



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

9 SEPTEMBRE 2020

ustekinumab

**STELARA 45 mg, solution injectable et
solution injectable en seringue pré-remplie
STELARA 90 mg, solution injectable en seringue pré-remplie**

Nouvelle indication

► L'essentiel

Avis favorable au remboursement uniquement dans le traitement du psoriasis en plaques chronique sévère de l'enfant âgé de 6 à 11 ans, 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.

► Quel progrès ?

Pas de progrès dans la prise en charge.

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

Dans la population pédiatrique, le traitement fait appel aux traitements locaux (dermocorticoïdes et analogues de la vitamine D3) et, dans les formes modérées à sévères résistantes aux traitements locaux, aux traitements systémiques non biologiques (rétinoïdes, ciclosporine, méthotrexate) et à la photothérapie. En cas d'échec à ces traitements de seconde intention, les anti-TNF α (etanercept et adalimumab) ou l'ustekinumab sont utilisés.

L'etanercept (ENBREL) a l'AMM dans le psoriasis en plaques chez l'enfant à partir de 6 ans et l'adalimumab (HUMIRA) à partir de 4 ans. Jusqu'à présent, l'ustekinumab (STELARA) avait une AMM uniquement chez l'adolescent à partir de 12 ans.

Ces traitements n'entraînent pas la guérison définitive de l'affection, mais permettent d'obtenir la disparition transitoire, plus ou moins complète des lésions et la stratégie thérapeutique est « rotationnelle » notamment en raison des phénomènes d'échappement.

Le traitement chez l'enfant est peu différent de celui de l'adulte, mais les traitements validés chez l'enfant sont moins nombreux. Ainsi, seul le calcitriol a une AMM chez l'enfant parmi les analogues de la vitamine D3 et le méthotrexate a une AMM uniquement chez l'adulte.

Par ailleurs, la toxicité de ces traitements limite leur utilisation dans le temps et la photothérapie est déconseillée chez l'enfant.

Comme chez l'adulte et l'adolescent, la Commission recommande l'utilisation des traitements biologiques en traitement systémique de seconde intention dans le traitement du psoriasis en plaques pédiatrique 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.

Place du médicament

Chez l'enfant âgé de 6 à 11 ans, STELARA (ustekinumab) est un traitement systémique de seconde intention 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.

► Recommandations particulières

Compte tenu du risque de réactions d'hypersensibilité avec l'ustekinumab administré par voie sous-cutanée (voir paragraphe 4.4 du RCP) mais aussi avec les autres traitements 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.

Motif de l'examen	Extension d'indication
Indication concernée	« Psoriasis en plaques de la population pédiatrique âgée de 6 à 11 ans : STELARA est indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'enfant âgé de 6 ans et plus, en cas de réponse insuffisante ou d'intolérance aux autres traitements systémiques ou aux photothérapies. »
SMR	Important uniquement dans le traitement du psoriasis en plaques chronique sévère de l'enfant âgé de 6 à 11 ans, défini par : <ul style="list-style-type: none"> - 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.
ASMR	Compte tenu : <ul style="list-style-type: none"> • des données cliniques limitées chez l'enfant reposant essentiellement sur les résultats d'une étude non comparative ayant inclus 44 enfants âgés de 6 à 11 ans et des données de pharmacocinétique issues de cette étude, mais confortées par les données précédemment obtenues chez l'adulte et l'adolescent ; • de l'absence de comparaison aux alternatives disponibles, HUMIRA (adalimumab) et ENBREL (etanercept), • du profil de tolérance à court terme (recul d'un an) globalement similaire à celui observé chez l'adulte et l'adolescent mais avec des incertitudes sur la tolérance à long terme, les spécialités : <ul style="list-style-type: none"> - STELARA 45 mg (ustekinumab), solution injectable et solution injectable en seringue préremplie et - STELARA 90 mg (ustekinumab), solution injectable en seringue préremplie, n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge du psoriasis en plaques chronique sévère de l'enfant âgé de 6 à 11 ans.
ISP	STELARA n'est pas susceptible d'avoir un impact de santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	Traitement de seconde intention dans le traitement du psoriasis en plaques chronique sévère de l'enfant à partir de 6 ans à 11 ans, défini par : <ul style="list-style-type: none"> - 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.
Population cible	240 à 490 enfants
Recommandations	<p>► Demandes particulières inhérentes à la prise en charge La Commission recommande le statut de médicament d'exception dans l'extension d'indication.</p> <p>► Demandes de données La Commission souhaite être destinataire des résultats de la phase de prolongation à long terme (4 ans) de l'étude CADMUS JUNIOR. Elle jugera de l'opportunité de réévaluer STELARA (ustekinumab) chez l'enfant atteint de psoriasis en plaques sur la base de ces données.</p> <p>► Autre recommandation Compte tenu du risque de réactions d'hypersensibilité avec l'ustekinumab administré par voie sous-cutanée (voir paragraphe 4.4 du RCP) mais aussi avec les autres traitements 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.</p>

Il s'agit d'une demande d'inscription de :

- **STELARA 45 mg (ustekinumab), solution injectable et solution injectable en seringue préremplie, et**
 - **STELARA 90 mg (ustekinumab), solution injectable en seringue préremplie,**
- sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'extension d'indication pédiatrique au traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'enfant âgé de 6 ans à 11 ans, en cas de réponse insuffisante ou d'intolérance aux autres traitements systémiques ou aux photothérapies (AMM du 20 janvier 2020).**

Ces spécialités ont fait l'objet de précédents examens par la Commission de la transparence dans le cadre du psoriasis de l'adulte (AMM dans les formes modérées à sévère en échec¹ des autres traitements systémiques dont la ciclosporine, le méthotrexate ou la puvathérapie) puis de l'extension d'indication au psoriasis de l'adolescent de 12 à 17 ans (AMM dans les formes modérées à sévères en cas de réponse insuffisante ou d'intolérance aux autres traitements systémiques ou aux photothérapies).

Chez l'adulte, dans son dernier avis de renouvellement de l'inscription du 22 juin 2016, la Commission a conclu pour STELARA (ustekinumab) à :

- un SMR important dans les formes chroniques sévères de l'adulte 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,et un SMR insuffisant dans les formes ne répondant pas à ces critères.

Lors de l'inscription initiale, l'amélioration du service médical rendu par STELARA (ustekinumab) avait été considérée comme mineure (ASMR IV) par rapport à ENBREL (etanercept) chez les patients atteints de psoriasis en plaques chronique grave en échec à au moins deux traitements systémiques parmi la photothérapie, le méthotrexate et la ciclosporine.

Chez l'adolescent, dans son avis du 22 juin 2016 d'extension d'indication, la Commission a conclu à :

- un SMR important uniquement dans les 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,
- une ASMR V dans la prise en charge du psoriasis en plaques chronique sévère répondant aux critères ci-dessus (absence de données versus etanercept ou adalimumab).

L'ustekinumab est un anticorps monoclonal IgG1k humain appartenant à la classe thérapeutique des inhibiteurs des interleukines IL-12 et IL-23.

¹ Echec : absence de réponse, intolérance ou contre-indication.

02 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« Psoriasis en plaques

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 (voir rubrique 5.1 du RCP)).

Psoriasis en plaques de la population pédiatrique (Adolescents)

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 (voir rubrique 5.1 du RCP).

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.

Rectocolite hémorragique

STELARA est indiqué dans le traitement de la rectocolite hémorragique active modérée à sévère chez les patients adultes présentant une réponse insuffisante, une perte de réponse ou une intolérance à un traitement conventionnel ou à un agent biologique, ou qui présentent une contre-indication médicale à ces traitements (voir rubrique 5.1 du RCP). »

Psoriasis en plaques de la population pédiatrique (Enfants)

STELARA est indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'enfant âgé de 6 ans et plus, en cas de réponse insuffisante ou d'intolérance aux autres traitements systémiques ou aux photothérapies (voir rubrique 5.1).

03 POSOLOGIE

« Psoriasis en plaques de la population pédiatrique (Enfants de 6 ans et plus)

La posologie recommandée de STELARA en fonction du poids corporel est indiquée ci-dessous (Tableaux 1 et 2). STELARA doit être administré aux semaines 0 et 4, puis toutes les 12 semaines.

Tableau 1 : Dose recommandée de STELARA dans le psoriasis de l'adolescent

Poids au moment de l'administration	Dose recommandée
< 60 kg	0,75 mg/kg
≥ 60 - ≤ 100 kg	45 mg
> 100 kg	90 mg

Pour calculer le volume d'injection (en ml) chez les patients pesant < 60 kg, appliquer la formule suivante : *poids corporel* (kg) x 0,0083 (ml/kg) ou se reporter au Tableau 2. Le volume calculé doit être arrondi au 0,01 ml le plus proche et administré au moyen d'une seringue graduée de 1 ml. Un flacon de 45 mg est disponible pour les patients pédiatriques qui doivent recevoir moins que la dose complète de 45 mg.

Tableau 2 : Volumes d'injection de STELARA pour les enfants atteints de psoriasis pesant < 60 kg

Poids au moment de l'administration (kg)	Dose (mg)	Volume d'injection (mL)
15	11,3	0,12
16	12,0	0,13
17	12,8	0,14
18	13,5	0,15
19	14,3	0,16
20	15,0	0,17
21	15,8	0,17
22	16,5	0,18
23	17,3	0,19
24	18,0	0,20
25	18,8	0,21
26	19,5	0,22
27	20,3	0,22
28	21,0	0,23
29	21,8	0,24
30	22,5	0,25
31	23,3	0,26
32	24,0	0,27
33	24,8	0,27
34	25,5	0,28
35	26,3	0,29
36	27,0	0,30
37	27,8	0,31
38	28,5	0,32
39	29,3	0,32
40	30,0	0,33
41	30,8	0,34
42	31,5	0,35
43	32,3	0,36
44	33,0	0,37
45	33,8	0,37
46	34,5	0,38
47	35,3	0,39
48	36,0	0,40
49	36,8	0,41
50	37,5	0,42
51	38,3	0,42
52	39,0	0,43
53	39,8	0,44
54	40,5	0,45
55	41,3	0,46
56	42,0	0,46
57	42,8	0,47
58	43,5	0,48
59	44,3	0,49

L'arrêt du traitement doit être envisagé chez les patients ne présentant pas de réponse après 28 semaines de traitement.

Mode d'administration

STELARA 45 mg et 90 mg sont exclusivement destinés à l'injection par voie sous-cutanée. Lorsque cela est possible, les sites où la peau présente du psoriasis ne doivent pas être utilisés comme sites d'injection.

Après une formation à la technique d'injection sous-cutanée, les patients ou leurs soignants peuvent s'injecter STELARA si leur médecin l'estime approprié. Cependant, le médecin doit assurer un suivi des patients. Les patients ou leurs soignants doivent être informés de la nécessité d'injecter la quantité prescrite de STELARA selon les instructions détaillées, mentionnées dans la notice.

Pour d'autres précautions particulières de préparation et de manipulation, voir rubrique 6.6 du RCP. »

04 BESOIN MEDICAL

Le psoriasis en plaques est une affection cutanée chronique fréquente qui touche environ 2 % de la population générale en France. Chez l'enfant, la prévalence du psoriasis en plaques est comprise entre 0,1 % à l'âge de 1 an à 0,8 % à l'âge de 18 ans². Les formes débutant dans l'enfance sont de plus mauvais pronostic.

Le psoriasis en plaques est la conséquence d'un renouvellement accéléré des cellules de l'épiderme, accompagné d'une réaction inflammatoire. Il se traduit par l'apparition de plaques rouges souvent irritantes, et une accumulation de squames qui peuvent se situer sur tout le corps (le plus souvent les bras, le torse, les genoux, la plante des pieds, la paume des mains, les ongles, le visage, le cuir chevelu). Les facteurs d'environnement peuvent jouer le rôle de facteurs déclenchants ou aggravants, mais ne sont pas responsables du psoriasis (ex : stress, traumatismes cutanés, saisons froides, certains médicaments ...). L'évolution se fait par poussées qui durent de quelques semaines à plusieurs mois. La fréquence de ces poussées est très variable d'un patient à l'autre mais aussi parfois chez un même patient tout au long de sa vie. Les poussées de psoriasis ne sont pas toujours prévisibles.

Du fait des symptômes occasionnés, notamment démangeaisons et douleurs, des complications et de son aspect inesthétique, le psoriasis retentit sur la qualité de vie des malades. Les principales complications sont cutanées (érythrodermies, psoriasis pustuleux) et articulaire (atteinte périphérique ou axiale). Le diagnostic chez l'enfant est souvent plus difficile que chez l'adulte car les formes débutantes sont souvent atypiques ou peu symptomatiques.

Dans les formes les plus légères, le traitement fait appel aux traitements locaux (dermocorticoïdes et analogues de la vitamine D3) et, dans les formes modérées à sévères résistantes aux traitements locaux, aux traitements systémiques (rétinoïdes, ciclosporine, méthotrexate) et à la photothérapie. En cas d'échec à ces traitements de seconde intention, les anti-TNF α (etanercept et adalimumab) sont utilisés ou l'ustekinumab (à partir de 12 ans).

Ces traitements n'entraînent pas la guérison définitive de l'affection, mais permettent d'obtenir la disparition transitoire, plus ou moins complète des lésions et la stratégie thérapeutique est « rotationnelle » notamment en raison des phénomènes d'échappement.

Le traitement chez l'enfant est peu différent de celui de l'adulte, mais les traitements validés chez l'enfant sont moins nombreux. Ainsi, seul le calcitriol a une AMM chez l'enfant parmi les analogues de la vitamine D3 et le méthotrexate a une AMM uniquement chez l'adulte.

² Matusiewicz D., et al. Childhood psoriasis-an analysis of German health insurance data. *Pediatric Dermatology*. 2014, Vol. 31(1), 8-13.

Parmi les anti-TNF α , l'etanercept (ENBREL) a l'AMM dans le psoriasis en plaques chez l'enfant à partir de 6 ans et l'adalimumab (HUMIRA) à partir de 4 ans.

Par ailleurs, la toxicité de ces traitements limite leur utilisation dans le temps et la photothérapie ne doit être utilisée que chez l'adolescent.

Compte tenu des phénomènes d'échappement, de rebond, de réponse insuffisante, de contre-indication, d'intolérance aux traitements du psoriasis en plaques et de leur nombre plus restreint chez l'enfant, il persiste un besoin à disposer de thérapeutiques efficaces et bien tolérées dans cette tranche d'âge, notamment dans les formes les plus sévères en échec des traitements systémiques conventionnels ou de la photothérapie, pour lesquelles seuls 2 anti-TNF α sont actuellement disponibles.

05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

Les comparateurs cliniquement de STELARA (ustekinumab) dans l'extension d'indication à l'enfant de 6 à 11 ans sont les thérapeutiques utilisées dans les formes sévères de psoriasis en plaques en échec des traitements systémiques conventionnels ou de la photothérapie.

05.1 Médicaments

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui / Non
Immunosuppresseurs anti-TNFα					
ENBREL (etanercept) <i>Pfizer</i> et ses biosimilaires	ENBREL est indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques sévère chronique de l'enfant à partir de 6 ans et de l'adolescent en cas de contrôle inadéquat, ou d'intolérance aux autres traitements systémiques ou à la photothérapie	10/07/2019 (renouvellement de l'inscription et réévaluation)	<u>Important</u> dans le traitement du psoriasis en plaques chronique sévère de l'enfant à partir de 6 ans et de l'adolescent, 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.	-	Oui SS+Coll
		11/04/2012 (extension d'indication chez les 6-7 ans)	<u>Modéré</u> dans l'extension d'indication à l'enfant de 6-7 ans	L'extension de l'indication de la tranche d'âge concernée aux enfants âgés de 6 et 7 ans n'est pas de nature à modifier l'appréciation de l'ASMR d'ENBREL dans la prise en charge du psoriasis en plaques sévère chronique en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance aux autres traitements systémiques ou à la photothérapie (<u>ASMR IV</u> attribuée en 2009).	
HUMIRA (adalimumab) <i>Abbvie</i> et ses biosimilaires	HUMIRA est indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques sévère chronique de l'enfant à partir de 4 ans et de l'adolescent en cas de réponse insuffisante à un traitement topique et aux photothérapies ou	02/03/2016 (extension d'indication)	<u>Important</u> dans le traitement du psoriasis en plaques chronique sévère de l'enfant à partir de 4 ans et de l'adolescent, défini par : - un échec (réponse insuffisante, contre-indication ou intolérance) à au moins deux traitements parmi les traitements	<u>ASMR V</u> dans la prise en charge du psoriasis en plaques chronique sévère de l'enfant à partir de 4 ans et de l'adolescent, défini par : - un échec (réponse insuffisante, contre-indication ou intolérance) à au moins deux traitements parmi les traitements	Oui SS+Coll

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui / Non
	lorsque ces traitements sont inappropriés.		<p>systemiques non biologiques et la photothérapie</p> <ul style="list-style-type: none"> - et une forme étendue et/ou un retentissement psychosocial important. 	<p>systemiques non biologiques et la photothérapie</p> <ul style="list-style-type: none"> - et une forme étendue et/ou un retentissement psychosocial important. <p>Dans le dossier : 1 étude vs MTX</p>	

05.2 Comparateurs non médicamenteux

Néant.

► Conclusion

Dans l'extension d'indication au psoriasis en plaques de l'enfant, les comparateurs cliniquement pertinents de STELARA (ustekinumab) sont les médicaments cités dans le tableau.

06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	PRISE EN CHARGE	
	Oui / Non / En cours Si non pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	En cours	En attente
Allemagne	Oui	Périmètre de l'AMM
Pays-Bas	Oui	Périmètre de l'AMM
Belgique	Non (pas de demande de remboursement à ce jour)	-
Espagne	En cours	En attente
Italie	En cours	En attente
Suède	Oui	Périmètre de l'AMM

STELARA (ustekinumab) dispose d'un AMM aux Etats-Unis dans l'indication du traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'enfant âgé de 6 ans et plus, en cas de réponse insuffisante ou d'intolérance aux autres traitements systémiques ou aux photothérapies.

07 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Evaluations précédentes dans le psoriasis en plaques :

Date de l'avis (motif de la demande)	13 mai 2009 (inscription sécurité sociale et collectivités)
Spécialités concernées	STELARA 45 mg, solution injectable
Indication	STELARA est indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'adulte qui n'a pas répondu, ou qui présente une contre-indication, ou qui est intolérant aux autres traitements systémiques dont la ciclosporine, le méthotrexate ou la puvathérapie.
SMR (libellé)	<u>Important</u> 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 <u>insuffisant</u> .
ASMR (libellé)	<u>ASMR IV</u> en termes d'efficacité par rapport à ENBREL chez les patients atteints de psoriasis en plaques chronique grave en échec à au moins deux traitements systémiques parmi la photothérapie, le méthotrexate et la ciclosporine.
Place dans la stratégie thérapeutique	STELARA 45 mg, comme les autres biothérapies indiquées dans le psoriasis, est un traitement de recours pour les patients adultes ayant un psoriasis en plaques chronique grave en échec (non répondeurs, intolérants ou ayant une contre-indication) à au moins deux traitements systémiques parmi la photothérapie, le méthotrexate et la ciclosporine. L'arrêt du traitement doit être envisagé chez les patients ne répondant pas au traitement après 28 semaines.
Etudes demandées	Cohorte représentative de patients traités en France avec un suivi d'au moins 5 ans afin de préciser le profil exact des populations auxquelles sera prescrit le traitement et l'évaluation temporelle du bénéfice.

Date de l'avis et motif	22 juin 2011 (réévaluation du service médical rendu)
Spécialités concernées	STELARA 45 mg, solution injectable STELARA 45 mg, solution injectable en seringue préremplie STELARA 90 mg, solution injectable en seringue préremplie
Indication concernée	STELARA est indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'adulte qui n'a pas répondu, ou qui présente une contre-indication, ou qui est intolérant aux autres traitements systémiques dont la ciclosporine, le méthotrexate ou la puvathérapie.
SMR (Libellé)	La Commission prend acte des nouvelles données. Elles ne sont pas de nature à modifier le service médical rendu par STELARA apprécié par la Commission dans son avis du 13 mai 2009 : « La Commission considère que le service médical rendu par STELARA 45 mg, solution injectable, est <u>important</u> 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 <u>insuffisant</u> ».
ASMR (Libellé)	Sans objet.
Place dans la stratégie thérapeutique	STELARA 45 mg, comme les autres biothérapies indiquées dans le psoriasis, est un traitement de recours pour les patients adultes ayant un psoriasis en plaques chronique grave en échec ou ayant une contre-indication ou une intolérance à au moins deux traitements systémiques parmi la photothérapie, le méthotrexate et la ciclosporine. L'arrêt du traitement doit être envisagé chez les patients ne répondant pas au traitement après 28 semaines.
Etudes demandées	Sans objet.

Date de l'avis et motif	22 juin 2016 (extension d'indication)
Spécialités concernées	STELARA 45 mg, solution injectable STELARA 45 mg, solution injectable en seringue préremplie STELARA 90 mg, solution injectable en seringue préremplie
Indication concernée	<u>Psoriasis en plaques de la population pédiatrique (adolescent)</u> : 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.
SMR	<u>Important</u> uniquement dans le traitement du psoriasis en plaques chronique sévère de l'adolescent à partir de 12 ans, 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.
ASMR	<u>ASMR V</u> dans la prise en charge du psoriasis en plaques chronique sévère de l'adolescent à partir de 12 ans, 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.
Place dans la stratégie thérapeutique	Chez l'adolescent à partir de 12 ans, STELARA est un traitement de seconde intention 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.

Etudes demandées	Sans objet.
Date de l'avis et motif	22 juin 2016 (renouvellement de l'inscription)
Spécialités concernées	STELARA 45 mg, solution injectable STELARA 45 mg, solution injectable en seringue préremplie STELARA 90 mg, solution injectable en seringue préremplie
Indication concernée	Psoriasis en plaques : 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.
SMR	<u>Important</u> , 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 <u>insuffisant</u> .
ASMR	Sans objet.
Place dans la stratégie thérapeutique	Les anti-TNF α (etanercept, infliximab, adalimumab), ustekinumab (inhibiteur des IL-12 et IL-23) et secukinumab (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).
Etudes demandées	Sans objet.

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La demande d'inscription de STELARA (ustekinumab) dans l'extension d'indication au psoriasis en plaques de l'enfant (6-11 ans) repose sur une étude clinique de phase III (CADMUS JUNIOR), non comparative, multicentrique, dont l'objectif principal était d'évaluer l'efficacité et la tolérance de l'ustekinumab chez l'enfant mais aussi de fournir des données pharmacocinétiques dans cette population.

Les patients traités par ustekinumab, ayant eu une réponse au traitement à la fin de l'étude CADMUS JUNIOR et qui étaient âgés de moins de 12 ans ou qui avaient atteint l'âge de 12 ans dans un pays où STELARA n'était pas commercialisé dans l'extension d'indication au psoriasis de l'enfant ont eu la possibilité de poursuivre le traitement par ustekinumab pendant 4 années supplémentaires. Cette extension d'étude est actuellement en cours.

L'étude CADMUS JUNIOR fait suite à l'étude CADMUS (phase III de supériorité versus placebo, randomisée, en double aveugle, multicentrique) chez l'adolescent (12-17 ans). Ces deux études font partie du plan d'investigation pédiatrique de STELARA (ustekinumab) dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère.

Un total de 44 patients a été inclus dans l'étude. Ce nombre était suffisant pour la caractérisation de la pharmacocinétique dans cette population. Il convient de rappeler la faible prévalence de la maladie dans cette tranche d'âge (la prévalence est comprise entre 0,1 % à l'âge de 1 an à 0,8 % à l'âge de 18 ans et il peut être admis que les formes modérées et sévères sont minoritaires).

Le nombre de patients inclus dans l'étude permettait d'évaluer l'efficacité du traitement dans cette population et de comparer ces résultats au profil d'efficacité déjà connu pour l'ustekinumab dans le psoriasis chez l'adulte et l'adolescent.

08.1 Rappel des données chez l'adulte et l'adolescent

8.1.1 Chez l'adulte

Etude PHOENIX 1 et 2 versus placebo

L'ustekinumab a été comparé au placebo dans deux études (PHOENIX 1 et 2) randomisées en double-aveugle chez des patients atteints de psoriasis en plaques modéré à sévère candidats à la photothérapie ou à un traitement systémique (soit naïf de traitement systémique donc hors AMM, soit avec un historique de traitements préalables dont des traitements systémiques). Les patients effectivement inclus avaient été traités par photothérapie dans 65 à 67 % des cas et par un traitement systémique conventionnel dans 55 % des cas. L'ustekinumab a été administré à la dose de 45 mg ou 90 mg en injections sous-cutanées (SC) à 4 semaines d'intervalle puis toutes les 12 semaines. Dans l'étude PHOENIX 1, après 12 semaines, l'ustekinumab a été supérieur au placebo en termes de pourcentage de répondeurs **PASI 75 : 67,1 % avec l'ustekinumab 45 mg, 66,4 % avec l'ustekinumab 90 mg versus 3,1 % avec le placebo (p < 0,001)**. L'efficacité de l'ustekinumab s'est maintenue jusqu'à la semaine 156 avec un pourcentage de répondeurs PASI 75 de 64,1 % avec la dose de 45 mg et de 75,6 % avec la dose de 90 mg.

Dans l'étude PHOENIX 2, après 12 semaines, l'ustekinumab a été supérieur au placebo en termes de pourcentage de patients **répondeurs PASI 75 : 66,7 % avec l'ustekinumab 45 mg, 75,7 % avec l'ustekinumab 90 mg versus 3,7 % avec le placebo (p < 0,001)**. L'efficacité de l'ustekinumab s'est maintenue à long terme jusqu'à la semaine 100 avec un pourcentage de répondeurs PASI 75 de 75,9 % avec la dose de 45 mg et de 79,9 % avec la dose de 90 mg.

Etude ACCEPT versus etanercept

Dans une étude randomisée en simple aveugle (ACCEPT), l'ustekinumab 45 ou 90 mg en 2 injections SC à 4 semaines d'intervalle puis toutes les 12 semaines, a été comparé à l'etanercept 50 mg en 2 injections SC par semaine dans une population de patients similaire à celle des études

PHOENIX 1 et 2. Après 12 semaines, l'ustekinumab a été supérieur à l'etanercept en termes de pourcentage de **répondeurs PASI 75 : 67,5 % avec l'ustekinumab 45 mg (p = 0,012), et 73,8 % avec l'ustekinumab 90 mg versus 56,8 % avec l'etanercept (p < 0,001)**. De même, l'ustekinumab a été supérieur à l'etanercept sur le pourcentage de patients répondeurs au PGA (score de 0 ou 1) : 65,1 % avec l'ustekinumab 45 mg, 70,6 % avec l'ustekinumab 90 mg et 49,0 % avec l'etanercept (p < 0,001). Après arrêt du traitement à la semaine 12, l'efficacité s'est maintenue jusqu'à la semaine 24 (59,9 % avec l'ustekinumab 45 mg, 71,6 % avec l'ustekinumab 90 mg et 36,7 % avec l'etanercept). A la semaine 64, les patients ont maintenu un score PGA de 0 ou 1 dans 50 % des cas pendant 16,5 semaines dans le groupe ustekinumab 45 mg, 20,4 semaines dans le groupe ustekinumab 90 mg et 12,5 semaines dans le groupe etanercept.

Les événements indésirables les plus fréquemment observés ont été des infections des voies aériennes supérieures, des arthralgies et des céphalées. Le profil de tolérance de l'etanercept a été similaire à celui de l'ustekinumab, excepté pour les réactions au site d'injection qui ont été plus fréquentes avec l'etanercept (érythème cutané, et gonflement). Les événements indésirables graves ont été des infections graves et des tumeurs malignes cutanées et non-cutanées, sans différence statistiquement significative avec le placebo. Le profil de tolérance de l'ustekinumab après 12 semaines de traitement a été comparable à celui de l'etanercept.

Le profil de tolérance à long terme de l'ustekinumab n'a pas été différent des phases initiales des études.

Dans les études PHOENIX après 3 ans de suivi, les événements indésirables ont été similaires à ceux observés au cours des premières phases des études jusqu'à la semaine 76, en particulier les infections graves (n = 35) sans cas de tuberculose active, ni d'infection opportuniste. Le pourcentage de patients ayant développé des anticorps contre l'ustekinumab est resté d'environ 5 %.

Dans l'étude PHOENIX 1, au cours des 3 années de traitement, 18 patients ont eu une tumeur maligne (11 au cours des 76 premières semaines et 7 entre la semaine 76 et la 3ème année). Dans l'étude PHOENIX 2, au cours des 100 semaines de traitement, 25 patients ont eu 30 tumeurs malignes (11 patients au cours des 52 premières semaines et 14 entre la semaine 52 et la semaine 100).

Dans l'étude ACCEPT, en dehors des infections 4 cas de tumeurs malignes (fréquence non différente de celle observée dans la population générale) et 8 cas de cancers cutanés non-mélanomateux ont été observés.

8.1.2 Chez l'adolescent

L'évaluation de l'efficacité et de la tolérance de l'ustekinumab chez l'adolescent âgé de 12 à 17 ans atteints de psoriasis en plaques repose sur une étude de phase III (étude CADMUS) randomisée, en double aveugle ayant comparé au placebo deux doses d'ustekinumab : dose standard utilisée chez l'adulte (DS, validée par l'AMM pour les adolescents) et demi-dose (DD), calculées en fonction du poids. Les patients inclus (n = 110) avaient un psoriasis en plaques modéré à sévère et étaient candidats à la photothérapie, ou aux traitements systémiques du psoriasis ou ayant un psoriasis insuffisamment contrôlé par des topiques de dose et durée appropriées. Il convient de noter que ces critères d'inclusion, qui positionnent l'ustekinumab en traitement systémique de première intention, ne sont pas conformes à l'indication de l'AMM qui préconise une utilisation de l'ustekinumab en traitement systémique de seconde intention.

Parmi les patients inclus, 43 % avaient eu un traitement antérieur par traitement systémique conventionnel, 42 % par photothérapie et 11 % par traitement biologique.

Le critère de jugement principal [réponse PGA 0 (blanchi) ou 1 (presque blanchi)] et les critères de jugement secondaires (réponse PASI 75, réponse PASI 90 et variation du score CDLQI) ont été analysés après 12 semaines de traitement selon une procédure hiérarchique afin de prendre en compte la multiplicité des tests.

Pour l'ensemble de ces critères les deux doses d'ustekinumab ont été supérieures au placebo. Ainsi, à la semaine 12 :

- répondeurs PGA 0/1 : 69,4 % dans le groupe ustekinumab DS versus 5,4 % dans le groupe placebo (p < 0,001) ;

- répondeurs PASI 75 : 80,6 % dans le groupe ustekinumab DS versus 10,8 % dans le groupe placebo ($p < 0,001$) ;
- répondeurs PASI 90 : 61,1 % dans le groupe ustekinumab DS versus 5,4 % dans le groupe placebo ($p < 0,001$) ;
- variation moyenne du score CDLQI par rapport à l'inclusion : $-6,7 \pm 5,63$ dans le groupe ustekinumab DS versus $-1,5 \pm 3,18$ dans le groupe placebo ($p < 0,001$).

Les données de la phase d'extension (avec maintien du double aveugle) suggèrent le maintien de ces réponses jusqu'à la semaine 52 dans le groupe traité par ustekinumab à la dose standard.

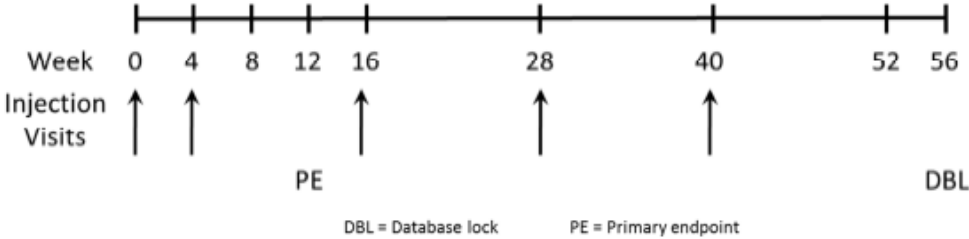
On ne dispose ni de données chez l'adolescent en échec de traitements systémiques, ni de données versus etanercept, autre anti-TNF α ayant une indication chez l'adolescent atteint de psoriasis en plaques.

Le profil de tolérance de l'ustekinumab chez l'adolescent atteint de psoriasis en plaques est similaire à celui observé chez l'adulte dans cette indication. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés avec l'ustekinumab sont une rhinopharyngite, une céphalée et des infections des voies respiratoires supérieures.

Les données de pharmacovigilance relatives au PSUR couvrant la période du 01/01/2014 au 31/12/2014 ont mis en évidence deux nouveaux effets indésirables, érythrodermie et desquamation cutanée, qui ont été ajoutés au RCP. L'incidence des principaux risques, à savoir les infections graves, les tumeurs malignes et événements cardiovasculaires majeurs, n'a pas augmenté et les cas de réactions d'hypersensibilité graves ont été rares.

08.2 Efficacité chez l'enfant

Référence	CADMUS JUNIOR Étude non comparative
Clinicaltrials.gov	Numéro d'enregistrement : NCT02698475
Objectif principal de l'étude	Evaluer l'efficacité et la tolérance d'un traitement par ustekinumab chez des enfants âgés de ≥ 6 ans et < 12 ans, atteints de psoriasis en plaques chronique modéré à sévère.
Type d'étude	Etude de phase III non comparative, multicentrique (aucun centre français).
Date et durée de l'étude	Premier patient inclus : 7 juin 2016 Dernière visite du dernier patient : 25 octobre 2018 Etude réalisée dans 19 sites investigateurs ayant inclus au moins un patient dans 7 pays avec : Belgique (2 sites ; 4 patients), Canada (1 site ; 2 patients), Allemagne (4 sites ; 7 patients), Hongrie (4 sites ; 10 patients), Pays-Bas (1 site ; 1 patient), Pologne (3 sites ; 12 patients) et Etats-Unis (4 sites ; 8 patients).
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Âge : ≥ 6 à < 12 ans, ▪ Psoriasis en plaques modéré à sévère, associé ou non à un rhumatisme psoriasique, défini par un score PASI ≥ 12, un score PGA ≥ 3 et une atteinte de la surface corporelle ≥ 10 % ▪ <u>Candidats aux photothérapies, ou aux traitements systémiques</u> ou ayant un psoriasis considéré par l'investigateur comme <u>insuffisamment contrôlé par des topiques de dose et durée appropriées.</u>
Principaux critères de non-inclusion	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Autres formes de psoriasis (psoriasis érythrodermique, pustuleux, en gouttes, etc...), ▪ Psoriasis induit par des médicaments, ▪ Traitements topiques au cours des 2 semaines précédant la première dose de l'étude et pouvant avoir une influence sur le psoriasis et l'évaluation du score PASI, ▪ Traitement par un médicament biologique ou un médicament en développement au cours des 3 mois précédant l'étude ou début de l'étude survenant avant 5 fois la $t_{1/2}$ d'un agent biologique précédemment utilisé (celui qui représentait le demi-vie la plus longue). ▪ Utilisation préalable d'un médicament visant spécifiquement les interleukines 12 ou 23,

	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Photothérapie ou traitement systémique au cours des 4 semaines précédant la première dose de l'étude pouvant avoir une influence sur le psoriasis et sur l'évaluation du score PASI, ▪ Antécédents d'infection chronique ou récurrente, infection sévère, infection granulomateuse active ou latente (y compris tuberculose), infection opportuniste ou mycobactérienne non-tuberculeuse, syndrome de déficience immune ou atteinte lymphoproliférative ▪ Cancer ou antécédents de cancer, ▪ Infection par le virus de l'immunodéficience humaine, hépatite B ou hépatite C.
<p>Schéma de l'étude</p>	<p>Tous les patients participant à l'étude devaient recevoir de l'ustekinumab par voie sous-cutanée (SC) aux semaines 0 et 4, puis une dose d'entretien toutes les 12 semaines. La dernière dose était administrée à la semaine 40. (Figure 1)</p>  <p style="text-align: center;">Figure 1 : Schéma de l'étude de l'inclusion à la semaine 56</p> <p>L'efficacité a été évaluée jusqu'à la semaine 52 et la tolérance a fait l'objet d'un suivi à la semaine 56.</p> <p>Après la visite de la semaine 52, les patients qui ont répondu à l'ustekinumab, selon le jugement de l'investigateur, et qui n'avaient pas encore atteint l'âge de 12 ans ou plus dans les pays où l'autorisation de mise sur le marché de l'ustekinumab a été accordée pour le traitement du psoriasis chez les adolescents, ont été autorisés à intégrer la phase d'extension à long terme (LTE) de l'étude. Ces patients ont été autorisés à participer à la LTE jusqu'à atteindre la semaine 264 ou jusqu'à :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Atteindre l'âge de 12 ans en résidant dans un pays où l'ustekinumab a une AMM dans le traitement du psoriasis en plaque chez l'adolescent à partir de 12 ans, - L'obtention de l'AMM pour l'ustekinumab dans la prise en charge du psoriasis en plaque pour les patients âgés de ≤ 6 à < 12 ans dans le pays de résidence du patient, - Le refus d'AMM pour l'ustekinumab dans la prise en charge du psoriasis en plaque pour les patients âgés de ≤ 6 à < 12 ans dans le pays de résidence du patient.
<p>Traitement étudiés</p>	<p>Les patients étaient pesés à chaque visite et la dose d'ustekinumab était ajustée en conséquence. Les sujets ont reçu une dose d'ustekinumab en fonction de leur poids selon le schéma d'administration décrit précédemment :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ poids < 60 kg : 0,75 mg/kg ▪ poids ≥ 60 kg et ≤ 100 kg : 45 mg ▪ poids > 100 kg : 90 mg
<p>Critère de jugement principal</p>	<p>Pourcentage de répondeurs PGA³ 0 ou 1 à la semaine 12 : pourcentage de patients avec un score PGA de 0 (« blanchi ») ou 1 (« presque blanchi ») à la semaine 12.</p>

³ **Score PGA (« Physician Global Assessment »)** : échelle de sévérité de la maladie en 5 points (de 0 = « blanchi » ou « clair » à 5 = « très sévère »). Il traduit une évaluation globale du psoriasis par l'investigateur à un moment donné. Il tient compte de l'induration, l'érythème et la desquamation des lésions. Plus les scores sont élevés plus le psoriasis est considéré comme sévère.

<p>Critères de jugement secondaires</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pourcentage de réponders PASI⁴ 75 et PASI 90 à la semaine 12 ▪ Pourcentages de réponders PASI 50, PASI 75, PASI 90 et PASI 100 tout au long de l'étude jusqu'à la semaine 52. ▪ Pourcentages de réponders PGA 0, PGA 0 ou 1, et $PGA \leq 2$ tout au long de l'étude jusqu'à la semaine 52 ▪ Pourcentage d'amélioration du score PASI entre l'inclusion et la semaine 52. <p>Qualité de vie (voir paragraphe 8 .3) :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Variation du score total CDLQI⁵ entre l'inclusion et la semaine 12 ▪ Pourcentage de patients ayant amélioré le score CDLQI tout au long de l'étude, jusqu'à la semaine 52, par rapport à l'inclusion. ▪ Pourcentage de patients ayant un CDLQI > 12 à l'inclusion et ayant : <ul style="list-style-type: none"> ○ un score CDLQI = 0 ou 1 à la semaine 12 ○ un score CDLQI = 0 ou 1 à la semaine 52.
<p>Taille de l'échantillon</p>	<p>Concernant l'évaluation de l'efficacité, aucun test statistique n'a été utilisé. Cependant, un échantillon de 40 patients permettait d'obtenir un $IC_{95\%} = [50\% ; 80\%]$ dans le cas d'un taux de réponse de 65 % (mesuré par le pourcentage de patients ayant atteint un PGA 0-1 à la semaine 12).</p> <p>Pour évaluer la pharmacocinétique de l'ustekinumab dans cette population pédiatrique, la taille de l'échantillon était fondée sur des simulations effectuées à l'aide d'un modèle élaboré à partir des études chez l'adulte et chez l'adolescent. Ainsi, la pharmacocinétique chez les enfants âgés de 6-11 ans a été simulée à l'aide de la distribution du poids corporel échantillonnée avec remplacement à partir de la base de données sur la croissance de la National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) III. En conclusion, au moins 40 patients devaient être recrutés afin de fournir des données adéquates pour caractériser la pharmacocinétique de l'ustekinumab.</p>
<p>Méthode d'analyse des résultats</p>	<p><u>Analyse statistique :</u> Aucune analyse statistique n'était prévue pour cette étude non comparative. L'analyse a été faite sur la population en intention de traiter avec les de gestion des données suivantes :</p> <p><u>Gestion des données :</u> Les patients ayant arrêté le traitement en raison d'un manque d'efficacité, d'une aggravation du psoriasis (EI), ou ayant débuté une thérapie ou un médicament pouvant modifier leur atteinte psoriasique et non autorisé pendant l'étude dans le protocole étaient considérés en échec du traitement. Un patient qui répondait à un ou plusieurs critères d'échec thérapeutique, spécifiés dans le plan d'analyse statistique, était considéré en échec thérapeutique à partir de ce moment et jusqu'à la semaine 52. Les valeurs obtenues à l'inclusion étaient alors utilisées pour tous les paramètres directement mesurés, quelles que soient les mesures réelles. Les améliorations et pourcentages d'amélioration étaient considérés nuls, et le statut de non-répondeur était assigné aux variables de réponse binaires. Aucune règle d'échec du traitement n'était appliquée après la semaine 52.</p> <p><u>Règles additionnelles pour le score CDLQI :</u> Pour un questionnaire partiellement rempli ou rempli de façon incorrecte : - Si une question restait sans réponse, cette question était notée 0. Le score total et chacun des 6 scores des composantes étaient alors calculés.</p>

⁴ **Score PASI (« Psoriasis Area Severity Index »)** : score composite qui évalue la gravité du psoriasis selon l'aspect des lésions (épaisseur, rougeur, desquamation) et leur surface dans 4 régions corporelles (tête, tronc, membres inférieures et supérieurs). L'évaluation par PASI permet d'évaluer la réponse au traitement. Cet indice varie de 0 à 72 (0 = absence de maladie, 72 = atteinte maximale). Le score PASI 75 représente la proportion de patient chez lesquels une diminution d'au moins 75 % du score PASI initial a été observée. Une réponse PASI 90 traduit une diminution d'au moins 90 % du score PASI initial.

⁵ **Score CDLQI (Children's Dermatology Life Quality Index)** : échelle d'auto-évaluation de la qualité de vie adaptée au patient pédiatrique. Il s'agit d'un questionnaire comportant 10 questions qui évaluent l'impact des maladies dermatologiques, telles que le psoriasis, sur la qualité de vie globale ainsi que sur différents domaines de la vie quotidienne au cours de la semaine précédente tels que : les symptômes et sentiments du patient, ses activités quotidiennes, ses loisirs, son travail ou ses études, ses relations personnelles et son traitement. Le résultat du score CDLQI se situe entre 0 et 30 points. Plus le score est élevé, plus le psoriasis est considéré comme sévère. La maladie est considérée sévère pour des scores ≥ 10 (Matusiewicz D., et al. Childhood psoriasis-an analysis of German health insurance data. Pediatric Dermatology. 2014, Vol. 31(1), 8-13).

- Si deux questions ou plus sont laissées sans réponse, le score total et les scores des composantes affectées étaient considérées comme manquants. Si les deux parties de la question 7 étaient remplies, le score le plus élevé des deux scores devait être utilisé.

Des analyses de sensibilité étaient prévues avec 2 méthodes différentes de prise en compte des données manquantes, méthode utilisant les dernières valeurs observées et méthode d'imputation multiple utilisant la méthode de Monte-Carlo par chaînes de Markov.

Résultats :

► Effectifs

Un total de 44 patients a été inclus dans l'étude et traité par ustekinumab selon une posologie étant fonction du poids.

A la semaine 40 (dernière dose administrée), parmi les 44 patients inclus dans l'étude, 3 (6,8 %) patients ont arrêté leur traitement dont 2 (4,5 %) en raison d'une violation du protocole et 1 (2,3 %) en raison d'une cause de manque d'efficacité.

Au total, à la semaine 56, 39 (88,6 %) patients ont terminé l'étude et parmi ces patients, 28 (63,6 %) sont entrés dans l'étude de suivi à long terme.

Au total, 5 (11,4 %) patients ont arrêté prématurément l'étude, dont 4 qui n'ont pas terminé le suivi de tolérance jusqu'à la semaine 56.

Parmi ces 4 patients :

- 2 ont été retirés par le parent/tuteur à la suite de déviations du protocole qui ont entraîné l'arrêt du traitement,
- 1 patient a été retiré de l'étude par son parent/tuteur après l'administration finale du médicament à l'étude à la semaine 40,
- 1 patient n'a pas terminé le suivi de tolérance requis par le protocole en raison de la dernière visite d'étude qui a eu lieu avant la visite de suivi définie par le protocole.

► Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

A l'inclusion, les patients étaient âgés de 9,5 ans en moyenne, principalement des filles (61,4 %). Le poids moyen était de 38,4 kg, 90,9 % des patients ayant un poids < 60 kg.

Seulement 2,3 % avaient un rhumatisme psoriasique associé. Le PGA était modéré pour 65,9 % des patients, sévère pour 31,8 % et très sévère pour 2,3 % d'entre eux.

Le score PASI (0-72) moyen était de $17,9 \pm 7,73$ (médiane = 16,1 ; extrêmes 4 – 53).

Le score CDLQI (0-30) moyen était de $8,1 \pm 5,69$ (médiane = 7,0 ; extrêmes 0 – 27).

A l'inclusion, 97,7 % des patients avaient été précédemment traités par médicaments topiques, 34,1 % par photothérapie (PUVA ou UVB), 18,2 % par traitement systémiques non biologiques et 4,5 % (n = 2) par médicament biologique (un patient traité par etanercept et un patient traité par etanercept et adalimumab).

Comme autorisé dans le protocole, 9 patients (20,5 %) ont reçu des traitements concomitants tels que des crèmes hydratantes jusqu'à la semaine 56.

Au cours de l'étude, aucun des patients n'a été traité par des corticoïdes par voie systémique (IV ou orale), intra-articulaire ou intra-lésionnelle pour des indications autres que le psoriasis.

► Critères de jugement principal (ITT, données exploratoires)

A la semaine 12, le pourcentage de répondeurs PGA de 0 ou 1 a été de 77,3 % (34/44) avec un $IC_{95\%} = [62,2 ; 88,5]$ (Tableau 1).

Des résultats similaires ont été obtenus dans la population ITT avec prise en compte des dernières données observées pour les données manquantes (81,0 %, $IC_{95\%} = [65,9 ; 91,4]$) et dans la population ITT avec utilisation de la méthode d'imputation multiple (83,0 % ; $IC_{95\%} = [68,2 ; 92,4]$).

► Autres résultats en termes de réponse PGA et PASI (ITT, données exploratoires)

Les résultats en termes de réponses PGA 0 ou 1 à la semaine 52 et PGA 0 aux semaines 12 et 52 ainsi que les résultats en termes de réponses PASI 75/90/100 aux semaines 12 et 52 sont présentés dans le Tableau 1. Les résultats ont suggéré le maintien des réponses cliniques observées à la semaine 12 jusqu'à la semaine 52.

Tableau 1 : principaux résultats en termes de réponse PGA, réponse PASI et de score CDLQI aux semaines 12 et 52 (étude CADMUS JUNIOR) (ITT)

Critères de jugements	Ustekinumab N = 44	
	Semaine 12	Semaine 52
Pourcentage de répondeurs PGA		
PGA 0 ou 1		
n (%)	34 (77,3)	31 (75,6)
IC _{95%}	[62,2 ; 88,5]	ND
PGA 0		
n (%)	17 (38,6)	23 (56,1)
IC _{95%}	ND	ND
Pourcentage de répondeurs PASI		
PASI 75		
n (%)	37 (84,1)	36 (87,8)
IC _{95%}	[69,9 ; 93,4]	ND
PASI 90		
n (%)	28 (63,6)	29 (70,7)
IC _{95%}	[47,8 ; 77,6]	ND
PASI 100		
n (%)	15 (34,1)	22 (53,7)
IC _{95%}	ND	ND

ND : non déterminé

08.3 Qualité de vie

Dans l'étude CADMUS JUNIOR, la qualité de vie a été évaluée à l'aide du score CDLQI, échelle de qualité de vie spécifique à l'enfant et adapté du score DLQI développé pour l'adulte. Ce score est coté de 0 à 30 points.

A l'inclusion, le score CDLQI moyen était de 8,1 (\pm 5,69). La variation moyenne du score CDLQI aux semaines 12 et 52 par rapport à l'inclusion a été respectivement de -6,3 (\pm 6,43) et de -6,4 (\pm 6,10). Ces données non comparatives obtenues sur un faible effectif doivent être considérées à titre exploratoire.

08.4 Données pharmacocinétiques

L'extension d'indication chez l'enfant de 6 à 11 ans est principalement basée sur les données cliniques et pharmacocinétiques de l'étude CADMUS JUNIOR. La modélisation et la simulation pharmacocinétique de population a été utilisée pour vérifier que la posologie proposée pour ces patients aboutissait à une exposition systémique à l'ustekinumab comparable à celle observée dans la population adolescente (12 à 17 ans) et conduisait à des relations exposition-réponse similaires. Les données chez les adolescents proviennent de l'étude CADMUS précédemment évaluée par la Commission de la transparence (cf. avis du 22 juin 2016 et résumé des données au § 8.1.2 du présent avis).

Dans ces deux études, des échantillons ont été prélevés pour les analyses pharmacocinétiques à la visite de screening et aux semaines 4, 12, 16, 28, 40 et 52. Les concentrations sériques d'ustekinumab ont été mesurées par la méthode ECLIA (Electrochemiluminescent immunoassay) en utilisant la plate-forme Meso Scale Discovery (MSD®). La concentration d'échantillon quantifiable minimale était inférieure à 0,1668 μ g/ml.

Données pharmacocinétiques chez l'adolescent (étude CADMUS ou PSO3006)

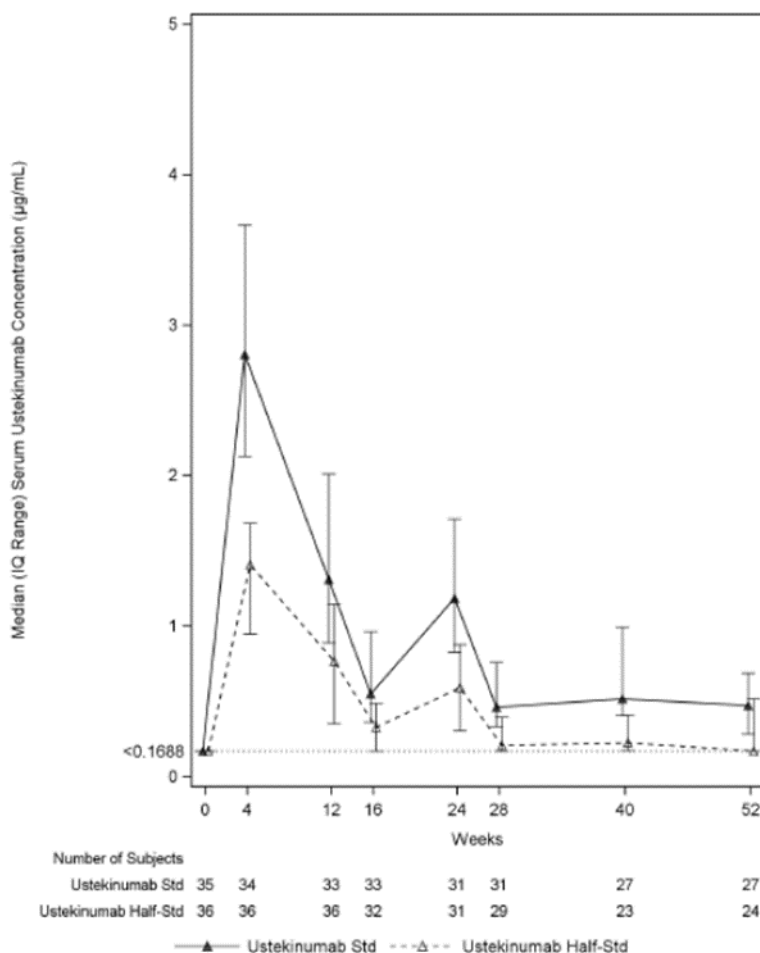
Dans cette étude, deux doses ont été étudiées, la dose standard d'ustekinumab (DS) et la demi-dose d'ustekinumab (DD) en fonction du poids corporel (voir Tableau 2). La dose standard est celle qui a été retenue dans l'AMM.

Tableau 2 : Doses d'ustekinumab dans l'étude CADMUS

Poids des adolescents	Demi-dose (DD) d'ustekinumab	Dose standard (DS) d'ustekinumab
≤ 60 kg	0,375 mg/kg	0,75 mg/kg
> 60kg et ≤100 kg	22,5 mg	45 mg
> 100 kg	45 mg	90 mg

Après la phase d'induction, l'état d'équilibre des concentrations sériques résiduelles médianes d'ustekinumab a été atteint à partir de la semaine 28 avec une concentration de 0,46 µg/ml dans le groupe posologie standard.

Figure 1 : Concentrations sériques résiduelles médianes d'ustekinumab par visite jusqu'à la semaine 52. Population d'analyse pharmacocinétique (Etude CADMUS)

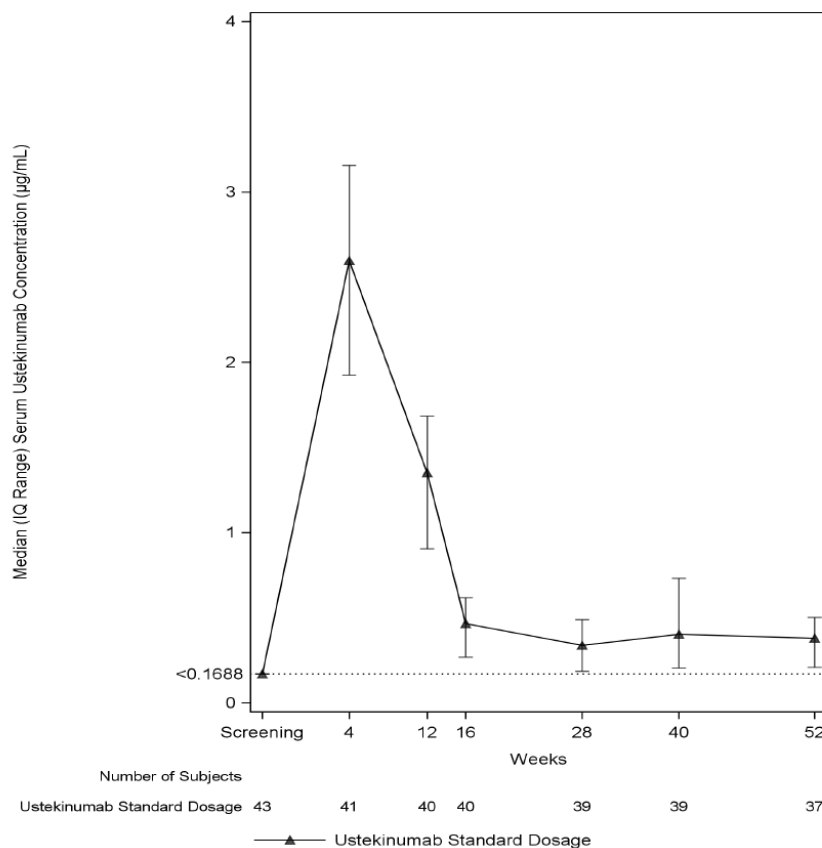


Données pharmacocinétiques chez l'enfant (étude CADMUS JUNIOR ou PSO3013)

Un total de 44 patients âgés de 12 à 17 ans a été inclus dans cette étude. Les patients ont été traités en fonction de leur poids, selon le schéma DS utilisée chez l'adolescent.

Après un pic de concentration sérique lors de la période d'induction (injection à S0 et S4), les concentrations sériques résiduelles médianes d'ustekinumab se sont stabilisées au cours de la période d'entretien (à partir de S12) à une valeur d'environ 0,40 µg/ml : 0,34 µg/ml à la semaine 28, 0,40 µg/ml à la semaine 40 et 0,38 µg/ml à la semaine 52 (voir Figure 2).

Figure 2 : Concentrations sériques résiduelles médianes d'ustekinumab par visite jusqu'à la semaine 52. Population d'analyse pharmacocinétique (CADMUS JUNIOR)



Comparaison de la pharmacocinétique chez l'enfant (6-11 ans) et l'adolescent chez les patients traités par la dose standard d'ustekinumab (étude CADMUS et CADMUS JUNIOR)

Une comparaison des concentrations sériques résiduelles médianes d'ustekinumab par visite jusqu'à la semaine 52 chez les enfants de 6-11 ans (CADMUS JUNIOR) et chez les adolescents de 12-17 ans (CADMUS) traités avec la dose standard en fonction du poids est présentée dans les Figures 3 et 4. Elles ont montré un profil comparable dans ces deux populations pédiatriques.

Figure 3 : Concentrations sériques résiduelles médianes d'ustekinumab jusqu'à la semaine 52 pour les patients traités avec la dose standard dans les études CADMUS et CADMUS JUNIOR.

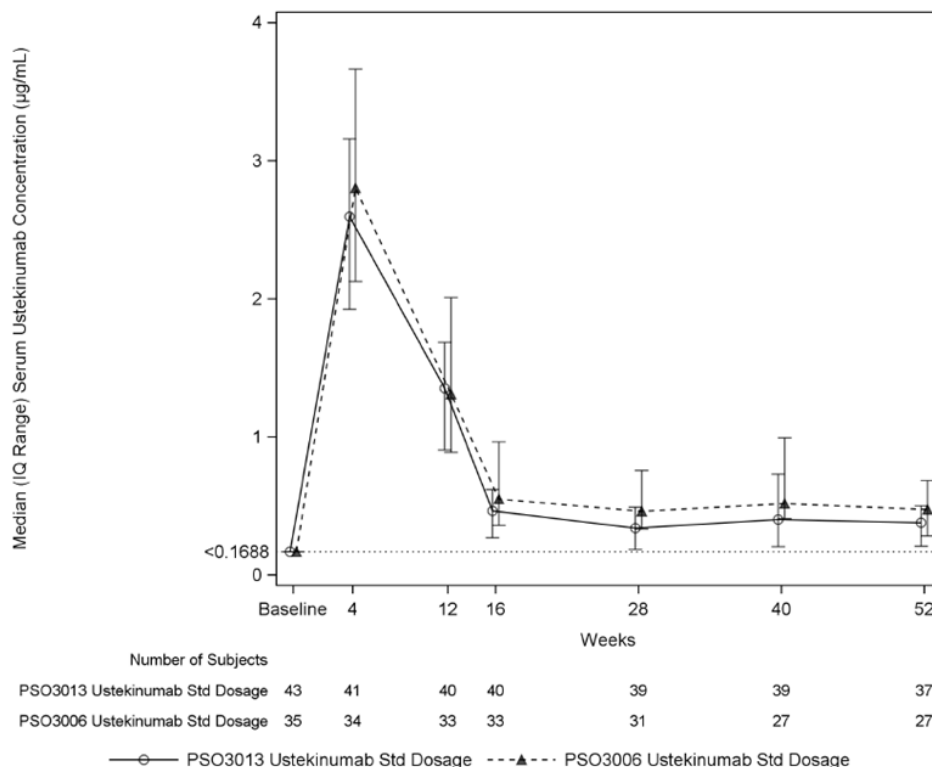
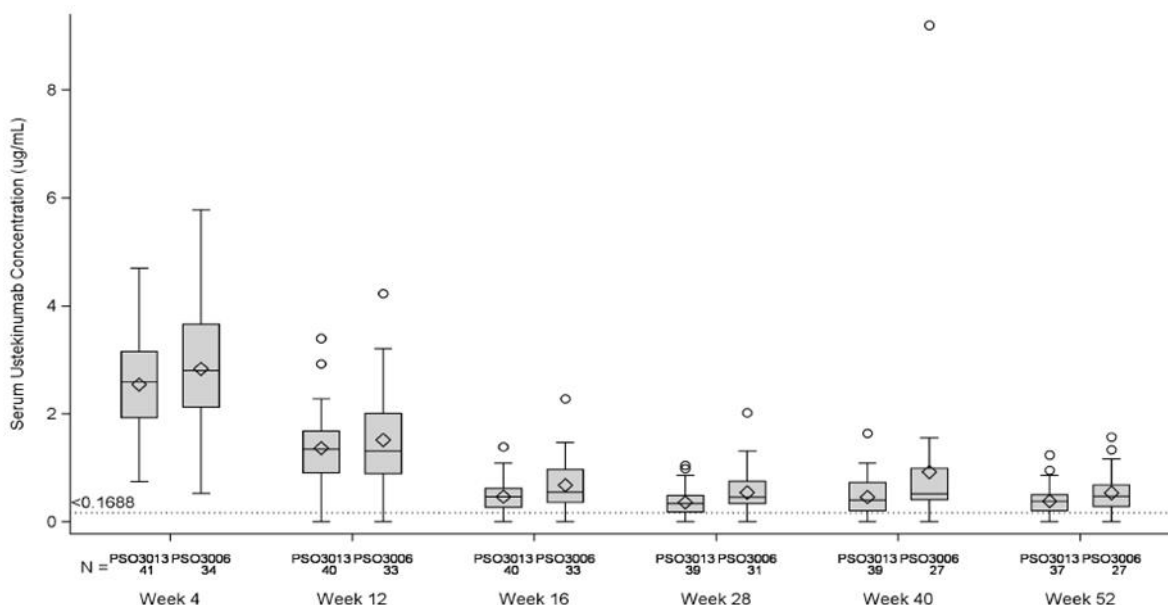


Figure 4 : Boîtes à moustaches des concentrations sériques résiduelles d'ustekinumab (µg/ml) jusqu'à la semaine 52 par visite pour les patients traités avec la dose standard dans les études CADMUS (PSO3006) et CADMUS JUNIOR (PSO3013)



Note : La ligne à l'intérieur de la boîte représente la valeur médiane. Le symbole à l'intérieur de la boîte représente la valeur moyenne. Les bordures extérieures de la boîte représentent les quartiles inférieur et supérieur (25e et 75e centiles des données). L'intervalle interquartile est la différence entre les quartiles supérieur et inférieur. La moustache supérieure représente la plus grande observation entre le quartile supérieur et 1,5 fois l'intervalle interquartile plus le quartile supérieur. La moustache inférieure représente l'observation la plus faible entre le quartile inférieur et le quartile inférieur moins 1,5 fois l'intervalle interquartile. Les valeurs aberrantes sont des observations supérieures ou inférieures aux moustaches supérieures et inférieures et sont représentées sous forme de cercles sur le graphique.

08.5 Tolérance

8.5.1 Données issues de l'étude CADMUS JUNIOR

Les données de tolérance portent sur la période totale de suivi des patients soit 56 semaines. Au cours des 56 semaines de suivi, 34/44 (77,3 %) patients ont rapporté au moins 1 événement indésirable (EI). Il s'agissait principalement d'infections (n = 29, 65,9 %), parmi lesquelles une rhinopharyngite (n = 11, 25,0 %), une pharyngite (n = 6, 13,6 %), des infections des voies aériennes supérieures (n = 6, 13,6 %) et un érythème au site d'injection (n = 6, 13,6 %). Toutes les réactions au site d'injection ont été d'intensité modérée et se sont résolues en moins de 24 h.

Les EI ont été considérés comme liés au traitement chez 19/44 (43,2 %) patients, les plus fréquemment rapportés ayant été une rhinopharyngite (n = 6, 13,6 %) et un érythème au site d'injection (n = 6, 13,6 %), une pharyngite (3 patients, 6,8 %) et une amygdalite (2 patients, 4,5 %).

Trois EI graves ont été rapportés : une blessure de la paupière, une mononucléose infectieuse et un trouble d'hyperactivité avec déficit de l'attention.

Trois patients ont rapporté 4 EI portant sur leur psoriasis : une exacerbation (1 patient) et une aggravation du psoriasis (1 patient), apparus après l'administration du traitement à la semaine 40 et 2 exacerbations du psoriasis rapportées chez un même patient, autour de la semaine 40.

Aucun décès n'a été rapporté au cours de la période ni aucun cas de tuberculose, d'infection opportuniste, de tumeur ou d'événement cardiovasculaire majeur.

8.5.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

Une nouvelle version du PGR européen (version 16.1) a été approuvée dans le cadre de cette extension d'indication à l'enfant dans le traitement du psoriasis en plaques (approbation CE le 20 janvier 2020). Les risques importants identifiés et potentiels, de même que les informations manquantes mentionnées dans cette version sont les suivants :

Risques importants identifiés	Réactions d'hypersensibilités systémiques graves Paralysie faciale Psoriasis pustuleux Psoriasis érythrodermique
Risques importants potentiels	Infections graves, y compris infections mycobactériennes et salmonelloses Tumeurs Événements cardiovasculaires Dépression grave, y compris tendances suicidaires Syndrome de leucoencéphalopathie postérieure réversible (SLPR) Maladie thromboembolique veineuse Exposition pendant la grossesse
Informations manquantes	Utilisation chez les patients ayant des antécédents de tuberculose latente ou de tuberculose Utilisation chez les patients ayant une tumeur concomitante ou des antécédents de tumeur Utilisation chez les patients ayant utilisé récemment ou utilisant de façon concomitante un traitement immunosuppresseur autre que MTX, 6-MP, AZA, 5-ASA et corticostéroïdes Sécurité à long terme chez les patients psoriasiques âgés de 6 ans et plus Impact à long terme sur la croissance et le développement des patients psoriasiques âgés de 6 ans et plus Sécurité à long terme chez les patients adultes ayant une maladie de Crohn active modérée à sévère Sécurité à long terme chez les patients adultes ayant une rectocolite hémorragique active modérée à sévère

8.5.3 Données issues des PSUR

Depuis le dernier dépôt de dossier dans l'extension d'indication de STELARA (ustekinumab) dans la rectocolite hémorragique (RCH), un nouveau rapport de pharmacovigilance annuel (PBRER/PSUR), couvrant la période du 01/01/2019 au 31/12/2019, est disponible.

Lors du précédent PSUR couvrant la période du 01/01/2018 au 31/12/2018, des cas d'alvéolite allergique et de pneumonies à éosinophiles avaient été identifiés comme nouveaux effets indésirables et ajoutés au RCP (effets indésirables rares). Compte tenu de ces effets indésirables précédemment identifiés et de la plausibilité d'une relation entre l'ustekinumab et l'effet indésirable « pneumonie organisée », et compte tenu de la survenue de quelques cas au cours de la nouvelle période, la pneumonie organisée (non infectieuse) a été ajoutée au RCP comme effet indésirable très rare.

8.5.4 Données issues du RCP

« La sécurité de l'ustekinumab a été étudiée dans deux études de phase 3 portant sur des patients pédiatriques atteints de psoriasis en plaques modéré à sévère. La première étude portait sur 110 patients âgés de 12 à 17 ans traités sur une durée allant jusqu'à 60 semaines et la seconde étude portait sur 44 patients âgés de 6 à 11 ans traités sur une durée allant jusqu'à 56 semaines. **En général, les événements indésirables rapportés dans ces deux études avec des données de sécurité allant jusqu'à 1 an étaient similaires à ceux observés dans les précédentes études chez les patients adultes atteints de psoriasis en plaques.**

08.6 Résumé & discussion

► Efficacité

L'efficacité de l'ustekinumab dans l'extension d'indication au psoriasis en plaques de l'enfant à partir de l'âge de 6 ans, a été évaluée dans une étude de phase III non comparative. Cette étude a inclus 44 enfants âgés de 6 à 11 ans atteints de psoriasis en plaques modéré à sévère, associé ou non à un rhumatisme psoriasique, en échec des traitements topiques ou candidats aux photothérapies ou aux traitements systémiques. Les patients ont reçu une injection sous-cutanée d'ustekinumab à une dose déterminée en fonction du poids (poids < 60 kg : 0,75 mg/kg ; poids ≥ 60 kg et ≤ 100 kg : 45 mg ; poids > 100 kg : 90 mg) aux semaines 0 et 4 puis toutes les 12 semaines jusqu'à la semaine 40.

S'agissant d'une étude non comparative, ses résultats résumés ci-après sont purement descriptifs. Le pourcentage de répondeurs PGA de 0 (blanchi) ou 1 (presque blanchi) a été de 77,3 % (34/44) à la semaine 12 et de 75,6 % (31/44) à la semaine 52 (population ITT) et le pourcentage de répondeurs PGA 0 de 38,6 % (17/44) à la semaine 12 et de 56,1 % (23/44) à la semaine 52.

Le pourcentage de répondeurs PASI 75 a été de 84,1 % (37/44) à la semaine 12 et de 87,8 % (36/44) à la semaine 52.

Le pourcentage de répondeurs PASI 90 a été de 63,6 % (28/44) à la semaine 12 et de 70,7 % (29/44) à la semaine 52.

Le pourcentage de répondeurs PASI 100 a été de 34,1 % (15/44) à la semaine 12 et de 53,7 % (22/44) à la semaine 52.

La qualité de vie a été évaluée à l'aide du score CDLQI, échelle de qualité de vie spécifique à l'enfant et adaptée du score DLQI développé pour l'adulte. Ce score est coté de 0 à 30 points.

A l'inclusion, le score CDLQI moyen était de 8,1 (± 5,69). La variation moyenne du score CDLQI aux semaines 12 et 52 par rapport à l'inclusion a été respectivement de -6,3 (± 6,43) et de -6,4 (± 6,10). Dans l'étude CADMUS JUNIOR, les concentrations sériques résiduelles médianes d'ustekinumab chez les enfants traités à une dose déterminée en fonction du poids ont été similaires à celles observées dans la population adolescente (étude CADMUS) traitée pendant 52 semaines selon le même schéma posologique (toutes les 8 semaines).

► Tolérance

Le profil de tolérance chez l'enfant avec un recul de 52 semaines est similaire à celui observé chez l'adulte. Aucun décès n'a été rapporté au cours de l'étude, aucun cas de tuberculose, d'infection opportuniste, de tumeur ou d'événement cardiovasculaire majeur. On ne dispose pas de données à plus long terme. Des données de tolérance à long terme sont attendues chez l'enfant âgé de 6 ans et plus afin notamment d'évaluer l'impact de l'ustekinumab sur la croissance et le développement.

► Discussion

L'évaluation de l'ustekinumab dans le psoriasis en plaques modéré à sévère de l'enfant (6-11 ans) entre dans le cadre d'un plan d'investigation pédiatrique, en complément du plan de d'investigation clinique chez l'adulte. Ainsi, l'étude CADMUS JUNIOR, non comparative compte tenu de la difficulté à recruter des patients dans cette tranche d'âge, fait suite aux études réalisées avec une méthodologie robuste (études comparatives, randomisées et en double aveugle) chez l'adolescent (étude CADMUS versus placebo), et chez l'adulte (études PHOENIX I et II versus placebo et étude ACCEPT versus etanercept). Les résultats descriptifs observés chez l'enfant ont été du même ordre que ceux observés chez l'adulte et l'adolescent et ont été confortés par des profils pharmacocinétiques similaires chez l'enfant et l'adolescent. On relève l'absence de données versus les etanercept et adalimumab et de données de qualité de vie robustes compte tenu de la méthodologie non comparative de l'étude.

Il convient de noter que, comme chez l'adulte et l'adolescent, bien que l'étude CADMUS JUNIOR ait inclus des patients en échec des traitements topiques ou candidats aux traitements systémiques ou aux photothérapies, l'AMM a été restreinte aux enfants en échec des autres traitements systémiques ou des photothérapies.

Le profil de tolérance à court terme (recul de 52 semaines) a été comparable à celui établi chez l'adolescent et l'adulte, toutefois, des données complémentaires à long terme sont nécessaires pour confirmer ce profil de tolérance dans le cadre d'une utilisation chronique à long terme.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, bien que limitées chez l'enfant, et sur la base des données de pharmacocinétique et de l'expérience de son utilisation chez l'adulte et l'adolescent, il est attendu chez l'enfant traité pour un psoriasis en plaques un impact comparable à celui de STELARA (ustekinumab) chez l'adolescent sur la morbi-mortalité et sur la qualité de vie. Il n'est pas attendu d'impact sur l'organisation des soins.

En conséquence, STELARA (ustekinumab) apporte une réponse partielle au besoin médical identifié dans le traitement du psoriasis en plaques de l'enfant.

08.7 Programme d'études

Un plan de développement clinique de phase III est à l'étude dans 2 nouvelles indications pédiatriques :

- Maladie de Crohn modérée à sévère en pédiatrie
- Rectocolite Hémorragique modérée à sévère en pédiatrie

Les études actuellement programmées dans des indications autres que le psoriasis en plaques sont les suivantes :

	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
UNISTAR		
Maladie de Crohn modérée à sévère en pédiatrie	Etude de phase I de pharmacocinétique chez 40 patients âgés de 2 à <18 ans. L'étude est en cours de suivi.	2024
SEAVUE		
Maladie de Crohn modérée à sévère	Etude de phase IIIb, versus adalimumab, randomisée, en double-aveugle, multicentrique, visant à comparer l'efficacité et la tolérance de l'ustekinumab à celles de l'adalimumab chez des patients atteints d'une maladie de Crohn active modérée à sévère, naïfs de traitement biologique. Le recrutement de l'étude est en cours.	2021

STARDUST		
Maladie de Crohn modérée	Etude de phase III randomisée, internationale, multicentrique, visant à comparer deux 2 stratégies thérapeutiques, « traitement ciblé » versus « soin de routine » chez des patients ayant une maladie de Crohn traités par ustekinumab. Le recrutement de l'étude est terminé.	2020
POWER		
Maladie de Crohn modérée à sévère	Etude de phase IIIb, randomisée, en double aveugle, internationale, multicentrique, visant à évaluer la tolérance et l'efficacité d'une réinduction par voie intraveineuse d'ustekinumab chez des patients atteints d'une maladie de Crohn active modérée à sévère. Le recrutement est en cours.	2022
TENOR		
Manifestations extra-intestinales associées à la Maladie de Crohn	Etude de phase IV, nationale, non-interventionnelle, multicentrique, évaluent l'efficacité de l'ustekinumab chez des patients ayant une maladie de Crohn avec manifestations extra-intestinales ou maladies inflammatoires à médiation immunitaire en vie réelle. Le recrutement est en cours.	2022

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Dans la population pédiatrique, le traitement fait appel aux traitements locaux (dermocorticoïdes et analogues de la vitamine D3) et, dans les formes modérées à sévères résistantes aux traitements locaux, aux traitements systémiques (rétinoïdes, ciclosporine, méthotrexate) et à la photothérapie. En cas d'échec à ces traitements de seconde intention, les anti-TNF α (etanercept et adalimumab) ou l'ustekinumab sont utilisés.

L'etanercept (ENBREL) a l'AMM dans le psoriasis en plaques chez l'enfant à partir de 6 ans et l'adalimumab (HUMIRA) à partir de 4 ans. Jusqu'à présent, l'ustekinumab (STELARA) avait une AMM uniquement chez l'adolescent à partir de 12 ans.

Ces traitements n'entraînent pas la guérison définitive de l'affection, mais permettent d'obtenir la disparition transitoire, plus ou moins complète des lésions et la stratégie thérapeutique est « rotationnelle » notamment en raison des phénomènes d'échappement.

Le traitement chez l'enfant est peu différent de celui de l'adulte, mais les traitements validés chez l'enfant sont moins nombreux. Ainsi, seul le calcitriol a une AMM chez l'enfant parmi les analogues de la vitamine D3 et le méthotrexate a une AMM uniquement chez l'adulte.

Par ailleurs, la toxicité de ces traitements limite leur utilisation dans le temps et la photothérapie est déconseillée chez l'enfant.

Comme chez l'adulte, la Commission recommande l'utilisation des traitements biologiques en traitement systémique de seconde intention dans le traitement du psoriasis en plaques pédiatrique 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.

Place de STELARA (ustekinumab) dans la stratégie thérapeutique :

Chez l'enfant âgé de 6 à 11 ans, STELARA (ustekinumab) est un traitement systémique de seconde intention 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.

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

010.1 Service Médical Rendu

- ▶ Le psoriasis est une dermatose inflammatoire chronique, le plus souvent bénigne qui peut, dans ses modérées à sévères, avoir un retentissement important sur la qualité de vie.
- ▶ Les spécialités STELARA 45 mg et 90 mg (ustekinumab) ont un effet symptomatique suspensif.
- ▶ Compte tenu des données cliniques limitées chez l'enfant, reposant essentiellement sur des données descriptives d'efficacité, de tolérance et de pharmacocinétiques, mais confortées par les données cliniques et pharmacocinétiques chez l'adulte et l'adolescent, le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▶ Chez l'enfant âgé de 6 à 11 ans, ces spécialités sont des traitements systémiques de seconde intention 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.
- ▶ Les alternatives thérapeutiques sont peu nombreuses chez l'enfant (etanercept et adalimumab).

Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie et l'altération importante de la qualité de vie,
- de sa faible prévalence chez l'enfant,
- du besoin médical partiellement couvert dans cette population en cas d'échec des traitements systémiques non biologiques et des photothérapies,
- de l'absence d'impact démontré sur l'organisation des soins,
- de l'absence de données robustes sur la qualité de vie,
- de la réponse partielle au besoin au regard des données cliniques limitées chez l'enfant reposant sur des données descriptives d'efficacité, de tolérance et de pharmacocinétiques, mais confortées par les données cliniques et pharmacocinétiques chez l'adulte et l'adolescent,

STELARA n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par les spécialités :

- STELARA 45 mg (ustekinumab), solution injectable et solution injectable en seringue préremplie et
- STELARA 90 mg (ustekinumab), solution injectable en seringue préremplie,

est **important** uniquement dans le traitement du psoriasis en plaques chronique sévère de l'enfant âgé de 6 à 11 ans, 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.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités uniquement dans le traitement du psoriasis en plaques chronique sévère de l'enfant âgé de 6 à 11 ans, 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. et aux posologies de l'AMM.

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

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- des données cliniques limitées chez l'enfant reposant essentiellement sur les résultats d'une étude non comparative ayant inclus 44 enfants âgés de 6 à 11 ans et des données de pharmacocinétique issues de cette étude, mais confortées par les données précédemment obtenues chez l'adulte et l'adolescent,
- de l'absence de comparaison aux alternatives disponibles, HUMIRA (adalimumab) et ENBREL (etanercept),
- du profil de tolérance à court terme (recul d'un an) globalement similaire à celui observé chez l'adulte et l'adolescent mais avec des incertitudes sur la tolérance à long terme,

les spécialités :

- STELARA 45 mg (ustekinumab), solution injectable et solution injectable en seringue préremplie et
- STELARA 90 mg (ustekinumab), solution injectable en seringue préremplie,

n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (**ASMR V**) dans la prise en charge du psoriasis en plaques chronique sévère de l'enfant âgé de 6 à 11 ans.

010.3 Population cible

La population cible de STELARA (ustekinumab) correspondant à l'extension d'indication est définie par les patients âgés de 6 à 11 ans atteints de 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.

Les études européennes les plus récentes menées en Angleterre, en Allemagne et en Italie estiment la prévalence du psoriasis chez l'enfant entre 0,22 % et 0,7 % avant l'âge de 18 ans^{6,7,8,9,10}. La prévalence du psoriasis chez l'enfant augmente avec l'âge (0,1 % à l'âge de 1 an et 0,8 % à l'âge de 18 ans)¹².

A partir de ces données, il peut être estimé que la prévalence du psoriasis chez les 6 à 11 ans inclus est de l'ordre de 0,35 %¹² soit une population de 17 395 enfants en France (données INSEE 2020 6-11 ans : 4,97 millions).

Le psoriasis en plaques concernerait 55 à 70 %^{11, 12, 13, 14} des cas de psoriasis, soit 9 570 à 12 180 enfants de 6-11 ans atteints de psoriasis en plaques.

Les données épidémiologiques ne permettent pas d'estimer chez l'enfant la prévalence du psoriasis en plaques sévère défini par un échec aux traitements systémiques non biologiques ou de la photothérapie et une forme étendue et/ou un retentissement psychosocial important.

⁶ Augustin M, et al. Epidemiology and Comorbidity in Children with Psoriasis and Atopic Eczema. *Dermatology* 2015;231:35-40.

⁷ Cantarutti A, et al. Epidemiology of Frequently Occurring Skin Diseases in Italian Children from 2006 to 2012: A Retrospective, Population-Based Study. *Pediatric Dermatology*. 2015;32:668-78.

⁸ Gelfand JM, et al. Prevalence and treatment of psoriasis in the United Kingdom: a population-based study. *Archives of Dermatology* 2005;141:1537-41.

⁹ Augustin M, et al. Epidemiology and comorbidity of psoriasis in children. *British Journal of Dermatology* 2010;162:633-636.

¹⁰ Matusiewicz D, et al. Childhood psoriasis-an analysis of German health insurance data. *Pediatric Dermatology* 2014;31:8-13.

¹¹ Seyhan M. Psoriasis in childhood and adolescence: evaluation of demographic and clinical features. *Pediatrics International* 2006;48:526-30

¹² Kumar B. Epidemiology of childhood psoriasis: a study of 419 patients from northern India. *Internat J Dermatol* 2004;43:654-58

¹³ Fan X. Childhood psoriasis: a study of 277 patients from India. *JEAVD* 2007;21:762-65

¹⁴ Boudaya S. Le psoriasis de l'enfant : étude épidémiologique de 196 observations. *Nouvel. Dermatol* 2004;23:13-6

Cependant, il peut être admis d'une part, que les formes sévères sont minoritaires, de l'ordre de 5 % (20 % de formes modérées et sévères selon des données de la littérature^{15, 16}, et 2,3 % des patients sous traitements systémiques dans l'étude épidémiologique anglaise) soit 478 à 610 enfants de 6-11 ans.

D'autre part, selon l'avis de l'expert chez l'adolescent (avis du 22 juin 2016), et compte tenu des estimations précédentes chez l'adulte, la population des patients en échec des traitements systémiques non biologiques et de la photothérapie représenterait 50 à 60 % des enfants ayant une forme sévère.

Par ailleurs, dans une enquête réalisée chez plus de 40 000 patients atteints de psoriasis (88 % de psoriasis en plaques) membres du « National Psoriasis Foundation », dont 1 % de moins de 18 ans¹⁷, environ 50 % des patients étaient peu ou pas satisfaits de leur traitement, ce pourcentage pouvant s'élever à près de 80 % de patients non satisfaits de leur traitement chez les patients ayant une forme sévère.

En appliquant une fourchette de 50-80 % de patients non satisfaits de leur traitement à la population des enfants de 6-11 ans ayant un psoriasis en plaques sévère, il peut être estimé que la population cible de STELARA (ustekinumab), serait d'environ 240 à 490 patients.

011 AUTRES 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

La Commission recommande le statut de médicament d'exception dans l'extension d'indication.

► Demandes de données

La Commission souhaite être destinataire des résultats de la phase de prolongation à long terme (4 ans) de l'étude CADMUS JUNIOR. Elle jugera de l'opportunité de réévaluer STELARA (ustekinumab) chez l'enfant atteint de psoriasis en plaques sur la base de ces données.

► Autre recommandation

Compte tenu du risque de réactions d'hypersensibilité avec l'ustekinumab administré par voie sous-cutanée (voir paragraphe 4.4 du RCP) mais aussi avec les autres traitements 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.

¹⁵ Choi J et al. Quality of life issues in psoriasis. J Am Acad Dermatol 2003;49:S57-61

¹⁶ Krueger G et al. The impact of psoriasis on quality of life: results of a 1998 National Psoriasis Foundation patient-membership survey. Arch Dermatol 2001;137:280-4

Calendrier d'évaluation	Date d'examen et d'adoption : 8 juillet 2020 Date d'examen des observations du laboratoire : 9 septembre 2020
Parties prenantes / expertise externe	Oui (contribution de l'association France Psoriasis)
Présentations concernées	<u>STELARA 45 mg, solution injectable</u> Boîte de 1 flacon (CIP : 34009 392 586 2 1) <u>STELARA 45 mg, solution injectable en seringue préremplie</u> Boîte de 1 seringue préremplie (CIP : 34009 374 848 9 3) <u>STELARA 90 mg, solution injectable en seringue préremplie</u> Boîte de 1 seringue préremplie (CIP : 34009 374 849 5 4)
Demandeur	JANSSEN-CILAG
Listes concernées	Sécurité sociale et Collectivités
AMM	<u>Date initiale (centralisée) : 16/01/2009</u> STELARA 45 mg, solution injectable (psoriasis en plaques) <u>Date des rectificatifs et teneur :</u> 11/03/2010 : STELARA 45 mg et 90 mg, solution injectable en seringue préremplie (psoriasis en plaques) 19/09/2013 : extension d'indication dans le rhumatisme psoriasique 22/06/2015 : extension d'indication dans le psoriasis en plaques chez l'adolescent à partir de 12 ans. 11/11/2016 : extension d'indication dans la maladie de Crohn, 03/09/2019 : extension d'indication dans la rectocolite hémorragique. 20/01/2020 : extension d'indication dans le psoriasis en plaques de l'enfant (6-11 ans)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	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
Code ATC	L04AC05