

SYNTHESE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

STELARA (ustékinumab), immunosuppresseur inhibiteur des interleukines

Dans le traitement de la maladie de Crohn :

Intérêt clinique insuffisant chez les patients naïfs d'anti-TNF

Progrès thérapeutique mineur chez les patients en échec d'un traitement conventionnel (corticoïdes ou immunosuppresseurs) et d'au moins un anti-TNF.

L'essentiel

- ▶ STELARA a désormais l'AMM dans le traitement de la maladie de Crohn (MC) active modérée à sévère chez les adultes qui ont eu une réponse insuffisante, une perte de réponse ou une intolérance à un traitement conventionnel ou par anti-TNF α ou qui ont une contre-indication médicale à ces traitements.
- ▶ Il doit être réservé au traitement des patients en échec d'un traitement conventionnel (corticoïdes ou immunosuppresseurs) et d'au moins un anti-TNF compte tenu de son efficacité démontrée et du besoin médical identifié dans cette population.
- ▶ Chez les patients naïfs d'anti-TNF, sa place par rapport aux anti-TNF ne peut être précisée en l'absence de comparaison directe de l'ustékinumab à cette classe de médicaments alors qu'elle était réalisable.
- ▶ Une nouvelle présentation sous forme de solution à diluer pour perfusion intraveineuse dosée à 130 mg est mise à disposition uniquement pour l'induction du traitement de la MC.

Indications préexistantes*

STELARA a déjà l'AMM dans le traitement du psoriasis chez l'adulte et l'adolescent et du rhumatisme psoriasique.

Stratégie thérapeutique

Il n'existe pas de traitement médical curatif 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. En cas d'absence ou insuffisance de réponse primaire, de perte de réponse (échappement) ou d'intolérance au traitement par anti-TNF, 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 tel que le vedolizumab (ENTYVIO), anti-intégrine $\alpha 4\beta 7$.

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

* Cette synthèse ne porte pas sur ces indications.

■ Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique

La place de STELARA et de ENTYVIO (vedolizumab) dans la prise en charge de la maladie de Crohn est la même en 3^e intention, 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).

Chez les patients naïfs d'anti-TNF, compte tenu du recul d'utilisation relativement important (environ 20 ans) des anti-TNF dans cette indication 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 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.

Données cliniques

- Dans deux études (l'une chez des patients en échec d'au moins un anti-TNF et l'autre chez des patients en échec d'un traitement standard incluant corticoïdes ou immunosuppresseurs), la supériorité d'un traitement d'induction par l'ustékinumab au placebo a été démontrée en termes de réponse clinique à 6 semaines (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 . Dans une 3^e étude évaluant le traitement d'entretien, la supériorité de l'ustékinumab au placebo a été démontrée en termes de maintien de la rémission clinique à 44 semaines (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.
- 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.
- 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 les autres indications.

Conditions particulières de prescription

STELARA 45 et 90 mg solution injectable

- Médicament à prescription initiale hospitalière.
- Prescription réservée aux spécialistes en dermatologie, rhumatologie, médecine interne ou gastro-entérologie et hépatologie.
- Médicament d'exception

STELARA 130 mg

- Médicament réservé à l'usage hospitalier
- Prescription réservée aux spécialistes en gastro-entérologie et hépatologie ou en médecine interne.

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* (SMR) par STELARA est insuffisant chez les patients naïfs d'anti-TNF et 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.
- STELARA apporte une amélioration du service médical rendu** mineure (ASMR IV) chez les patients définis ci-dessus avec un SMR important.
- Avis favorable au remboursement en pharmacie de ville et à la prise en charge à l'hôpital.



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Ce document a été élaboré sur la base de l'avis de la Commission de la transparence du 8 mars 2017 (CT-15850)
disponible sur www.has-sante.fr

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

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