



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

5 MAI 2021

ustekinumab
STELARA 45 mg et 90 mg

Réévaluation

► L'essentiel

Réévaluation dans l'indication du psoriasis en plaques de l'adulte :

Maintien d'un avis favorable au remboursement dans l'ensemble de l'indication de l'AMM.

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

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

Dans les formes les plus sévères, on aura recours aux traitements systémiques : le méthotrexate (traitement de référence), la ciclosporine en alternative au méthotrexate, les rétinoïdes (acitrétine) dans certaines formes cliniques ou en association à la photothérapie.

En cas d'échec ou d'intolérance à ces traitements systémiques de première ligne, les traitements systémiques biologiques sont recommandés : anti-TNF α (adalimumab, etanercept, infliximab, certolizumab pegol), anti-interleukines anti-IL12 et 23 (ustekinumab), anti-IL17 (secukinumab, ixekizumab), anti-récepteur de l'IL17 (brodalumab) et anti-IL23 (rizankizumab, guselkumab, tildrakizumab). Selon la Société française de dermatologie (2019), l'adalimumab (anti-TNF α) et l'ustekinumab (anti-IL12 et 23) sont les traitements systémiques biologiques de première intention. La place de l'aprémilast (inhibiteur de phosphodiesterase 4) reste mal définie avec des résultats très inférieurs à ceux des traitements biologiques.

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).

Jusqu'à présent, la Commission recommandait que les anti-TNF α et les inhibiteurs d'interleukines soient réservés aux formes chroniques sévères de psoriasis en plaques 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.

Place du médicament

Compte tenu :

- des résultats de l'étude observationnelle PSOBIOTEQ, avec un recul de 3 ans, montrant l'instauration en pratique clinique des spécialités ENBREL (etanercept), REMICADE (infiximab), HUMIRA (adalimumab) ou STELARA (ustekinumab) :

- chez des patients conformes à l'indication AMM de ces médicaments à savoir :
 - o ayant majoritairement une forme modérée à sévère de psoriasis en plaques selon le score PGA et le score PASI, associée à,
 - o des lésions étendues et un retentissement sur la qualité de vie modéré à important pour une forte proportion de patients,
 - o en échec des traitements systémiques conventionnels (méthotrexate, ciclosporine) ou de la photothérapie pour une grande majorité des patients,

- sans remise en question du profil de tolérance connu pour ces médicaments notamment sans mise en évidence d'une augmentation du risque de tumeurs et d'infections graves après 3 ans de suivi,

- des données de pharmacovigilance mettant en évidence un profil de tolérance globalement inchangé,

la Commission considère désormais que STELARA (ustekinumab), comme ENBREL (etanercept), REMICADE (etanercept) et HUMIRA (adalimumab), est un traitement systémique de 2^{ème} ligne dans les formes modérées à sévères du psoriasis en plaques de l'adulte en cas d'échec (efficacité insuffisante, contre-indication ou intolérance) à une 1^{ère} ligne de traitement systémique non biologique (méthotrexate, ciclosporine ou acitrétine) et éventuellement à la photothérapie. La Commission rappelle que le méthotrexate reste le traitement non biologique de fond de référence, conformément aux recommandations de la Société française de dermatologie (2019).

La décision de mise sous traitement doit tenir compte de l'histoire de la maladie, des caractéristiques du patient, des antécédents de traitement et de la sévérité de la maladie, celle-ci étant appréciée au regard de l'aspect des lésions mais aussi au regard de leur étendue, de l'impact de la maladie sur la qualité de vie et de l'importance de son retentissement psychosocial.

► Recommandation particulière

Compte tenu du risque de réactions d'hypersensibilité avec l'ustekinumab (voir paragraphe 4.4 du RCP), la Commission de la Transparence conseille, comme pour les autres médicaments biologiques, que la 1^{ère} injection sous-cutanée soit réalisée dans une structure de soins adaptée.

Motif de l'examen	Résultats d'étude post-inscription Réévaluation
Indication concernée	<p><u>Indication de l'AMM</u> :</p> <p>Traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère de l'adulte en cas d'échec, ou de contre-indication, ou d'intolérance aux autres traitements systémiques y compris la ciclosporine, le méthotrexate ou la puvathérapie.</p> <p><u>Périmètre de remboursement actuel</u> :</p> <p>Traitement des adultes ayant un psoriasis en plaques chronique sévère, défini par :</p> <ul style="list-style-type: none"> - un échec (c'est-à-dire patients non répondeurs, avec une contre-indication ou intolérants) à au moins deux traitements parmi les traitements systémiques non biologiques et la photothérapie et ; - une surface corporelle atteinte étendue et/ou un retentissement psychosocial important.
SMR	IMPORTANT dans l'indication de l'AMM.
ISP	Les spécialités STELARA 45 mg et 90 mg (ustekinumab) ne sont pas susceptibles d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>Traitement systémique de 2^{ème} ligne dans les formes modérées à sévères du psoriasis en plaques de l'adulte en cas d'échec (efficacité insuffisante, contre-indication ou intolérance) à une 1^{ère} ligne de traitement systémique non biologique (méthotrexate, ciclosporine ou acitrétine) et éventuellement à la photothérapie. La Commission rappelle que le méthotrexate reste le traitement non biologique de fond de référence, conformément aux recommandations de la Société française de dermatologie (2019).</p> <p>La décision de mise sous traitement doit tenir compte de l'histoire de la maladie, des caractéristiques du patient, des antécédents de traitement et de la sévérité de la maladie, celle-ci étant appréciée au regard de l'aspect des lésions mais aussi au regard de leur étendue, de l'impact de la maladie sur la qualité de vie et de l'importance de son retentissement psychosocial.</p>
Population cible	77 350 patients
Recommandations particulières	<p>► Modalités d'administration</p> <p>Compte tenu du risque de réactions d'hypersensibilité avec l'ustekinumab (voir paragraphe 4.4 du RCP), la Commission de la Transparence conseille, comme pour les autres médicaments biologiques, que la 1^{ère} injection sous-cutanée soit réalisée dans une structure de soins adaptée.</p> <p>► Prise en charge</p> <p>La Commission recommande le maintien du statut de médicament d'exception.</p> <p>► Demande de la Commission</p> <p>Considérant ses conclusions sur la réévaluation dans le psoriasis en plaques des spécialités ENBREL (etanercept), REMICADE (infliximab), HUMIRA (adalimumab) et STELARA (ustekinumab) élargissant le périmètre de remboursement de ces spécialités à l'indication de l'AMM, la Commission de la Transparence a décidé de procéder, conformément à l'article R163-21 du code de la sécurité sociale, à la réévaluation :</p> <ul style="list-style-type: none"> - des autres traitements systémiques biologiques chez l'adulte, - des traitements systémiques biologiques chez l'enfant et l'adolescent, <p>sur la base des nouvelles données d'efficacité et de tolérance disponibles ainsi que des données d'utilisation pouvant comporter le cas échéant des résultats intermédiaires de l'étude PIOBIOTEQ 2.</p>

01 CONTEXTE – PERIMETRE DE LA REEVALUATION

Les médicaments biologiques, parmi lesquels les anti-TNF etanercept (ENBREL), infliximab (REMICADE) et adalimumab (HUMIRA) et l'anti-interleukine anti-IL12/23 ustekinumab (STELARA) ont obtenu une AMM, avec un libellé similaire, dans le psoriasis en plaques de l'adulte modéré à sévère en cas d'échec, ou de contre-indication, ou d'intolérance aux autres traitements systémiques y compris la ciclosporine, le méthotrexate ou la photothérapie.

Lors de l'examen des demandes d'inscription sur les listes des médicaments remboursables et/ou des médicaments agréés à l'usage des Collectivités des spécialités :

- ENBREL 25 mg et 50 mg (etanercept)
- HUMIRA 20 mg, 40 mg et 80 mg (adalimumab)
- REMICADE 100 mg (infliximab)
- STELARA 45 mg et 90 mg (ustekinumab),

dans l'indication du psoriasis en plaques, la Commission de la Transparence avait donné un avis favorable à l'inscription de ces spécialités, avec un service médical rendu important, dans une population restreinte par rapport à celle de l'AMM, ciblant les formes de psoriasis en plaques les plus sévères définies pour :

- ENBREL (etanercept), HUMIRA (adalimumab) et STELARA (ustekinumab) par :
psoriasis en plaques de l'adulte chronique sévère, défini par :
 - un échec (c'est-à-dire patients non répondeurs, avec une contre-indication ou intolérants) à au moins deux traitements parmi les traitements systémiques non biologiques et la photothérapie et ;
 - une surface corporelle atteinte étendue et/ou un retentissement psychosocial important.
- REMICADE (infliximab) par :
les patients ayant un psoriasis en plaques grave chronique, en échec (non répondeurs, avec une contre-indication ou intolérants) à au moins 2 traitements systémiques parmi la photothérapie, le méthotrexate et la ciclosporine.

Le SMR a été considéré comme insuffisant dans les autres situations cliniques.

L'avis favorable de la Commission était assorti d'une demande de « mise en place d'une cohorte représentative de patients traités en France afin de préciser :

- le profil exact des populations auxquelles sera prescrit le traitement : histoire de la maladie, traitements antérieurs, motivations et objectifs des prescriptions, éléments pratiques pris en considération pour définir (1) un psoriasis grave (2) l'échec thérapeutique en situation observationnelle.
- l'évaluation temporelle du bénéfice : un suivi de la cohorte au moins cinq ans doit permettre de mieux appréhender le parcours du patient et l'intérêt des traitements dans la « vraie vie » sur les quatre éléments suivants :
 - le maintien du bénéfice après plusieurs cures et la survenue d'un effet rebond
 - la stratégie thérapeutique
 - la toxicité à long terme (notamment carcinologique, y compris cutanée, et les risques infectieux)
 - l'évolution de la qualité de vie perçue par le sujet au moyen d'indicateurs multidimensionnels (les conséquences du traitement pouvant affecter différemment les domaines de la qualité de vie des patients ce que ne pourrait traduire un index synthétique).

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

La Commission avait souhaité que cette étude soit réalisée conjointement pour ENBREL (etanercept), REMICADE (infliximab), HUMIRA (adalimumab), trois anti-TNF α , et STELARA

(ustekinumab), premier médicament biologique anti-interleukine (anti-IL12/23) ayant une AMM dans le psoriasis en plaques, selon une méthodologie et un protocole similaire.

Afin de répondre à la demande de la Commission, la cohorte PSOBIOTEQ a été mise en place avec l'inclusion de patients traités par ENBREL (etanercept), REMICADE (infliximab), HUMIRA (adalimumab) ou STELARA (ustekinumab).

La cohorte PSOBIOTEQ a résulté du rapprochement de deux études ayant des objectifs différents mais portant sur une population en grande partie similaire :

- L'étude PsoTeq (Psoriasis Tolérance Efficacité et Qualité de Vie), qui répondait à la demande de la Commission de Transparence dans le cadre de la mise à disposition des biomédicaments dans la prise en charge du psoriasis.
- L'étude Psobio, portée par des dermatologues et épidémiologistes académiques, soutenue par l'ANSM, qui a pour objectif général l'évaluation de la tolérance et de l'efficacité des biomédicaments utilisés « en vraie vie » dans le traitement du psoriasis. Chaque étude a ses propres critères d'évaluation et l'ensemble des données de la cohorte est recueilli dans une base de données commune.

L'Assistance publique-Hôpitaux de Paris (APHP) est gestionnaire de l'étude PSOBIOTEQ. Le Centre de Pharmaco-épidémiologie de l'AP-HP (Cephepi) a été mandaté par les initiateurs de la cohorte, afin d'en assurer la coordination et la gestion, la collecte des données (pour les centres ayant choisi un technicien d'étude clinique se déplaçant dans les centres), le contrôle qualité sur site, les analyses statistiques et la rédaction des rapports d'étude.

Le présent examen concerne les résultats intermédiaires de l'étude PSOBIOTEQ après 3 ans de suivi sur les 5 ans de suivi que compte l'étude.

Parallèlement à cette demande d'étude observationnelle, en application de l'article R.163-21 du code de la sécurité sociale, la Commission de la Transparence a souhaité réévaluer ces médicaments au regard des nouvelles données d'efficacité et de tolérance disponibles depuis le précédent examen de ces médicaments par la Commission (courriers aux laboratoires en date du 10 décembre 2020).

02 INDICATIONS

« Psoriasis en plaques de 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) (voir rubrique Propriétés pharmacodynamiques).

Psoriasis en plaques de l'adolescent à partir de 12 ans

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

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 Propriétés pharmacodynamiques).

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 par un agent biologique, ou qui présentent une contre-indication médicale à ces traitements (voir rubrique Propriétés pharmacodynamiques). »

03 POSOLOGIE

« STELARA est destiné à une utilisation sous la responsabilité et la surveillance de médecins qualifiés en matière de diagnostic et de traitement des affections pour lesquelles STELARA est indiqué.

Posologie

Psoriasis en plaques

La posologie recommandée de STELARA est d'une dose initiale de 45 mg administrée en sous-cutanée, suivie d'une dose de 45 mg 4 semaines plus tard, puis ensuite toutes les 12 semaines.

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

Patients de poids > 100 kg

Pour les patients ayant un poids > 100 kg la dose initiale est de 90 mg, administrée en sous-cutanée, suivie d'une dose de 90 mg 4 semaines plus tard, puis ensuite toutes les 12 semaines. Chez ces patients, l'efficacité de la dose de 45 mg a également été démontrée. Cependant, la dose de 90 mg a montré une meilleure efficacité (voir rubrique 5.1 du RCP, Tableau 4). »

04 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant le rapport d'évaluation intitulé « Réévaluation des médicaments biologiques du psoriasis en plaques de l'adulte inclus dans l'étude PSOBIOTEQ 1 - Résultats intermédiaires à 3 ans de l'étude PSOBIOTEQ 1 »¹ du 5 mai 2021 et après débat et vote, la Commission estime :

04.1 Service Médical Rendu

- ▶ Le psoriasis est une dermatose inflammatoire chronique, le plus souvent bénigne qui peut, dans ses formes modérées à sévères, avoir un retentissement important sur la qualité de vie.
- ▶ Les spécialités STELARA 45 mg et 90 mg (ustekinumab) ont un effet symptomatique suspensif.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▶ Ces spécialités sont des traitements systémiques de 2^{ème} ligne dans les formes modérées à sévères du psoriasis en plaques de l'adulte en cas d'échec (efficacité insuffisante, contre-indication ou intolérance) à une 1^{ère} ligne de traitement systémique non biologique (méthotrexate, ciclosporine ou acitrétine) et éventuellement à la photothérapie.

¹ Voir le document joint en Annexe.

► Il existe de nombreuses alternatives thérapeutiques.

Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de l'atteinte sévère des patients dans les formes chroniques du psoriasis résistantes aux traitements systémiques non biologiques ou la photothérapie, associées à une altération importante de la qualité de vie,
- de la prévalence des formes modérés à sévères de psoriasis,
- du besoin médical incomplètement couvert du fait des échecs aux traitements disponibles et des phénomènes d'échappement,
- de la réponse partielle au besoin identifié en raison de l'impact en termes de morbidité démontré versus l'etanercept mais plus faible que celui des autres médicaments anti-interleukines plus récents,
- de l'absence de données robustes en termes de qualité de vie,
- de l'absence de démonstration d'un impact en termes d'organisation des soins et/ou de vie du patient,

les spécialités STELARA 45 mg et 90 mg (ustekinumab), ne sont pas susceptibles 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, solution injectable et solution injectable en seringue préremplie et STELARA 90 mg, solution injectable en seringue préremplie (ustekinumab), devient important dans l'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication et aux posologies de l'AMM.

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

04.2 Population cible

La population cible de STELARA (ustekinumab) dans le psoriasis en plaques de l'adulte est représentée par les patients atteints de psoriasis en plaques modéré à sévère, qui n'ont pas répondu, ou qui présente une contre-indication, ou qui sont intolérants aux traitements systémiques non biologiques dont la ciclosporine, le méthotrexate et éventuellement la photothérapie.

Elle peut être estimée à environ 77 350 patients (voir le détail de l'estimation dans le rapport d'évaluation en Annexe).

05 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► **Conditionnements**

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

► **Demande particulière inhérente à la prise en charge**

La Commission recommande le maintien du statut de médicament d'exception.

► **Recommandation particulière**

Compte tenu du risque de réactions d'hypersensibilité avec l'ustekinumab (voir paragraphe 4.4 du RCP), la Commission de la Transparence conseille, comme pour les autres médicaments biologiques, que la 1^{ère} injection sous-cutanée soit réalisée dans une structure de soins adaptée.

► Demande de la Commission

Considérant ses conclusions sur la réévaluation dans le psoriasis en plaques des spécialités ENBREL (etanercept), REMICADE (infliximab), HUMIRA (adalimumab) et STELARA (ustekinumab) élargissant le périmètre de remboursement de ces spécialités à l'indication de l'AMM, la Commission de la Transparence a décidé de procéder, conformément à l'article R163-21 du code de la sécurité sociale, à la réévaluation :

- des autres traitements systémiques biologiques chez l'adulte,
- des traitements systémiques biologiques chez l'enfant et l'adolescent,

sur la base des nouvelles données d'efficacité et de tolérance disponibles ainsi que des données d'utilisation pouvant comporter le cas échéant des résultats intermédiaires de l'étude PIOBIOTEQ 2.

06 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

Calendrier d'évaluation	Date d'examen : 7 avril 2021 Date d'adoption : 5 mai 2021
Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Non
Expertise externe	Oui
Présentations concernées	<u>STELARA 45 mg, solution injectable</u> 1 flacon de 0,5 ml (CIP : 34009 392 586 2 1) <u>STELARA 45 mg, solution injectable en seringue préremplie</u> 1 seringue préremplie de 0,5 ml (CIP : 34009 374 848 9 3) <u>STELARA 90 mg, solution injectable en seringue préremplie</u> 1 seringue préremplie de 1 ml (CIP : 34009 374 849 5 4)
Demandeur	JANSSEN-CILAG
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure centralisée) : STELARA 45 mg, solution injectable : 16 janvier 2009 STELARA 45 mg, solution injectable en seringue préremplie : 11 mars 2010 STELARA 90 mg, solution injectable en seringue préremplie : 11 mars 2010
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament à prescription initiale hospitalière. Prescription initiale hospitalière annuelle. Prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en dermatologie, en hépato/gastro-entérologie, en médecine interne et en rhumatologie. Médicament d'exception
Code ATC	L04AC05