{CDAI} \leq 450$: activité modérée, $\text{CDAI} > 450$: activité sévère.

A la semaine 8, les patients ayant été randomisés pour recevoir le traitement d'induction par ustékinumab et ayant obtenu une réponse clinique étaient éligibles pour être inclus dans l'étude d'entretien, ces patients représentaient la population principale d'analyse de l'efficacité.

Les patients n'ayant pas obtenu de réponse clinique avec l'ustékinumab et ceux ayant été initialement randomisés dans le groupe placebo ont aussi été éligibles pour l'étude d'entretien mais n'ont pas été inclus dans l'analyse d'efficacité.

Résultats :

Répartition et caractéristiques des patients

Au total, 741 patients ont été randomisés dans l'étude UNITI-1 et 628 dans UNITI-2.

La proportion de patients ayant terminé l'étude d'induction a été de 95,5% pour UNITI-1 et 96,3% pour UNITI-2 (cf. tableau 1). Les caractéristiques des patients étaient comparables entre les groupes de traitement dans chacune des études (cf. tableau 2 et 3).

Dans l'étude UNITI-1, les patients étaient majoritairement des femmes (57,2%), d'âge moyen 37,3 ans, à 84,1% de race blanche. L'ancienneté médiane de la maladie de Crohn de 10,1 années. Ils avaient un score CDAI médian de 317 ce qui correspond à une maladie d'activité modérée. Parmi eux, 89,3% étaient en échec des corticoïdes ou des immunosuppresseurs et 99,2% d'entre-eux étaient en échec d'au moins un anti-TNF : 48% étaient en échec d'un anti-TNF, 40,8% en échec de 2 anti-TNF et 10,4% en échec de 3 anti-TNF. Parmi eux, 29,1% étaient en échec primaire, 69,4% en échappement (perte de réponse) et 36,4% étaient intolérants.

Au cours de l'étude, 72,5% des patients ont reçu au moins un traitement concomitant : 45,9% étaient traités par corticoïdes, 31,4% par immunosuppresseurs, et 20,8% par aminosalicylés.

Dans l'étude UNITI-2, les patients inclus étaient aussi majoritairement des femmes (53,3%), d'âge moyen 39,2 ans, à 83,8% de race blanche. L'ancienneté médiane de la maladie de 6,4 années. Leur score CDAI médian était de 292,5 ce qui correspond à une maladie d'activité modérée. Parmi eux, 99,4% avaient reçu un traitement conventionnel adéquat et étaient en échec des corticoïdes (environ 81% des patients) ou des immunosuppresseurs (environ 68% des patients). Une proportion de 68,6% étaient naïfs d'anti-TNF et de 31,4% avaient été exposés aux anti-TNF mais n'étaient ni en échec ni intolérants à ces traitements. Au cours de l'étude, 77,9% des patients ont reçu au moins un traitement concomitant : 39,3% étaient traités par corticoïdes, 43,2% par aminosalicylés et 34,9% par immunosuppresseurs.

Tableau 1. Principaux motifs d'arrêt de traitements dans les études UNITI-1 et 2.

	UNITI-1 échec d'au moins un anti-TNF N = 741			UNITI-2 échec des corticoïdes ou des immunosuppresseurs		
	Placebo N=247 n (%)	usté 130 mg N=245 n (%)	usté~ 6 mg/kg N=249 n (%)	Placebo N=210 n (%)	usté 130 mg N=209 n (%)	usté~ 6 mg/kg N=209 n (%)
Etude achevée	237 (96)	236 (96,3)	235 (94,4)	198 (94,3)	200 (95,7)	207 (99,0)
Arrêt avant S8	7 (2,8)	7 (2,9)	9 (3,6)	9 (4,3)	3 (1,4)	2 (1,0)
Retrait du consentement	4 (1,6)	4 (1,6)	8 (3,2)	6 (2,9)	3 (1,4)	1 (0,5)
Perte de vue	1 (0,4)	1 (0,4)	0	2 (1,0)	0	1 (0,5)
Autre	2 (0,8)	2 (0,8)	1 (0,4)	1 (0,5)	0	0

usté : ustékinumab

Tableau 2. Principales caractéristiques cliniques des patients inclus dans l'étude UNITI-1

	Placebo N=247	Ustékinumab		Total N=741
		130 mg N=245	~6 mg/kg N=249	
Caractéristiques démographiques				
Age (années) moyen (ET)	37,3 (11,8)	37,4 (11,8)	37,3 (12,5)	37,3 (12,0)
Homme	118 (47,8)	98 (40,0)	101 (40,6)	317 (42,8)
Femme	129 (52,2)	147 (60,0)	148 (59,4)	424 (57,2)
Race blanche	210 (85,0)	202 (82,4)	211 (84,7)	623 (84,1)
Asiatique	20 (8,1)	20 (8,2)	23 (9,2)	63 (8,5)
Poids (kg) Moyen (ET)	71,6 (17,7)	68,4 (17,4)	69,5 (19,5)	69,8 (18,2)
Caractéristiques de la maladie				
Ancienneté de la maladie de Crohn (années) moyenne (ET)	12,1 (8,4)	11,8 (8,3)	12,7 (9,2)	12,2 (8,7)
Score CDAI Moyen (ET)	319,0 (59,7)	321,0 (64,7)	327,6 (62,0)	322,6 (62,2)
Score IBDQ (32-224)				
n	244	243	248	735
Moyenne (ET)	120,0 (29,3)	119,5 (29,5)	118,2 (26,6)	119,2 (25,5)
CRP (mg/L) moyenne (ET)	16,6 (21,1)	20,0 (27,8)	19,5 (25,3)	18,7 (23,8)
Lactoferrine fécale (µg/g)				
N	239	241	243	484
Moyenne (ET)	236,3 (314,3)	211,5 (268,0)	246,9 (298,3)	229,3 (283,9)
Calprotectine fécale (mg/kg)				
N	237	238	239	477
Moyenne (ET)	1 133,6 (2109,0)	808,0 (1344,2)	963,0 (1364,3)	885,7 (1355,1)
Segments du tube digestif atteints, n (%)				
Iléon uniquement	28 (11,4)	38 (15,5)	37 (14,9)	103 (13,9)
Côlon uniquement	48 (19,5)	36 (14,7)	40 (16,1)	124 (16,8)
Iléon et côlon	166 (67,5)	171 (69,8)	171 (68,7)	508 (68,6)
tractus gastro-intestinal proximal	45 (18,3)	57 (23,3)	54 (21,7)	156 (21,1)
Région péri-anale	107 (43,5)	107 (69,8)	107 (43,0)	321 (43,4)
Complications de la maladie de Crohn, n (%)				
Antécédent ou présence de fistules	127 (51,4)	113 (46,1)	112 (45,0)	352 (47,5)
Présence de fistules à l'inclusion	53 (21,5)	43 (17,6)	47 (18,9)	143 (19,3)
Traitements antérieurs, n (%)				
échec des corticoïdes ou des immunosuppresseurs	225 (91,1)	213 (86,9)	224 (90,0)	662 (89,3)
échec des anti-TNF	246 (99,6)	243 (99,2)	246 (98,8)	735 (99,2)
1 anti-TNF	112 (45,3)	124 (50,6)	120 (48,2)	356 (48,0)
2 anti-TNF	108 (43,7)	92 (37,6)	102 (41,0)	302 (40,8)
3 anti-TNF	26 (10,5)	27 (11,0)	24 (9,6)	77 (10,4)

Traitements concomitants, n (%)				
Patients recevant au moins 1 traitement concomitant	185 (74,9)	178 (72,7)	174 (69,9)	537 (72,5)
immunosuppresseurs	81 (32,8)	74 (30,2)	78 (31,3)	233 (31,4)
aminosalicylés	54 (21,9)	50 (20,4)	50 (20,1)	154 (20,8)
antibiotiques	21 (8,5)	19 (7,8)	24 (9,6)	64 (8,6)
corticoïdes (hors budésonide)	111 (44,9)	121 (49,4)	108 (43,4)	340 (45,9)

Tableau 3. Principales caractéristiques démographiques des patients inclus dans UNITI-2

	Placebo N=210	Ustekinumab		Total N=628
		130 mg N=209	~6 mg/kg N=209	
Caractéristiques démographiques				
Age (Moyenne (ET) années)	40,2 (13,1)	39,1 (13,8)	38,4 (13,1)	39,2 (13,3)
Homme	99 (47,1)	104 (49,8)	90 (43,1)	293 (46,7)
Femme	111 (52,9)	105 (50,2)	119 (56,9)	335 (53,3)
Race blanche	177 (84,3)	175 (83,7)	174 (83,3)	526 (83,8)
Asiatique	17 (8,1)	17 (8,1)	16 (7,7)	50 (8,0)
Poids (kg) Moyen (ET)	74,0 (19,9)	74,4 (21,3)	71,9 (18,8)	73,4 (20,0)
Caractéristiques de la maladie				
Ancienneté de la maladie de Crohn (années) Moyenne (ET)	10,4 (9,8)	8,69 (8,5)	8,68 (8,4)	9,25 (9,0)
Score CDAI Moyen (ET)	302,2 (61,7)	304,1 (57,0)	302,2 (58,9)	302,8 (59,1)
Score IBDQ				
N	208	208	207	628
Moyenne (ET)	122,4 (31,5)	118,2 (31,0)	122,8 (31,6)	121,1 (31,4)
CRP (mg/L) Moyenne (ET)	15,0 (16,8)	15,3 (21,4)	17,5 (24,1)	15,9 (21,0)
Lactoferrine fécale (µg/g)				
N	206	207	202	409
Moyenne (ET)	174,8 (251,6)	210,0 (288,6)	228,1 (290,4)	219,0 (289,2)
Calprotectine fécale (mg/kg)				
N	204	205	203	408
Moyenne (ET)	665,2 (923,7)	784,7 (1025,1)	784,2 (1080,7)	784,4 (1051,9)
Segments du tube digestif atteints, n (%)				
Iléon uniquement	44 (21,0)	53 (25,5)	49 (23,4)	146 (23,3)
Côlon uniquement	37 (17,6)	44 (21,2)	43 (20,6)	124 (19,8)
Iléon et côlon	129 (61,4)	109 (52,4)	117 (56,0)	355 (56,6)
tractus gastro-intestinal proximal	32 (15,2)	34 (16,3)	29 (13,9)	95 (15,2)
Région péri-anale	57 (27,1)	60 (28,8)	61 (29,2)	178 (28,4)
Complications de la maladie de Crohn, n (%)				
Antécédent ou présence de fistules	77 (36,7)	69 (33,0)	74 (35,4)	220 (35,0)
Présence de fistules à l'inclusion	33 (15,7)	34 (16,3)	31 (14,8)	98 (15,6)
Traitements antérieurs, n (%)				
échec des corticoïdes ou des immunosuppresseurs	210 (100,0)	207 (99,0)	207 (99,0)	624 (99,4)
exposés à un anti-TNF	75 (35,7)	57 (27,3)	65 (31,1)	197 (31,4)
n'ayant pas eu d'échec/intolérance aux anti-TNF	74 (98,7)	55 (96,5)	65 (100)	194 (98,5)
Traitements concomitants, n (%)				
recevant au moins 1 traitement concomitant	158 (75,2)	161 (77,0)	170 (81,3)	489 (77,9)
immunosuppresseurs	73 (34,8)	74 (35,4)	72 (34,4)	219 (34,9)
aminosalicylés	89 (42,2)	89 (42,6)	93 (44,5)	271 (43,2)
antibiotiques	8 (3,8)	4 (1,9)	9 (4,3)	21 (3,3)
corticoïdes (hors budésonide)	75 (35,7)	80 (38,3)	92 (44,0)	247 (39,3)

Résultats sur le critère de jugement principal

Les résultats relatifs à la posologie fixe de 130 mg qui ne dispose pas d'une AMM ne seront pas décrits.

Dans ces deux études, la supériorité de l'ustékinumab à une posologie équivalente à 6 mg/kg par rapport au placebo a été mise en évidence en termes de réponse clinique à 6 semaines (critère de jugement principal) avec une différence absolue de 12,3 points IC 95% [4,5 ; 20,1] dans l'étude UNITI-1 (patients en échec d'au moins un anti-TNF) et de 26,8 points dans l'étude UNITI-2 (patients non en échec d'anti-TNF).

Selon les hypothèses utilisées pour le calcul du nombre de sujets nécessaires, le bénéfice absolu en termes de réponse clinique attendu *versus* placebo était de 15 points dans UNITI-1 et de 17 points dans UNITI-2.

Résultats sur les critères de jugement secondaires

La supériorité de l'ustékinumab au placebo a été démontrée sur les critères de jugement secondaires analysés selon une approche hiérarchique dans les deux études. Le bénéfice absolu en termes de proportion de patients en rémission clinique a été de 13,6% dans UNITI-1 et de 20,6% dans UNITI-2.

Le bénéfice absolu attendu était de 10% dans UNITI-1 et de 13% dans UNITI-2.

Tableau 4. Résultats des études d'induction UNITI-1 et UNITI-2

	UNITI- 1 échec d'au moins un anti-TNF		UNITI-2 échec des corticoïdes ou des immunosuppresseurs	
	Placebo N = 247	ustékinumab ~6 mg/kg N = 249	Placebo N = 209	ustékinumab ~6 mg/kg N = 209
Critère de jugement principal				
Réponse clinique à la semaine 6 P	53 (21,5%)	84 (33,7%) 0,003	60 (28,7%)	116 (55,5%) < 0,001
Critères de jugement secondaires				
Rémission clinique, semaine 8 P	18 (7,3%)	52 (20,9%) < 0,001	41 (19,6%)	84 (40,2%) < 0,001
Réponse clinique à semaine 8 p	50 (20,2%)	94 (37,8%) < 0,001	67 (32,1%)	121 (57,9%) < 0,001
Réponse 70 points semaine 6 P	75 (30,4%)	109 (43,8%) 0,002	81 (38,8%)	135 (64,6%) < 0,001
Réponse 70 points, semaine 3 P	67 (27,1%)	101 (40,6%) 0,001	66 (31,6%)	106 (50,7%)* < 0,001

Dans l'étude UNITI-2, dans laquelle la majorité des patients étaient naïfs d'anti-TNF, une analyse en sous-groupe pré-spécifiée mais sans gestion du risque alpha donc de nature exploratoire a été réalisée selon le statut de prétraitement par anti-TNF et a suggéré un résultat significatif quel que soit le statut des patients. La proportion de patients atteignant la rémission clinique à 8 semaines (critère de jugement secondaire) a été :

- chez les patients prétraités par anti-TNF de 30,8% avec l'ustékinumab 6 mg/kg *versus* 14,9% avec le placebo, soit un bénéfice absolu de 15,9%, p = 0,022 ;
- chez les patients naïfs d'anti-TNF de 44,4% avec l'ustékinumab 6 mg/kg *versus* 22,2% avec le placebo, soit un bénéfice absolu de 22,2%, p<0,001.

On ne dispose pas d'analyse en sous-groupes de l'efficacité selon le nombre d'anti-TNF précédents.

8.1.2 Etude d'entretien IM-UNITI

Cette étude de phase III a été réalisée entre septembre 2011 et juin 2015. Deux schémas posologiques d'entretien de la rémission clinique ont été évalués : 90 mg en injection sous-cutanée toutes les 8 semaines ou toutes les 12 semaines. Ces deux schémas posologiques ont été validés par l'AMM (cf. 04).

IM-UNITI étude d'entretien	
Cadre et durée	260 sites investigateurs en Amérique du Nord, Europe, Asie-Pacifique, Israël, Afrique du Sud, Australie, Nouvelle-Zélande et au Brésil. 11 investigateurs en France ayant recruté 64 patients. Durée de la phase d'entretien : 44 semaines Durée de la phase d'extension : 228 semaines
Méthode	Etude de supériorité, contrôlée <i>versus</i> placebo, randomisée en double aveugle
Objectif principal	Évaluer l'efficacité et la tolérance du traitement d'entretien par ustékinumab par voie SC en termes de rémission clinique chez des patients ayant une maladie de Crohn modérée à sévère active ayant eu une réponse clinique sous ustékinumab IV lors des études d'induction (UNITI-1 et UNITI-2).
Groupes de traitement	<u>Population principale d'analyse</u> : Les patients répondeurs à 8 semaines avec l'ustékinumab ont été randomisés, pour recevoir : <ul style="list-style-type: none"> - ustékinumab 90 mg toutes les 8 semaines (90 mg / 8 semaines) - ustékinumab 90 mg toutes les 12 semaines (90 mg / 12 semaines) ; - placebo. <u>Autres patients</u> : Les patients non répondeurs sous ustékinumab à la semaine 8 ainsi que ceux initialement randomisés dans le groupe placebo (répondeurs ou non), n'ont pas été randomisés mais ont été traités au cours de l'étude d'entretien de la façon suivante : <ul style="list-style-type: none"> - <u>les répondeurs sous placebo IV</u> ont continué à recevoir le placebo par voie SC, - <u>les non répondeurs sous placebo IV</u> ont été traités par ustékinumab 130 mg IV. S'ils étaient répondeurs à S8, ils poursuivaient le traitement par ustékinumab 90 mg SC /12 semaines de la semaine 8 jusqu'à la semaine 32. Si non, ils arrêtaient le traitement et étaient suivis pour la tolérance à la semaine 20. - <u>les non-répondeurs à l'ustékinumab IV</u> ont été traités par ustékinumab 90 mg SC à S0. En cas d'obtention d'une réponse clinique à S 8, ils ont continué à être traités par ustékinumab 90 mg SC/8 semaines jusqu'à la semaine 40. En cas de non-réponse, ils arrêtaient le traitement et étaient suivis pour la tolérance à la semaine 20.
Traitements concomitants	Les patients recevant des corticoïdes à l'inclusion dans IM-UNITI qui étaient répondeurs devaient obligatoirement réduire leur dose de corticoïdes. Les autres patients pouvaient réduire les corticoïdes à la discrétion de l'investigateur.
Critère principal	Rémission clinique à 44 semaines , définie par un score CDAI < 150 points.
Parmi les critères de jugement secondaires analysés selon un ordre hiérarchique suivant :	<ol style="list-style-type: none"> 1. Réponse clinique à 44 semaines, définie par une diminution \geq 100 points du score CDAI à 44 semaines par rapport à l'inclusion dans les études d'induction (pour les patients ayant un score CDAI \geq 220 et \leq 248 points à la semaine 0 des études d'induction, la réponse clinique était considérée comme atteinte si le score CDAI était < 150 points). 2. Rémission clinique à 44 semaines parmi les patients déjà en rémission clinique à l'inclusion dans IM-UNITI. 3. Rémission à 44 semaines sans recours aux corticoïdes, définie par une diminution < 150 points du score CDAI à la semaine 44 sans recours aux corticoïdes. Pour les patients ne présentant pas de données relatives à un traitement par corticoïdes à la semaine 44, la dernière dose de corticoïde disponible était retenue à la semaine 44. 4. Rémission clinique à 44 semaines dans le sous-groupe de patients réfractaires ou intolérants aux traitements anti-TNFα (patients issus de l'étude d'induction UNITI-1).
Analyse statistique	En ITT. Seuil de significativité fixé à 0,05. Le schéma posologique toutes les 8 semaines était testé le 1 ^{er} .
Calcul du nombre de sujets nécessaires	Sur la base des résultats des études d'entretien de l'infliximab et de l'adalimumab, il a été fait l'hypothèse d'un taux de rémission clinique à S44 de 15% avec le placebo et de 35% avec l'ustékinumab 90 mg/8semaines. Aussi, il a été estimé que 100 patients devaient être recrutés dans chaque groupe pour avoir une puissance de 90%. Toutefois le nombre de patients pouvant être inclus dans cette étude était dépendant du nombre de patients inclus dans les études d'induction et identifiés comme répondeurs à l'ustékinumab.

Répartition des patients :

Un total de 1281 patients issus des études d'induction ont été inclus dans l'étude d'entretien IM-UNITI dont :

- 397 (31%) patients ayant obtenu une réponse clinique sous ustékinumab à 8 semaines et ayant été randomisés dans les 3 groupes de traitement, représente la population d'analyse de l'efficacité et ;
- 884 (69%) patients non répondeurs à l'ustékinumab ou ayant reçu le placebo dans les études d'induction. Ces patients n'ont pas été randomisés dans l'étude d'entretien mais ont été traités par placebo ou ustékinumab.

Parmi les 397 patients randomisés, 90,9% ont terminé la phase de traitement jusqu'à la semaine 44, et 75,1% ont été inclus dans la phase de suivi ouverte jusqu'à la semaine 272.

Trente-six (9,1%) ont arrêté prématurément l'étude principalement pour retrait de leur consentement.

Les caractéristiques des patients à l'inclusion étaient comparables entre les trois groupes de traitement. La majorité des patients randomisés était des femmes (56,4%), de race blanche (84,9%), d'âge médian : 36 ans, de poids médian 69 kg. La durée médiane de la maladie de Crohn était de 7,6 ans. A leur inclusion dans la phase d'entretien, 60,5% des patients étaient en rémission clinique, le score CDAI médian était de 132 points, la CRP médiane était de 4,66 mg/L.

Au total, 44,8% des patients étaient réfractaires aux anti-TNF, 15,6% en avaient déjà reçu mais n'étaient ni en échec ni intolérants et 39,5% en étaient naïfs. De plus, 79,3% des patients recevaient des traitements concomitants de la MC : 45,6% les corticoïdes incluant le budésônide, 36% des immunosuppresseurs (azathioprine, 6-mercaptopurine ou MTX).

Résultats de l'analyse principale :

Une proportion significativement supérieure de patients a obtenu la rémission clinique à 44 semaines (critère de jugement principal) avec l'ustékinumab comparativement au placebo : différence absolue de 17,2 points avec le schéma toutes les 8 semaines et de 13 points avec celui toutes les 12 semaines.

Selon les hypothèses du laboratoire, la différence absolue attendue avec le schéma toutes les 8 semaines était de 10 points.

La supériorité des deux schémas posologiques a été démontrée sur le critère de jugement secondaire de réponse clinique à S44. En revanche, la supériorité de l'ustékinumab 90 mg toutes les 12 semaines n'a pas été démontrée par rapport au placebo en termes de maintien de la rémission clinique chez les patients déjà en rémission au moment de leur inclusion dans l'étude IM-UNITI. Selon l'ordre préétabli, compte tenu du résultat non significatif du groupe ustékinumab 90 mg/12 semaines sur ce critère, les résultats sur les critères de jugement suivants pour cette posologie ne permettent pas de tirer de conclusion formelle.

	Placebo N=131	Ustékinumab SC 90mg/8semaines N=128	Ustékinumab SC 90mg/12semaines N=129
Critère de jugement principal			
Rémission clinique à S44 P	35,9%	53,1% 0,005	48,8% 0,04
Critères de jugement secondaires à S44			
Réponse clinique P	44,3%	59,4% 0,018	58,1% 0,033
Rémission clinique chez les patients déjà en rémission à l'inclusion P	45,6%	66,7% 0,007	56,4% NS
Rémission clinique sans corticoïdes P	29,8%	46,9% 0,004	--
Rémission clinique chez les patients réfractaires ou intolérants aux anti-TNF	16/61 (26,2%)	23/56 (41,1%) NS	--

NS : non significatif, -- résultat ne permettant de conclure compte tenu de l'arrêt de la séquence hiérarchique

Il n'a pas été mis en évidence de différence statistiquement significative *versus* placebo y compris avec le schéma toutes les 8 semaines sur le critère de rémission clinique chez les réfractaires ou intolérants à au moins un anti-TNF. L'effectif analysé est toutefois faible.

Données d'extension

Une phase d'extension est en cours. Le laboratoire a fait état de résultats préliminaires à 92 semaines qui suggèrent que plus de 80% des patients ayant une réponse clinique à 44 semaines étaient toujours répondeurs à la semaine 92.

8.1.3 Autres données issues des études cliniques

Données endoscopiques

Une sous-étude endoscopique a été conduite chez 252 patients sur les 1409 ayant participé aux études d'induction précédemment décrites. Les résultats ont suggéré une amélioration significative du score lésionnel endoscopique simplifié (SES-CD) chez les patients évalués par coloscopies à l'inclusion et à 8 semaines (variation de -2,8 avec l'ustékinumab combiné *versus* -0,7 avec le placebo, $p=0,012$). En revanche, aucune différence statistique n'a été mise en évidence entre STELARA et le placebo en termes de proportion de patients ayant cicatrisé leurs ulcérations.

Autres données exploratoires

Qualité de vie

Il a été suggéré une amélioration de la qualité de vie évaluée par le questionnaire IBDQ par rapport au placebo à la semaine 8, maintenue à 44 semaines (variation moyenne à 44 semaines par rapport à l'inclusion de $-9,4 \pm 39,13$ avec l'ustékinumab combiné *versus* $-21,5 \pm 39,36$ avec le placebo dans l'étude IM-UNITI, $p<0,001$). Seules certaines composantes du score SF-36 ont été améliorées.

Réponse sur les fistules

Il a été suggéré dans le sous-groupe de patients ayant des fistules avec écoulement à l'inclusion (8,8% ; $n = 26$) une réduction de leur nombre $\geq 50\%$ par rapport à l'inclusion chez 12/15 des patients traités par ustékinumab à 44 semaines comparé à 5/11 des patients exposés au placebo.

8.1.4 Données comparatives

On ne dispose pas de comparaison directe de l'ustékinumab aux autres anticorps monoclonaux notamment les anti-TNF disposant d'une AMM dans la MC.

08.2 Tolérance

8.2.1 Données issues des études d'induction et d'entretien

Dans les deux études d'induction d'une durée de 8 semaines, 58,4% dans le groupe ustékinumab 130 mg, 60,4% dans le groupe d'ustékinumab ~ 6 mg/kg et 60,5% dans le groupe placebo ont eu au moins un événement indésirable (EI). Les EI les plus fréquents ont été des troubles gastro-intestinaux : 22,3% avec l'ustékinumab (2 schémas posologiques combinés) *versus* 26,4% avec le placebo et des infections : 22% avec l'ustékinumab (2 schémas posologiques combinés) *versus* 22,1% avec le placebo. Les réactions à la perfusion ont été rapportées chez 3,1% des patients sous ustékinumab et 2,4% des patients sous placebo. Aucune réaction anaphylactique n'a été rapportée. La proportion d'arrêts de traitement pour EI a été de 1,7% dans les groupes ustékinumab et de 4,1% avec le placebo. Celle des EI graves a été de 5,1% dans les groupes ustékinumab *versus* 6% avec le placebo. Parmi ces EI graves, les occlusions de l'intestin grêle étaient rapportés chez 0,6% des patients dans le groupe ustékinumab ~ 6 mg/kg *versus* 0,2% dans

le groupe placebo. Les infections graves étaient rapportés chez 1,7% des patients dans le groupe ustékinumab 6 mg/kg IV et 1,3% avec le placebo.

Au cours de la phase d'entretien, 80,3% des patients traités par ustékinumab 90 mg SC/12 semaines, 81,7% de ceux traités par ustékinumab 90 mg SC/8 semaines et 83,5% de ceux du groupe placebo ont eu au moins un EI. La proportion d'arrêts de traitement pour EI a été de 5,3% dans les groupes ustékinumab et de 6% avec le placebo.

Huit patients traités par ustékinumab ont rapporté une thrombose veineuse profonde *versus* un dans le groupe placebo. Le risque de thromboembolie veineuse a été ajouté comme risque potentiel important au PGR et fera l'objet d'un suivi dans le cadre d'une étude post-commercialisation (cf. 8.3).

Dans ces trois études cliniques, 2,3% des patients traités par ustékinumab ont développé des anticorps dirigés contre l'ustékinumab. Les données étant limitées, l'interprétation des conséquences de la présence de ces anticorps est à l'heure actuelle très prudente.

Aucun décès n'a été rapporté au cours de la phase d'induction (semaine 8) et d'entretien (jusqu'à la semaine 44). Pendant la période de suivi à long terme (données intermédiaires à 92 semaines), 5 décès sont survenus :

- 1 décès par arrêt cardiovasculaire est survenu après une chirurgie de l'intestin chez un patient présentant un antécédent de maladie coronarienne et des facteurs de risque cardiovasculaire.
- 1 décès par insuffisance rénale aiguë chez un patient ayant une insuffisance rénale chronique, hospitalisé suite à une déshydratation et ayant refusé d'être dialysé.
- 1 décès par infarctus aigu du myocarde survenu 10 jours après un angor instable chez un patient présentant 3 facteurs de risque cardiovasculaire connus.
- 1 mort subite survenue des suites d'une présumée arythmie ventriculaire chez un patient anciennement fumeur.
- 1 suicide par asphyxie (pendaison) chez un patient sans antécédent particulier.

Au cours de ces études, quatre nouveaux effets indésirables non graves ont été identifiés : acné, asthénie, vomissement et infections mycotiques vulvovaginales. Ces EI ont été ajoutés au RCP.

Une analyse complémentaire a suggéré que la fréquence d'EI considérés comme « raisonnablement imputable » au traitement était plus élevée dans le groupe ustékinumab 90 mg SC/8 semaines (environ 133 événements pour 100 patients-années) que dans le groupe ustékinumab 90 mg SC/12 semaines (environ 115 événements pour 100 patients-années). Le CHMP a considéré que cette fréquence plus élevée d'EI contrebalançait le bénéfice en termes de proportion de rémission clinique (4,3%) et de réponse clinique (1,3%) avec le schéma toutes les 8 semaines comparé à celui toutes les 12 semaines. Il est attendu que la différence en termes de fréquence d'EI entre les 2 fréquences d'administration s'amplifiera lors de l'exposition prolongée. Aussi, le rapport bénéfice/risque des deux schémas a été considéré comme étant équivalent.

8.2.2 Données de pharmacovigilance française dans la maladie de Crohn

Une analyse couvrant la période du 1^{er} janvier 2009 au 31 mai 2016 a mis en évidence 86 cas rapportés en France dont 5 non médicalement confirmés et 13 ayant au moins un critère de gravité. Les EI les plus fréquents correspondaient au système-organe : « Lésions, intoxications et complications liées aux procédures ». Il s'agissait essentiellement d'utilisation non conforme au RCP car STELARA n'avait pas encore d'AMM dans la MC.

8.2.3 Données de la cohorte GETAID (mars 2011 à décembre 2014)

Dans une étude rétrospective menée par le Groupe d'Etude Thérapeutique des Affections Inflammatoires du tube Digestif⁷- GETAID (cf. 8.4.1), 20/122 (16%) patients traités par l'ustékinumab ont eu un EI. Les EI les plus fréquents ont été les myalgies (3%) et les infections (7%). Trois pour cent (3%) des patients (4/122) ont eu un EI grave ayant nécessité l'arrêt du traitement : une pneumonie nécessitant l'arrêt du traitement et l'hospitalisation, une réaction allergique (rash, œdème, dyspnée) après la deuxième injection, 2 myalgies invalidantes.

8.2.4 Données de tolérance issues de la RTU

Dans le cadre du suivi mis en place dans le cadre de la RTU (cf. 8.4.2), entre le 25/11/2015 et le 25/10/2016, soixante-douze (72) cas de pharmacovigilance dont 13 cas graves ont été notifiés au laboratoire. Parmi les 13 cas graves rapportés au cours de la période, 9 cas relatifs à des EI déjà suivis dans le cadre du plan de gestion des risques de STELARA, à savoir 5 cas d'infections, 1 cas d'hypersensibilité, 1 cas rapportant une infection et une hypersensibilité, 1 cas de lymphome de Hodgkin, et 1 cas de malformation cardiaque congénitale considérée comme non liée à STELARA. Au cours de cette période, sept (7) cas de patients âgés de moins de 18 ans traités par STELARA pour une MC ont été rapportés dont 2 dans le cadre de la RTU.

8.2.5 Données de pharmacovigilance et Plan de gestion des risques (PGR)

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 Psoriasis érythrodermique
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 Thromboembolie veineuse Exposition durant la grossesse

08.3 Programme d'études

Dans le cadre du PGR spécifiquement dans l'indication MC, une étude de cohorte prospective observationnelle post-commercialisation est planifiée. Elle aura pour objectif de surveiller le profil de tolérance à long terme de l'ustékinumab lors de l'utilisation chez l'adulte atteint de maladie de Crohn active modérée à sévère. En particulier d'évaluer l'incidence, l'imputabilité et les facteurs de risques de thromboembolie veineuse.

⁷ Wils P et al. Subcutaneous Ustekinumab Provides Clinical Benefit for Two-Thirds of Patients With Crohn's Disease Refractory to Anti-Tumor Necrosis Factor Agents, *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2016; 14 (2) : 242-50

08.4 Données d'utilisation

8.4.1 Données du GETAID (mars 2011 à décembre 2014)

Une étude observationnelle rétrospective a été menée par le GETAID entre mars 2011 et décembre 2014 auprès de 20 centres français et suisse affiliés. Les données de 135 malades ayant une MC et ayant reçu au moins une injection SC d'ustékinumab hors études cliniques avec un suivi d'au moins 3 mois ont été analysées. L'objectif principal était d'évaluer la bénéfice clinique sous ustékinumab défini par l'amélioration significative des symptômes et des marqueurs biologiques et à l'arrêt des corticoïdes, sans recours à la chirurgie ou à un immunosuppresseur.

Les patients inclus dans cette étude étaient des femmes à 71 %, d'âge médian 33,8 ans avec une durée médiane depuis le diagnostic de 11,5 ans. Ils étaient tous en échec d'au moins un anti-TNF : 92% d'entre-eux étaient en échec de deux anti-TNF (infliximab et adalimumab), 37% de trois anti-TNF (infliximab, adalimumab et certolizumab ou golimumab) et 2% de 4 anti-TNF. Ils étaient aussi en échec des immunosuppresseurs à 98% (thiopurines 93%, MTX : 64%). Les schémas d'administration de l'ustékinumab utilisés à l'induction ont été très variables selon les centres (13 schémas différents administrés), le schéma d'induction le plus fréquent a été une injection SC de 90 mg à S0 et S4 (47% des patients), ce qui ne correspond pas au schéma recommandé dans le cadre de l'AMM. Le schéma d'entretien le plus fréquent a été de 90 mg toutes les 8 semaines (49% des patients), ce schéma est conforme à l'AMM.

Une réponse clinique 3 mois après l'instauration du traitement par ustékinumab a été observée chez 79 patients soit 65% de l'effectif. Il a été suggéré que l'utilisation concomitante d'un immunosuppresseur améliorerait le bénéfice clinique observé (Odds ratio de 5,43; IC 95% [1,14–25,77; p = 0,03).

La durée médiane de suivi des 79 patients répondeurs a été de 9,8 mois. Parmi ces patients, au cours de la phase d'entretien, 18 (23%) ont eu une perte de réponse (échec secondaire) nécessitant une prise en charge chirurgicale (9 patients) et l'introduction d'un immunosuppresseur ou la reprise d'une corticothérapie (9 patients). Six (8%) ont nécessité une optimisation de l'ustékinumab (augmentation de la dose en particulier pour un patient traité par 45 mg et augmentation de la fréquence des injections pour 5 patients).

A noter que c'est sur la base de cette étude que le GETAID a sollicité auprès de l'ANSM la prise en charge à titre dérogatoire de STELARA dans la MC via une recommandation temporaire d'utilisation (RTU). Parallèlement au GETAID, une demande a aussi été déposée par l'association de malades François Aupetit.

8.4.2 Données issues de la RTU (novembre 2015 à octobre 2016)

Dans le cadre de la RTU, un suivi des patients traités par STELARA demandé par l'ANSM, a été réalisé grâce à un registre en ligne, sur la base du volontariat des médecins prescripteurs. Le premier rapport daté de décembre 2016 est disponible. Entre le 25/11/2015 et le 25/10/2016, 59 médecins ont demandé un accès au site sécurisé de la RTU et 37 (63%) ont inclus au moins un patient qui a été analysé. Ces 37 médecins étaient répartis principalement en Ile-de-France (32%), dans le Grand-Est (14%) et en Auvergne-Rhône-Alpes (14%). Ils ont créé 93 profils de patients dont 89 ont pu être analysés (4 formulaires étaient manquants). Parmi ces patients, 58 (65%) avaient débuté un traitement avec STELARA pour la MC dans le cadre de cette RTU, 19 avant sa mise en place et 12 patients pour lesquels le moment d'instauration était inconnu.

Données à l'instauration du traitement :

La majorité des patients inclus dans la base étaient des femmes (61%), d'âge moyen 39±13 ans et de poids moyen 64±16 kg. L'ancienneté de leur MC était en moyenne de 13±7 ans. L'activité de la maladie, évaluée à l'aide de l'indice de Harvey Bradshaw (IHB) pour 48 patients (54% de l'effectif), a été jugée modérée dans 66% des cas. Le score endoscopique n'a été évalué que pour 17 patients (19%), score CDEIS (Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity) moyen de 16±9.

Quand les données étaient disponibles, avant l'instauration de STELARA, 54% des patients avaient subi au moins une intervention chirurgicale, 92,7% avaient reçu au moins deux traitements antérieurs biologiques (infliximab, adalimumab, vedolizumab ou autres traitements biologiques) et 54,5% avaient reçu au moins trois traitements antérieurs biologiques. Les principales raisons d'arrêt des traitements biologiques antérieurs étaient un échec primaire (26%) ou secondaire (50%). La majorité des patients (84%) avaient reçu au moins un traitement antérieur non biologique. Quand les données étaient disponibles, 78% des patients ont reçu des traitements concomitants à l'instauration du traitement par STELARA principalement corticoïdes d'action locale (21%) et autres immunosuppresseurs (20%), 50% des patients avaient une maladie concomitante.

Données de suivi des patients :

Les données de suivi sont manquantes malgré les relances effectuées par le laboratoire : seuls 16 formulaires ont été renseignés pour le 1^{er} suivi post-instauration, 5 pour le 2^{ème}, 2 pour le 3^{ème}.

Aucune donnée d'efficacité en vie réelle de l'ustékinumab recueillie dans le cadre de la RTU n'est disponible à ce stade de l'évaluation.

08.5 Résumé & discussion

Efficacité :

L'efficacité d'une perfusion unique intraveineuse (IV) d'ustékinumab à la posologie de 6 mg/kg pour le traitement d'induction de la maladie de Crohn d'activité modérée à sévère a été évaluée dans deux études de méthodologie similaire (contrôlée *versus* placebo, randomisée en double-aveugle) excepté pour le statut des patients vis-à-vis des traitements antérieurs : dans l'étude UNITI-1, les patients devaient être en échec (primaire ou secondaire) ou intolérants à au moins un anti-TNF (infliximab, adalimumab ou certolizumab pégol), dans l'étude UNITI-2, les patients devaient être en échec d'un traitement standard incluant les corticoïdes ou les immunosuppresseurs (azathioprine, 6 mercaptopurine ou MTX) mais ne devaient pas être en échec des anti-TNF (ils pouvaient être naïfs ou prétraités par anti-TNF).

Ces deux études d'induction ont inclus au total 1369 patients adultes et ont été suivies d'une étude d'entretien (IM-UNITI) au cours de laquelle 397⁸ patients répondeurs au traitement d'induction par l'ustékinumab IV ont été randomisés pour être traités par 90 mg d'ustékinumab par voie SC toutes les 8 ou 12 semaines.

Dans l'étude UNITI-1, 48% des patients étaient en échec d'un anti-TNF et 52% en échec de 2 ou 3 anti-TNF. Il s'agissait d'un échec primaire pour 29,1% des patients, d'une perte de réponse pour 69,4% et d'une intolérance pour 36,4%.

Dans l'étude UNITI-2, 68,6% des patients étaient naïfs d'anti-TNF et 31,4% de l'effectif avaient été exposés aux anti-TNF mais n'étaient ni en échec ni intolérants à ces traitements

L'administration concomitante de corticoïdes oraux, d'immunosuppresseurs, d'aminosalicylés et d'antibiotiques était autorisée et 75% des patients ont continué à recevoir au moins un de ces médicaments.

Dans ces deux études, la supériorité d'un traitement d'induction par l'ustékinumab au placebo a été démontrée en termes de réponse clinique à S6 (critère de jugement principal) définie comme une réduction du score CDAI par rapport à l'inclusion ≥ 100 points ou un score CDAI < 150 pour les patients ayant un score CDAI initial ≥ 220 et ≤ 248 . La différence absolue *versus* placebo a été de 12,3% chez les patients réfractaires aux anti-TNF (étude UNITI-1) et de 26,8% chez ceux qui

⁸ Population principale pour l'analyse de l'efficacité

ne l'étaient pas mais qui étaient réfractaires aux traitements conventionnels incluant les corticoïdes ou les immunosuppresseurs (étude UNITI-2).

Ces résultats sont cliniquement pertinents et confortés par une supériorité démontrée sur le critère de jugement secondaire de rémission clinique à la semaine 8 (bénéfice absolu de 13,6% dans UNITI-1 et de 20,6% dans UNITI-2). Ils sont globalement cohérents avec les résultats attendus selon les hypothèses utilisées pour le calcul du nombre de sujets nécessaires.

Au cours de l'étude d'entretien (IM-UNITI), la supériorité des deux schémas posologiques d'ustékinumab au placebo a été démontrée en termes de maintien de la rémission clinique à S44 (critère de jugement principal) : bénéfique *versus* placebo de 17,2% avec le schéma toutes les 8 semaines et de 13% avec celui toutes les 12 semaines). Le CHMP a considéré que le rapport bénéfice/risque de ces 2 schémas posologiques était équivalent compte tenu d'une fréquence d'EI considérés comme « raisonnablement imputable » plus élevée dans le groupe ustékinumab 90 mg SC/8 semaines (environ 133 événements pour 100 patients-années) que dans le groupe ustékinumab 90 mg SC/12 semaines (environ 115 événements pour 100 patients-années).

Les autres données issues d'études observationnelles sont à interpréter avec prudence. L'étude du GETAID réalisée avant la mise en place de la RTU suggère une efficacité de l'ustékinumab avec toutefois des schémas d'administration variables et différents de ceux approuvés dans le cadre de l'AMM. On peut toutefois retenir que les patients traités étaient majoritairement (92%) en échec de 2 anti-TNF. Le recueil des données dans le cadre de la RTU se poursuit, on ne dispose pas actuellement de données d'efficacité. Sur la base des données disponibles, 54% des patients traités dans le cadre de la RTU avaient subi au moins une intervention chirurgicale et 92,7% avaient reçu au moins deux traitements antérieurs biologiques.

Tolérance :

L'analyse des données de tolérance disponibles n'a pas mis en évidence de signal particulier de tolérance au regard des principaux risques déjà identifiés depuis la commercialisation de STELARA dans d'autres indications (infections graves, tumeurs malignes, événements cardiovasculaires majeurs et réactions graves d'hypersensibilité). Toutefois, les données de tolérance restent limitées à ce stade pour apprécier le profil de tolérance à long terme de l'ustékinumab dans le traitement de la maladie de Crohn.

Données manquantes : absence de données d'efficacité et de tolérance comparatives *versus* les anti-TNF.

La comparaison au seul placebo est regrettable au regard de la stratégie actuelle de prise en charge ce d'autant que l'adalimumab et l'infliximab disposaient d'une AMM au moment de la réalisation de ces études ; une comparaison à un anti-TNF est nécessaire pour situer l'ustékinumab par rapport à ces médicaments.

Discussion de l'impact en termes de santé publique

A l'heure actuelle, compte tenu des phénomènes d'échappement et d'intolérance aux anti-TNF et de l'existence d'une seule alternative médicamenteuse ayant une AMM en cas d'échec des anti-TNF, il existe indéniablement un besoin insuffisamment couvert dans la prise en charge de la maladie de Crohn réfractaire aux anti-TNF, en témoigne la RTU accordée à l'ustékinumab.

Au vu des données d'efficacité disponibles *versus* placebo chez des patients en échec des anti-TNF ou en échec des corticoïdes ou des immunosuppresseurs, un impact de STELARA sur la morbidité peut être présumé. Cependant, dans la population naïve d'anti-TNF, en l'absence de comparaison directe à un anti-TNF alors qu'elle était réalisable (REMICADE utilisé depuis 1999 ou HUMIRA depuis 2007), l'impact supplémentaire de STELARA sur la morbidité par rapport aux anti-TNF actuellement disponibles ne peut être établi.

Dans la population en échec des anti-TNF, la comparaison au vedolizumab, seule alternative médicamenteuse ayant l'AMM dans cette situation n'était pas possible compte tenu de développements concomitants.

Son administration pour la phase d'entretien de la rémission après la phase d'induction IV, devrait être moins contraignante que celle du vedolizumab ou de l'infliximab (en perfusion IV, hôpital de jour) compte tenu du schéma d'administration proposé (toutes les 8 ou 12 semaines en sous-cutanée). Cependant, les données cliniques disponibles sont insuffisantes pour évaluer l'impact de STELARA sur l'organisation du système de soins (moindre recours aux hospitalisations ou à la chirurgie abdominale). De plus, les données de tolérance sont actuellement limitées dans cette indication. Un impact sur la qualité de vie a été suggéré à court terme (après 8 à 44 semaines d'utilisation).

En conséquence, la spécialité STELARA en tant qu'alternative thérapeutique supplémentaire pourrait apporter une réponse au besoin de santé publique identifié chez les patients en échec des anti-TNF pour lesquels les alternatives sont peu nombreuses.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

La spécialité STELARA, compte tenu de son mécanisme d'action différent de celui des anti-TNF et du vedolizumab (anti-intégrine) car ciblant les interleukines 12 et 23, est une nouvelle option thérapeutique dans la prise en charge de la maladie de Crohn active modérée à sévère.

Compte tenu du recul d'utilisation relativement important des anti-TNF dans cette indication (avoisinant 20 ans) et de la démonstration de leur efficacité en termes d'induction et de maintien de la rémission clinique, la Commission considère que lorsqu'un traitement par médicament biologique est envisagé, les anti-TNF doivent être privilégiés. En cas de réponse et de tolérance satisfaisantes au traitement par un anti-TNF, il n'y a pas lieu de changer de traitement. En l'absence de comparaison directe de l'ustékinumab à cette classe de médicaments, sa place par rapport aux anti-TNF ne peut être précisée chez les patients naïfs d'anti-TNF.

En conséquence, la Commission considère qu'en l'état actuel du dossier, la place de STELARA dans la prise en charge de la maladie de Crohn se situe en 3^{ème} intention au même titre que le vedolizumab après échec d'un traitement conventionnel incluant un immunosuppresseur (dont l'azathioprine et la 6-mercaptopurine) ou un corticoïde et au moins un anti-TNF (adalimumab, infliximab). La Commission a notamment pris en compte la supériorité démontrée de l'ustékinumab par rapport au placebo avec un bon niveau de preuve à la fois en termes d'induction que de maintien de la rémission clinique dans une étude réalisée spécifiquement chez des patients en échec à au moins un anti-TNF et l'existence d'une seule alternative médicamenteuse disposant d'une AMM à ce stade de la stratégie (le vedolizumab) à laquelle la comparaison n'était pas possible compte tenu de développement clinique concomitant.

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

010.1 Service Médical Rendu

10.1.1 Maladie de Crohn

► La maladie de Crohn est une maladie inflammatoire chronique intestinale. Elle évolue par poussées entrecoupées de rémissions. Il s'agit d'une maladie invalidante qui peut entraîner une dégradation marquée de la qualité de vie.

► Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement symptomatique.

► Son rapport efficacité/effets indésirables est important.

► Chez les patients naïfs d'anti-TNF, il existe des alternatives thérapeutiques, les anti-TNF : adalimumab et infliximab. Chez les patients en échec des anti-TNF, seul le vedolizumab a une AMM.

► Place de l'ustékinumab : STELARA est un traitement de 3^{ème} intention c'est à dire après échec d'un traitement conventionnel incluant un immunosuppresseur (dont l'azathioprine et la 6-mercaptopurine) ou un corticoïde et au moins un anti-TNF (adalimumab, infliximab).

► Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la fréquence et gravité de la maladie de Crohn,
- du besoin de disposer de nouveaux traitements efficaces et mieux tolérés en particulier pour les patients en impasse thérapeutique réfractaires ou intolérants aux traitements actuellement disponibles,
- de la réponse apportée au besoin médical essentiellement chez les patients en échec des anti-TNF,

la spécialité STELARA est susceptible d'avoir un intérêt de santé publique essentiellement en cas d'échec des anti-TNF.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par STELARA dans le traitement de la maladie de Crohn active modérée à sévère est :

- **important** chez les patients en échec (réponse insuffisante, perte de réponse ou intolérance) d'un traitement conventionnel (corticoïdes ou immunosuppresseurs) **et** d'au moins un anti-TNF ou ayant des contre-indications à ces traitements ;
- **insuffisant** pour justifier une prise en charge par la solidarité nationale au regard des thérapies disponibles chez les patients naïfs d'anti-TNF.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux (dosages 45 et 90 mg) et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités (dosages 45, 90 et 130 mg) dans l'indication : « traitement de la maladie de Crohn active modérée à sévère chez les patients en échec (réponse insuffisante, perte de réponse ou intolérance) d'un traitement conventionnel (corticoïdes ou immunosuppresseurs) **et** d'au moins un anti-TNF ou ayant des contre-indications à ces traitements » et aux posologies de l'AMM.

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Patients en échec des traitements conventionnels (corticoïdes ou immunosuppresseurs) et d'au moins un anti-TNF

Compte-tenu :

- de la qualité méthodologique de la démonstration de l'efficacité de STELARA et de la pertinence clinique du bénéfice démontré versus placebo dans une étude

spécifiquement réalisée chez des patients en échec du traitement par au moins un anti-TNF,

- du besoin thérapeutique identifié chez ces patients en raison des options thérapeutiques qui sont limitées à ce stade de la stratégie,

la Commission de la transparence considère que STELARA apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la stratégie thérapeutique chez les patients atteints de la maladie de Crohn active modérée à sévère en échec (réponse insuffisante, perte de réponse ou intolérance) des corticoïdes ou immunosuppresseurs et d'au moins anti-TNF ou ayant des contre-indications à ces traitements.

Patients naïfs d'anti-TNF : sans objet.

010.3 Population cible

La population relevant d'un traitement par STELARA est représentée par les patients adultes ayant une MC active modérée à sévère en échec à un traitement conventionnel (comprenant les corticoïdes et les immunosuppresseurs : azathioprine ou la 6-mercaptopurine) et au moins un anti-TNF ou ayant des contre-indications à ces traitements.

Selon les données épidémiologiques françaises⁹ les plus récentes (données issues des bases de données médico-administratives françaises SNIIRAM 2009-2014 et PMSI), 100 112 personnes affiliées au régime général seraient atteintes de MC en France correspondant à 110 000 patients environ tous régimes confondus.

Parmi ces patients, la proportion de patients traités par anti-TNF est de l'ordre de 15% (données SNIIRAM) soit environ 16 500 patients.

Sur la base des éléments suivants (avis d'experts) :

- 30% des patients traités par anti-TNF auraient une réponse clinique insuffisante au 1^{er} anti-TNF soit 4950 patients ;
- 5 à 10% des patients échapperaient au traitement chaque année (soit potentiellement entre 500 et 1150 patients).

Cependant les données épidémiologiques actuellement disponibles ne permettent pas d'affiner le calcul de la population cible de STELARA en particulier :

- la proportion de patients intolérants ou ayant des contre-indications aux anti-TNF n'est pas quantifiable;
- celle des patients en échec aux anti-TNF bénéficiant de diverses stratégies d'optimisation de leurs traitements par anti-TNF (augmentation des doses ou de la fréquence d'administration, ajout d'immunosuppresseurs, changement d'anti-TNF) ou du traitement par vedolizumab ou du recours à la chirurgie ne peut être précisée.

En conclusion, compte tenu de l'absence de données épidémiologiques permettant d'affiner son estimation, la population cible de STELARA dans la maladie de Crohn peut être estimée à au maximum 6000 patients en échec des traitements conventionnels et d'au moins un anti-TNF.

⁹ Kirchgessner J, Lemaitre M, A. Rudnichi A, Racine A, Zureik M, Carbonnel F, Dray-Spira R. Therapeutic management of inflammatory bowel disease in real-life practice in the current era of anti-TNF agents: analysis of the French administrative health databases 2009–2014. *Alim Pharmacol Ther* 2016.

► Périmètre de remboursement

Traitement de la maladie de Crohn active modérée à sévère chez les patients en échec (réponse insuffisante, perte de réponse ou intolérance) d'un traitement conventionnel (corticoïdes ou immunosuppresseurs) et d'au moins un anti-TNF ou ayant des contre-indications à ces traitements.

► Demandes de données

La Commission souhaite être destinataire des résultats finaux de la phase d'extension à 272 semaines de l'étude IM-UNITI actuellement en cours ainsi que du rapport complet des données recueillies dans le cadre de la RTU.

Elle souhaite aussi être destinataire des résultats de l'étude de tolérance prévue dans le cadre du PGR.

Sur la base des résultats de ces études, elle étudiera l'opportunité de réévaluer STELARA dans l'indication maladie de Crohn.

► Taux de remboursement proposé (dosages 45 et 90 mg) : 65%

► Conditionnements (dosages 45 et 90 mg)

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 (dosages 45 et 90 mg)

Maintien du statut de médicament d'exception.