

INDICATIONS AMM

- **Psoriasis en plaques modéré à sévère de 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). [Formes SC]

AMM européenne

■ 16/01/2009 (45mg fl); 11/03/2010 (45mg ser); 21/02/2014 (« ...ttt systémiques **OU** puvathérapie » ; AMM initiale « ET puvathérapie »)

Avis de la transparence

■ 13/05/2009 (45mg fl); 19/05/2010 ; 15/12/2010; 22/06/2011; 22/06/2016 (formes SC) ; 05/05/2021 (réévaluation ; SC)

Agrément aux collectivités

■ 11/03/2010 (45 mg fl SC); 24/09/2010 (45 mg ser SC); 05/04/2012 (90 mg ser SC)

Liste en sus

■ 07/05/2010 (45 mg fl SC); 06/01/2011 (45 mg ser SC); 05/04/2012 (90 mg ser SC)
→ **Radiation formes SC à compter 01/03/2021** (JO 22/01/2021)

Avis HAS / CT du 05/05/2021 :

-Réévaluation compte-tenu des résultats de l'étude observationnelle **PSOBIOTEQ** → **SMR important dans l'indication de l'AMM** (auparavant uniquement en cas de psoriasis en plaques chronique sévère si échec (réponse insuffisante, contre-indication ou intolérance) à au moins deux traitements parmi les traitements systémiques non biologiques et la photothérapie et si forme étendue et/ou un retentissement psychosocial important ; **SMR Insuffisant** chez les patients ne répondant pas à ces critères de mise sous traitement ; **ASMR IV (mineure)** en termes d'efficacité par rapport à ENBREL® chez les patients atteints de psoriasis en plaques chronique grave en échec à au moins 2 traitements systémiques parmi la photothérapie, le méthotrexate et la ciclosporine ; **STELARA® 90 mg n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu par rapport à STELARA® 45 mg.** cf avis HAS/CT du 22/06/2016).

-**Place dans la stratégie thérapeutique** : 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. Le méthotrexate reste le traitement non biologique de fond de référence, conformément aux recommandations de la Société française de dermatologie (2019). La stratégie actuelle de traitement est « rotationnelle » entre les différentes alternatives, le choix du traitement étant orienté par les caractéristiques du patient, de la pathologie et de la spécialité.

Pertinence scientifique :

► Etude observationnelle **PSOBIOTEQ** (cf **Rapport d'évaluation 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**)

► **La tolérance et l'efficacité de l'ustékinumab** ont été évaluée dans 2 études (PHOENIX 1 et 2, n=1996) randomisées en double-aveugle versus placebo chez des patients atteints de **psoriasis en plaques modéré à sévère**. L'ustékinumab 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.

- **Etude PHOENIX 1** : après 12 semaines, l'ustékinumab a été supérieur au placebo en termes de **% de patients ayant amélioré d'au moins 75% leur score PASI initial** (PASI 75): 67,1% avec ustékinumab 45 mg, 66,4% avec ustékinumab 90 mg vs 3,1% avec placebo (p<0,001). L'efficacité s'est **maintenue jusqu'à la semaine 152** avec un % de répondeurs PASI 75 de 64,1% (45 mg) et de 75,6% (90 mg). L'étude doit être poursuivie jusqu'à 264 semaines.

- **Etude PHOENIX 2** : après 12 semaines, l'ustékinumab a été > au placebo en termes de **% de patients répondeurs PASI 75** : 66,7% avec ustékinumab 45 mg, 75,7% avec 90 mg vs 3,7% avec le placebo (p<0,001). L'efficacité s'est maintenue à long terme jusqu'à la **semaine 100** avec un % de répondeurs PASI 75 de 75,9% (45 mg) et de 79,9% (90 mg). L'étude doit être poursuivie jusqu'à 239 semaines.

► **Etude randomisée en simple aveugle (ACCEPT, n=903)** : l'ustékinumab 45 ou 90 mg en 2 injections SC, à 0 puis 4 semaines, réitérée à la semaine 16 chez les non répondeurs, a été **comparé à l'éetanercept** 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'ustékinumab a été > à l'éetanercept** en termes de % de répondeurs PASI 75 : 67,5% avec ustékinumab 45 mg (p = 0,012), et 73,8% avec 90 mg vs 56,8% avec l'éetanercept (p < 0,001). De même, l'ustékinumab a été > à l'éetanercept sur le % de patients répondeurs au PGA (score de 0 ou 1) : 65,1% avec 45 mg, 70,6% avec 90 mg et 49,0% avec l'éetanercept (p<0,001). Après arrêt du traitement à la semaine 12, l'efficacité s'est maintenue jusqu'à la **semaine 24** (59,9% avec 45

mg, 71,6% avec 90 mg et 36,7% avec l'étanercept). 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 à 45 mg, 20,4 semaines dans le groupe à 90 mg et 12,5 semaines dans le groupe étanercept.

► **Profil de tolérance à long terme:** 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** sans cas de tuberculose active, ni d'infection opportuniste. Le % de patients **ayant développé des anticorps contre l'ustékinumab** est resté **d'environ 5%**. Dans l'étude PHOENIX 1, au cours des 3 années de traitement, 18 patients ont eu une **tumeur maligne**. Dans l'étude PHOENIX 2, au cours des 100 semaines de traitement, 25 patients ont eu 30 tumeurs malignes. 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.

► **EMA - Assessment report variation (extension d'AMM) (23/01/2014) :** Le **programme de pharmacovigilance post AMM**, ainsi que l'analyse des données de sécurité du **rapport PSOLAR** de patients psoriasiques recevant STELARA® ou autres biothérapies, suggèrent que le **profil de sécurité est comparable à celui observé avec les autres traitement biologique, ainsi qu'avec les traitement non biologique**. L'analyse des résultats sur le cancer cutané non mélanome (NMSC), montre que l'exposition à l'ustekinumab ne semble pas augmenter le risque de NMSC que les patients aient reçu de la puvathérapie ou pas, et suggèrent que le passage des patients à la puvathérapie avant initiation du traitement par ustékinumab peut augmenter leur risque de développer le NMSC → Rapport bénéfique /risque considéré favorable. **La nécessité pour les patients d'avoir suivi à la fois un traitement immunosuppresseur ET la puvathérapie, avant de débiter STELARA®, n'est plus requise.**

► **Revue Cochrane (Sbidian E et al, 2017) :** méta-analyse de 109 études/39 882 patients comparant l'efficacité (atteinte du PASI 90) et la sécurité de 19 traitements systémiques (conventionnels (n=4), « petites molécules » (n=3), anti-TNF alpha (n=4), anti-IL12/23 (n=1), anti-IL17 (n=3), anti-IL23 (n=2), autres « biologiques » (n=2)) dans le psoriasis en plaques modéré à sévère.

Concernant l'**efficacité**, les principales conclusions des auteurs sont :

- Traitements systémiques étudiés > placebo ;
- Traitements biologiques (anti-IL17, anti-IL12/23, anti-IL23 et anti-TNF alpha) > « petites molécules » (apremilast, tofacitinib, ponesimod [pas d'AMM en France]) et aux traitements systémiques conventionnels (acitrétine, ciclosporine, esters d'acide fumarique [pas d'AMM en France], méthotrexate) ;
- Traitements biologiques (ixekizumab, secukinumab, brodalumab [AMM européenne], guselkumab [AMM européenne], certolizumab et **ustekinumab**) sont les meilleurs choix pour atteindre le PASI 90 (comparativement au placebo) chez les patients atteints de psoriasis modéré à sévère (niveau de preuve modéré à élevé) ;
- Anti-IL17 (et le guselkumab, un anti-IL23) > anti-TNF alpha (infliximab, adalimumab, etanercept, hormis certolizumab) ;
- **Ustekinumab (anti-IL12/23) > etanercept ;**
- Pas de différence établie entre infliximab, adalimumab et etanercept ;
- Tofacitinib (« petite molécule ») > methotrexate (pas de différence entre les autres « petites molécules » et les traitements conventionnels) ;
- Traitements biologiques les plus efficaces (comparativement au placebo) pour blanchir les lésions (ordre décroissant d'efficacité) : ixekizumab > secukinumab > brodalumab > guselkumab > certolizumab > **ustekinumab**.

Concernant la **sécurité** : pas de différence significative observée entre les traitements évalués et le placebo en termes d'EI sévères. Le méthotrexate semble avoir le meilleur profil de sécurité (un niveau de preuve très faible à modéré). A noter : la majorité des études présentait un risque de biais (traitement d'induction versus traitement long cours, âge, sévérité de la maladie, données de sécurité limitées/sous-déclarées...).

CPMP Guideline, psoriasis, 2004 ; Guilhou JJ et al, 2002 ; HAS/FIT 2012 ; Leonardi CL et al, 2008 (étude PHOENIX 1) ; Papp KA et al, 2008 (étude PHOENIX 2) ; Griffiths CE et al, 2010 (étude ACCEPT) ; Kimball AB et al, 2012 ; Papp KA et al, 2013 (PHOENIX 1, 2, ACCEPT),

- **Psoriasis en plaques modéré à sévère de l'adolescent et de l'enfant ≥ 6 ans en cas de réponse insuffisante ou d'intolérance aux autres traitements systémiques ou aux photothérapies [Formes SC]**

AMM européenne	■ 22/06/2015 (≥ 12 ans) ; 20/01/2020 (6 à 11 ans)
Avis de la transparence	■ 22/06/2016 (≥ 12 ans) ; 09/09/2020 (6 à 11 ans) ; 15/03/2023 (réévaluation 6 à 11 ans et ≥ 12 ans)
Agrément aux collectivités	■ 12/07/2016 (≥ 12 ans) ; 05/02/2021 (6 à 11 ans)
Liste en sus	■ 05/05/2017 (≥ 12 ans) ; 12/02/2021 (6 à 11 ans) → Radiation formes SC à compter 01/03/2021 (JO 22/01/2021)

SMR important, ASMR V uniquement dans le traitement du psoriasis en plaques chronique **sévère**, en cas d'échec (réponse insuffisante, contre-indication ou intolérance) à au moins deux traitements parmi les traitements systémiques non biologiques **ET** la photothérapie **ET** si forme étendue **ET/OU** un retentissement psychosocial important.

Traitement de seconde intention. Il existe des alternatives thérapeutiques (comparateurs cliniquement pertinents : HUMIRA et ENBREL)

Pertinence scientifique :

► Etude **CADMUS (CNT01275PSO3006)** : L'efficacité a été étudiée chez **110 adolescents âgés de 12 à 17 ans** dans le cadre d'une étude multicentrique de **Phase 3**, randomisée, en double aveugle *versus* placebo. À la semaine 12, les patients traités par placebo ont changé de traitement pour recevoir l'ustékinumab. Le **critère principal** était la proportion de patients qui atteignaient un score **PGA** blanchi (0) ou minimal (1) à la semaine 12.

À la semaine 12, les sujets traités présentaient une **amélioration significativement supérieure** de leur psoriasis et de leur qualité de vie comparativement aux sujets groupe placebo. Les améliorations des scores PGA, PASI, CDLQI et PedsQL (Critères secondaires d'évaluation) se sont **maintenues jusqu'à la semaine 52**.

<https://clinicaltrials.gov/show/NCT01090427> Landells I et al, 2015 (CADMUS study)

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

► 2 études conduites chez l'**adulte** ont également été prises en compte : **C0743T08 et C0743T09**.

CHMP/Assessment report 21 May 2015 EMA/404738/2015 Procedure No. [EMEA/H/C/000958/II/0042](#)

► Etude **CADMUS Jr/PSO3013**, phase III, multicentrique, en ouvert, non contrôlée, chez 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 menées chez des patients adultes atteints de psoriasis en plaques.

Communication au 6^{ème} congrès du SPIN en 2019 : poster PO25

- **Rhumatisme psoriasique actif de l'adulte**, seul ou en association avec le méthotrexate lorsque la réponse à un précédent traitement de fond antirhumatismal non-biologique a été inadéquate [Formes SC].

AMM européenne	■ 19/09/2013
Avis de la transparence	■ 15/10/2014 ; 22/06/2016 (renouvellement)
Agrément aux collectivités	■ 27/10/2015
Liste en sus	■ NON

SMR modéré et ASMR V car rapport efficacité/effets indésirables moyen et

- démonstration sur la destruction articulaire chez les patients naïfs d'anti-TNF α sur un **critère de jugement secondaire**,
- **absence de démonstration** de son efficacité sur la destruction articulaire en cas d'échec d'un ou plusieurs anti-TNF α ,
- existence d'alternatives ayant démontré une efficacité sur la destruction articulaire
- **absence de données comparatives** permettant de situer le Stelara® dans la stratégie thérapeutique par rapport aux anti-TNF α ,

Place dans la stratégie thérapeutique : en l'absence de données comparant Stelara® aux anti-TNF α et de démonstration de son efficacité sur la destruction articulaire en cas d'échec d'un ou plusieurs anti-TNF α , sa place par rapport aux anti-TNF α dans la prise en charge du rhumatisme psoriasique **ne peut être précisée**.

Il a été montré que l'ustékinumab améliore les **signes et symptômes, la fonction physique et la qualité de vie et réduit le taux de progression des atteintes articulaires périphériques des adultes** atteints de rhumatisme psoriasique actif.

Pertinence scientifique : la tolérance et l'efficacité ont été évaluées dans **deux études cliniques** randomisées, en double aveugle *versus* placebo, chez 927 patients présentant un rhumatisme psoriasique actif (≥ 5 articulations gonflées et ≥ 5 articulations douloureuses) malgré un traitement par des AINS ou par un traitement de fond antirhumatismal (DMARD). Dans l'**Étude Rhumatisme Psoriasique 1 (PSUMMIT 1)** (n=615) et l'**Étude Rhumatisme Psoriasique 2**

(PSUMMIT 2) (n=312), respectivement 80% et 86% des patients ont été précédemment traités par des DMARDs. Dans l'Étude 1, un précédent traitement par des médicaments anti-TNF- α n'était pas autorisé. Dans l'Étude 2, 58% (n=180) des patients ont été **précédemment traités par un anti-TNF- α , parmi lesquels plus de 70% avaient arrêté leur traitement anti-TNF- α pour cause de manque d'efficacité ou d'intolérance à tout moment.** Le traitement par l'ustekinumab a entraîné des **améliorations significatives des mesures de l'activité de la maladie comparé au placebo à la semaine 24.** Le critère principal était le pourcentage de patients ayant obtenu une **réponse ACR 20** (score American College of Rheumatology) à la semaine 24. La proportion de patients obtenant une modification du critère de réponse du rhumatisme psoriasique (PsARC) était aussi significativement meilleure dans les groupes ustekinumab comparé au groupe placebo à la semaine 24. Les réponses ACR 20, 50 et 70 **ont continué de s'améliorer ou se sont maintenues** jusqu'aux **semaines 52** (Études Rhumatisme Psoriasique 1 et 2) et **100** (Étude Rhumatisme Psoriasique 1). Dans l'Étude Rhumatisme Psoriasique 1, les réponses ACR 20 à la semaine 100 ont été obtenues chez 57% et 64% des patients, traités respectivement par 45 mg et 90 mg de Stelara. Dans l'Étude Rhumatisme Psoriasique 2, les réponses ACR 20 à la semaine 52 ont été obtenues chez 47% et 48% des patients traités respectivement par 45 mg et 90 mg de Stelara.

-La proportion de patients obtenant une modification du **critère de réponse du rhumatisme psoriasique (PsARC)** était aussi significativement meilleure dans les groupes ustekinumab comparés au groupe placebo à la semaine 24. Les réponses PsARC se sont maintenues jusqu'aux semaines 52 et 100. Une plus grande proportion de patients traités par l'ustekinumab, qui avaient une spondylite avec arthrite périphérique en tant que forme principale, ont démontré une amélioration de 50 et 70% des scores BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) comparé au placebo à la semaine 24.

-Les réponses observées dans les groupes traités par l'ustekinumab étaient **similaires** chez les patients **recevant et ne recevant pas de MTX** de façon concomitante et se sont maintenues jusqu'aux semaines 52 et 100. Une plus grande proportion de patients traités par l'ustekinumab, qui avaient **une spondylite avec arthrite périphérique** en tant que forme principale, ont démontré une amélioration de 50 et 70% des scores BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) comparé au placebo à la semaine 24.

- Les patients précédemment traités par anti-TNF- α ayant reçu l'ustekinumab, ont obtenu une meilleure réponse à la semaine 24 que les patients recevant le placebo (réponse ACR 20 la semaine 24 pour 45 mg et 90 mg respectivement de 37% et 34%, comparé au placebo 15% ; p < 0,05) et les réponses se sont maintenues jusqu'à la semaine 52.

-En cas d'**enthésite et/ou de dactylite** à l'inclusion, une **amélioration significative** du score d'enthésites et de dactylites a été observée dans les groupes ustekinumab comparé au groupe placebo à la semaine 24 dans l'Étude Rhumatisme Psoriasique 1. Dans l'Étude Rhumatisme Psoriasique 2, une amélioration significative du score d'enthésites et une amélioration numérique du score dactylites ont été observées dans le groupe de traitement par ustekinumab 90 mg comparé au groupe placebo à la semaine 24. Les améliorations du score d'enthésites et du score de dactylites se sont maintenues jusqu'aux semaines 52 et 100.

***Réponse radiographique :** Les atteintes structurales au-niveau des mains et des pieds étaient mesurées par la variation du score total de van der Heijde-Sharp (vdH-S score) modifié. L'ustekinumab a démontré une **diminution** statistiquement **significative du taux de progression** des atteintes structurales comparé au placebo à la semaine 24, L'effet est considéré démontré, indépendamment de l'utilisation concomitante de méthotrexate et s'est maintenu jusqu'aux semaines 52 et 100.

***Fonction physique et qualité de vie :** les patients traités ont montré une amélioration significative de la fonction physique évaluée par l'indice **HAQ-DI** (Disability Index of the Health Assessment Questionnaire) à la semaine 24. L'amélioration du score HAQ-DI par rapport à l'inclusion s'est maintenue jusqu'aux semaines 52 et 100. Ceci a été constaté également pour les **scores DLQI** (Dermatology Life Quality Index). Dans l'Étude Rhumatisme Psoriasique 2, une amélioration significative des scores **FACIT-F** (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy - Fatigue) a été constatée dans les groupes ustekinumab comparé au placebo à la semaine 24, amélioration **maintenue à la semaine 52**. La proportion de patients obtenant une amélioration cliniquement significative de la fatigue (4 points au score FACIT-F) était également significativement plus importante dans les groupes ustekinumab comparé au placebo.

► **L'effet sur la progression de la destruction articulaire a été évalué comme un critère de jugement secondaire** et repose uniquement sur les résultats de l'étude PSUMMIT 1 compte tenu des biais importants de l'étude PSUMMIT 2. Dans l'étude PSUMMIT 1, la variation moyenne du score total vdH-S modifié par rapport à l'inclusion a été inférieure dans le groupe ustekinumab 45 mg (+0,28 ; p=0,001) et le groupe ustekinumab 90 mg (+0,17 ; p<0,001) que dans le groupe placebo (+1,20), témoignant d'une **destruction articulaire moindre chez les patients traités par ustekinumab**. Le ralentissement de la progression de la destruction articulaire a été supérieur dans les groupe ustekinumab par rapport au groupe placebo chez les patients recevant ou pas du MTX de façon concomitante.

Compte tenu des biais méthodologiques de l'étude PSUMMIT 2, seule étude ayant inclus des patients ayant précédemment été traités par anti-TNF, il **n'est pas possible d'interpréter l'effet de l'ustékinumab sur la progression de la destruction articulaire chez les patients ayant préalablement été traités par un ou plusieurs anti-TNF.**

Profil de tolérance dans le rhumatisme psoriasique similaire à celui observé dans le psoriasis. Dans les études PSUMMIT 1 et 2, les événements indésirables les plus fréquemment associés à l'ustékinumab ont été les **infections**. Les autres effets indésirables fréquents pouvant survenir lors du traitement par ustékinumab sont : **vertiges, céphalée, fatigue, diarrhée, nausée, myalgie, arthralgie, prurit, érythème et douleur au site d'injection**. Les données à long terme (jusqu'à 108 semaines dans l'étude PSUMMIT 1) ont montré une augmentation proportionnée de l'incidence des événements indésirables avec le temps.

► **NICE mai 2014:** L'ustékinumab est efficace sur le plan clinique par rapport à un traitement de fond classique. Cependant, le NICE précise qu'il semble moins efficace que les anti TNF alpha et note que **les analyses économiques montrent que ce n'est pas une option cout/efficace**. Tout en reconnaissant la gravité de la maladie, le NICE conclue que l'ustékinumab ne peut pas être considéré comme une bonne utilisation des ressources du NHS. Le NICE recommande actuellement d'utiliser le golimumab, l'adalimumab, l'éta nercept et l'infliximab pour le traitement du rhumatisme psoriasique actif et progressif chez les adultes

Assessment report EMA 25/07/2013//[EMEA/H/C/000958/II/0029](#); McInnes IB et al, 2013 (PSUMMIT 1 trial) ; Ritchlin C et al, 2013., 2014 (PSUMMIT2 study) ; Wendling D, et al, 2014; Pham T et al, 2007 ; Kavanaugh A et al, 2014 ; Saraux A. et al, 2005.

- **Maladie de Crohn active modérée à sévère** chez les 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 [Formes IV et SC].

AMM européenne

■ 11/11/2016

Pour mémoire : ex-RTU dans le traitement de la « maladie de Crohn active modérée à sévère, chez les adultes en échec à l'infliximab, à l'adalimumab et au vedolizumab, ou qui sont intolérants, ou qui ont une contre-indication à ces traitements » (Début 25/11/2015 - Arrêt : 03/10/2017)

Avis HAS/CT

■ 08/03/2017 (formes SC et IV)

Agrément aux collectivités

■ 29/09/2017 (formes SC) ; 30/09/2017 (forme IV)

Liste en sus

■ 30/09/2017 (forme IV) ; 03/10/2017 (formes SC) → **Radiation formes SC à compter**

01/03/2021 (JO 22/01/2021)

Prise en charge en sus des GHS uniquement dans le « traitement de la maladie de Crohn active modérée à sévère chez les patients en échec (réponse insuffisante, perte de réponse ou intolérance) d'un traitement conventionnel (corticoïdes ou immunosuppresseurs) ET d'au moins un anti-TNF ou ayant des contre-indications à ces traitements ».

SMR :

- **important** chez les patients en échec (réponse insuffisante, perte de réponse ou intolérance) d'un traitement conventionnel (corticoïdes ou immunosuppresseurs) **ET** d'au moins un anti-TNF ou ayant des contre-indications à ces traitements ;

- **insuffisant** pour justifier une prise en charge par la solidarité nationale au regard des thérapies disponibles chez les patients naïfs d'anti-TNF.

ASMR mineure (IV) compte-tenu :

- de la qualité méthodologique de la démonstration de l'efficacité de STELARA® et de la pertinence clinique du bénéfice démontré versus placebo dans une étude spécifiquement réalisée chez des patients en échec du traitement par au moins un anti-TNF,

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

Place dans la stratégie thérapeutique : la place de STELARA® dans la prise en charge de la maladie de Crohn se situe au même titre que le vedolizumab en 3^{ème} intention, c'est à dire après échec d'un traitement conventionnel incluant un immunosuppresseur (dont l'azathioprine et la 6-mercaptopurine) ou un corticoïde et au moins un anti-TNF (adalimumab, infliximab).

Pertinence scientifique :

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

- en traitement d'induction dans deux études (UNITI-1 et UNITI-2) et,

- en traitement d'entretien dans l'étude IM-UNITI qui a inclus des patients issus des 2 études d'induction. Ces études ont été réalisées versus placebo chez des patients adultes en échec d'au moins un anti-TNF (UNITI-1) et chez des patients non en échec des anti-TNF (UNITI-2). Les données endoscopiques de patients ayant participé à ces 3 études ont été évaluées dans une sous-étude. La comparaison de l'ustékinumab à un anti-TNF en particulier en 2^{ème} ligne, c'est-à-dire en cas d'échec des immunosuppresseurs et des corticoïdes, était faisable dans la mesure où au moment de la réalisation notamment de l'étude UNITI-2, l'infliximab et l'adalimumab disposaient d'une AMM dans cette indication. La comparaison au vedolizumab n'était pas possible dans la mesure où cette spécialité ne dispose d'une AMM que depuis mai 2014. Feagan BG et al, 2016 (UNITI-IM-UNITI).

Dans l'**étude d'extension IM-UNITI** (poursuite traitement au delà de la semaine 44), parmi les 718 patients inclus, la rémission et la réponse clinique étaient généralement maintenues jusqu'à la semaine 252, chez les patients en échec aux anti-TNF et chez les patients en échec aux traitements conventionnels.

► **HAS – Guide ALD n°24 actes et prestations – Maladie de Crohn – Mise à jour Mai 2019**

- **Rectocolite hémorragique (RCH) active modérée à sévère** chez l'adulte présentant une réponse insuffisante, une perte de réponse ou une intolérance à un traitement conventionnel ou à un agent biologique, ou qui présente une contre-indication médicale à ces traitements [Formes IV et SC]

AMM européenne

■ **03/09/2019**

Avis HAS/CT

■ **22/07/2020**

Agrément aux collectivités

■ **05/02/2021**

Liste en sus

■ **12/02/2021 (IV et SC) → Radiation formes SC à compter 01/03/2021 (JO 22/01/2021)**

SMR important dans le traitement de **3^{ème} ligne** de la RCH active modérée à sévère de l'adulte **uniquement en cas d'échec** (réponse insuffisante, perte de réponse, intolérance ou contre-indication) **des traitements conventionnels** (amino-5 salicylés, corticoïdes et immunosuppresseurs) **et d'au moins un médicament biologique** parmi les anti-TNF α et le vedolizumab.

ASMR inexistante (V)

Place dans la stratégie thérapeutique : en 3^{ème} ligne, réservé aux patients en échec des traitements conventionnels et d'au moins un médicament biologique parmi les anti-TNF α et le vedolizumab.

Pertinence scientifique :

► la sécurité et l'efficacité de l'ustékinumab a été évaluée dans **2 études multicentriques randomisées, en double aveugle, contre placebo**, menées chez des patients adultes atteints de rectocolite hémorragique active modérée à sévère (score Mayo de 6 à 12 ; sous-score endoscopique \geq 2). Le programme de développement clinique comprenait une **étude d'induction intraveineuse** (appelée UNIFI-I) avec un traitement allant jusqu'à 16 semaines, **suivie par une étude d'entretien randomisée** avec administration sous-cutanée de 44 semaines (appelée UNIFI-M), représentant au moins 52 semaines de traitement.

Les **résultats de l'efficacité** présentés pour UNIFI-I et UNIFI-M étaient basés sur une **relecture centralisée des endoscopies**.

L'étude UNIFI-I a inclus **961 patients**. Le **critère principal d'évaluation de l'étude d'induction** était la **proportion de patients en rémission clinique à la semaine 8**. Les patients étaient randomisés pour recevoir une injection intraveineuse unique, soit de la dose recommandée en fonction du poids d'environ 6 mg/kg, soit d'une dose fixe de 130 mg d'ustékinumab, soit d'un placebo à la semaine 0.

Des doses concomitantes de corticoïdes, d'immunomodulateurs et d'aminosalicylates par voie orale ont été autorisées, et 90% des patients ont continué à recevoir au moins l'un de ces médicaments. Les patients inclus devaient avoir présenté un échec à un traitement conventionnel (corticoïdes ou immunomodulateurs) ou à au moins un agent biologique (antagoniste du TNF α et/ou vedolizumab).

Dans l'étude **UNIFI-I**, une **proportion significativement plus importante** de patients étaient **en rémission clinique dans le groupe traité par ustékinumab** par rapport au placebo **à la semaine 8**. L'efficacité était plus élevée dans le groupe de dose en fonction du poids (6 mg/kg) par rapport au groupe de dose 130 mg pour des critères d'évaluation sélectionnés, et la dose d'induction en fonction du poids est donc la dose d'induction intraveineuse recommandée.

UNIFI-M a évalué **523 patients** ayant obtenu une **réponse clinique avec une seule administration IV d'ustékinumab** dans UNIFI-I. Les patients ont été randomisés pour recevoir un schéma d'entretien par voie sous-cutanée de soit 90 mg d'ustékinumab toutes les 8 semaines, soit 90 mg d'ustékinumab toutes les 12 semaines ou un placebo pendant 44

semaines. **Une proportion plus importante de patients étaient en rémission clinique dans les deux groupes traités par ustekinumab par rapport au groupe placebo à la semaine 44.** L'effet bénéfique de l'ustekinumab sur la réponse clinique, la cicatrisation de la muqueuse et la rémission clinique a été observé pendant la période d'induction et la période d'entretien, à la fois chez les patients ayant présenté un échec à un traitement conventionnel mais pas à un traitement biologique, et chez les patients ayant présenté un échec à au moins un traitement antérieur par anti-TNF α , y compris chez les patients ayant présenté une non-réponse primaire au traitement par anti-TNF α .

► **Etude extension UNIFI** : Parmi les 588 patients inclus (poursuite traitement au delà de la semaine 44), la rémission symptomatique était généralement maintenue jusqu'à la semaine 92, chez les patients ayant présenté un échec à un traitement conventionnel (mais pas à un traitement biologique) et chez les patients ayant présenté un échec à un traitement biologique, y compris ceux qui présentaient un échec à la fois à un traitement par anti-TNF et par vedolizumab.

Cicatrisation endoscopique

La cicatrisation endoscopique était **définie par un sous-score Mayo endoscopique de 0** et a été **observée dès la semaine 8 de l'étude UNIFI-I**. À la semaine 44 d'UNIFI-M, elle était atteinte chez 24% et 29% des patients traités par ustekinumab toutes les 12 ou 8 semaines, respectivement, par rapport à 18% des patients du groupe placebo.

Cicatrisation histologique et cicatrisation histo-endoscopique de la muqueuse.

► HAS – Guide ALD n°24 actes et prestations – Rectocolite hémorragique – Mise à jour Mai 2019

La cicatrisation histologique (définie par une infiltration neutrophile dans < 5% des cryptes, pas de destruction des cryptes et pas d'érosion, d'ulcérations ou de tissu de granulation) a été **évaluée à la semaine 8 d'UNIFI-I et la semaine 44 d'UNIFI-M**. À la semaine 8, après une dose d'induction intraveineuse unique, **une proportion significativement plus importante de patients du groupe recevant la dose recommandée ont obtenu une cicatrisation histologique (36%)** par rapport aux patients du groupe placebo (22%). À la semaine 44, on a observé un maintien de cet effet chez un nombre significativement plus élevé de patients en phase de cicatrisation histologique dans les groupes ustekinumab toutes les 12 semaines (54%) et toutes les 8 semaines (59%) par rapport au groupe placebo (33%).

Un **critère combiné de cicatrisation histo-endoscopique de la muqueuse**, défini par les patients présentant à la fois une cicatrisation de la muqueuse et une cicatrisation histologique, a été **évalué à la semaine 8 d'UNIFI-I et à la semaine 44 d'UNIFI-M**. Les **patients recevant l'ustekinumab** à la dose recommandée ont présenté une **amélioration significative du critère d'évaluation de la cicatrisation histo-endoscopique de la muqueuse à la semaine 8 dans le groupe ustekinumab (18%)** par rapport au groupe placebo (9%). **Qualité de vie liée à la santé**

À la semaine 8 d'UNIFI-I, les patients traités par ustekinumab ont présenté **des améliorations significativement plus importantes et cliniquement significatives** du score total de l'IBDQ, de l'EQ-5D, de l'EQ-5D VAS, du score de synthèse de la composante mentale du SF-36 et du score de synthèse de la composante physique du SF-36, par rapport au placebo.

Les patients recevant l'ustekinumab ont présenté des **améliorations significativement plus importantes de la productivité au travail**, comme l'indiquent les réductions plus importantes de la déficience globale au travail et de la perte d'activité, évaluées par le questionnaire WPAI-GH, par rapport aux patients recevant le placebo.

Hospitalisations et chirurgies liées à la rectocolite hémorragique

Jusqu'à la semaine 8 d'UNIFI-I, les **proportions d'hospitalisations liées à la rectocolite hémorragique étaient significativement plus faibles chez les patients du groupe recevant la dose recommandée d'ustekinumab (1,6%, 5/322)** que chez ceux du groupe placebo (4,4%, 14/319).

► Bruce E. Sands *et al.* Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. N Engl J Med 2019; 381:1201-1214

Références

- Bruce E. Sands *et al.* Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. N Engl J Med 2019; 381:1201-1214
- CPMP guideline on clinical investigation of medicinal product indicated for the treatment of psoriasis (2004)
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003329.pdf
- NICE: <http://www.nice.org.uk/guidance/ta313/resources/guidance-ustekinumab-for-treating-active-psoriatic-arthritis-pdf>
- Feagan BG, Sandborn WJ, Gasink C *et al.*, UNIFI-IM-UNIFI Study Group. Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease. N Engl J Med. 2016 Nov 17;375(20):1946-1960.
- Griffiths CE, Strober BE, van de Kerkhof P *et al.*, ACCEPT Study Group. Comparison of ustekinumab and etanercept for moderate-to-severe psoriasis. N Engl J Med. 2010 Jan 14;362(2):118-28.
- Guilhou JJ, Bessis D. Psoriasis: diagnostic et étiopathogénie, Encyclopédie Médico-chirurgicale (2002) 98-190 A-10.
- HAS/Fiche d'Information Thérapeutique (05/12/2012) :
http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-01/stelara_fit_05122012.pdf

- Kavanaugh A *et al.* Ustekinumab, an anti-IL-12/23 p40 monoclonal antibody, inhibits radiographic progression in patients with active psoriatic arthritis: results of an integrated analysis of radiographic data from the phase 3, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled PSUMMIT-1 and PSUMMIT-2 trials. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:1000-6.
- Kimball AB, Gordon KB, Fakharzadeh S *et al.* Long-term efficacy of ustekinumab in patients with moderate-to-severe psoriasis: results from the PHOENIX 1 trial through up to 3 years. *Br J Dermatol.* 2012 Apr;166(4):861-72.
- Landells I, Marano C, Hsu MC, Li S, Zhu Y, Eichenfield LF, Hoeger PH, Menter A, Paller AS, Taieb A, Philipp S, Szapary P, Randazzo B. Ustekinumab in adolescent patients age 12 to 17 years with moderate-to-severe plaque psoriasis: Results of the randomized phase 3 CADMUS study. *J Am Acad Dermatol.* 2015 Aug 7. pii: S0190-9622(15)01872-1. doi: 10.1016/j.jaad.2015.07.002. [Epub ahead of print]
- Leonardi CL, Kimball AB, Papp KA, *et al.* PHOENIX 1 study investigators, Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1). *Lancet.* 2008 May 17;371(9625):1665-74.
- McInnes IB, Kavanaugh A, Gottlieb AB *et al.* PSUMMIT 1 Study Group. Efficacy and safety of ustekinumab in patients with active psoriatic arthritis: 1 year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled **PSUMMIT 1** trial. *Lancet.* 2013 Aug 31;382(9894):780-9.
- Papp KA, Langley RG, Lebwohl M *et al.* PHOENIX 2 study investigators, Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 52-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 2). *Lancet.* 2008 May 17;371(9625):1675-84.
- Papp KA, Griffiths CE, Gordon K *et al.*, the PHOENIX 1, PHOENIX 2, ACCEPT Investigators, Long-term safety of ustekinumab in patients with moderate-to-severe psoriasis: final results from five years of follow-up, *Br J Dermatol.* 2013 Jan 10.
- Pham T *et al.* Recommendations of the French society for rheumatology regarding TNF α antagonist therapy in patients with ankylosing spondylitis or psoriatic arthritis: 2007. *Joint Bone Spine* 2007; 74: 638-46
- Reich K, Papp KA, Griffiths CE *et al.*, PHOENIX 1, PHOENIX 2, and ACCEPT investigators, An update on the long-term safety experience of ustekinumab: results from the psoriasis clinical development program with up to four years of follow-up. *J Drugs Dermatol.* 2012 Mar;11(3):300-12.
- Ritchlin C, McInnes I, Kavanaugh A, Puig L, Rahman P, Li S, Shen Y, Doyle M, Mendelsohn A, Gottlieb A, on behalf of PSUMMIT 2 Study Group, MAINTENANCE OF EFFICACY AND SAFETY OF USTEKINUMAB IN PATIENTS WITH ACTIVE PSORIATIC ARTHRITIS DESPITE PRIOR CONVENTIONAL NONBIOLOGIC AND ANTI-TNF BIOLOGIC THERAPY: 1 YR RESULTS OF THE **PSUMMIT 2 TRIAL**. *Ann Rheum Dis* 2013;72(Suppl3):48. Abstract EULAR.
- Ritchlin *et al.* Efficacy and safety of the anti-IL-12/23 p40 monoclonal antibody, ustekinumab, in patients with active psoriatic arthritis despite conventional non-biological and biological anti-tumour necrosis factor therapy: 6-month and 1-year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised PSUMMIT 2 trial. *Ann Rheum Dis.*2014; 73:990-9.
- Sandborn WJ, Feagan BG, Stoinov S, *et al.* Certolizumab pegol for the treatment of Crohn's disease. *N Engl J Med* 2007; 357:228– 238
- Sandborn WJ, Feagan BG, Fedorak RN, Scherl E, Fleisher MR, Katz S, Johanns J, Blank M, Rutgeerts P; Ustekinumab Crohn's Disease Study Group. A randomized trial of Ustekinumab, a human interleukin 12/23 monoclonal antibody, in patients with moderate-to-severe Crohn's disease. *Gastroenterology.* 2008 Oct;135(4):1130-41.
- Sandborn WJ, Gasink C, Gao LL, Blank MA, Johanns J, Guzzo C, Sands BE, Hanauer SB, Targan S, Rutgeerts P, Ghosh S, de Villiers WJ, Panaccione R, Greenberg G, Schreiber S, Lichtiger S, Feagan BG; CERTIFI Study Group. Ustekinumab induction and maintenance therapy in refractory Crohn's disease. *N Engl J Med.* 2012 Oct 18;367(16):1519-28.
- Sandborn WJ, Gasink C, Blank M, Lang Y, Johanns J, Gao LL, Sands B, Hanauer S, Feagan B, Targan S, Ghosh S, de Villiers W, Colombel JF, Lee S, Desreumaux P, Loftus E Jr, Vermeire S, Rutgeerts P. A Multicenter, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase3 Study of Ustekinumab, a Human IL-12/23P40 mAB, in Moderate-to-Severe Crohn's Disease Refractory to Anti-TNF α : UNITI-1. *Inflamm Bowel Dis.* 2016 Mar;22 Suppl 1:S1.
- Sarau A. *et al.* Prevalence of spondylarthropathies in France: 2001. *Ann Rheum Dis* 2005; 64 : 1431- 1435.
- S. Philipp, A. Menter, A. Nikkels, K. Barber, M. Song, B. Randazzo, S. Li, M.-C. Hsu, A. Paller Ustekinumab for the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis in pediatric patients (≥ 6 to < 12 year of age): results from CADMUS Jr, *JEADV* 2019, 33 (Suppl.3), 3-19.
- Wendling D, *et al.* Recommendations of the French Society for Rheumatology (SFR) on the everyday management of patients with spondyloarthritis, *Joint Bone Spine* 2014 ; 81:6-14