



JUSTIFICATIF

Dénomination Commune Internationale

Ustékinumab

Nom Commercial

**STELARA® IV et BIOSIMILAIRES IV
(PYZCHIVA®, WEZENLA®, STEQEYMA®)**

OMEDIT IDF 2024

Version : 37

Création : Mai 2010
Révision : Novembre 2024

EMA – RCP STELARA® ; PYZCHIVA® ; WEZENLA® ; STEQEYMA®

INDICATIONS AMM

- **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

AMM européenne

■ **Stelara IV** : 11/11/2016¹

■ **Biosimilaires IV** : Otulfi (25/09/2024); Pyzchiva (19/04/2024); Steqeyma (22/08/2024); Wezenla (20/06/2024); Fymaskina (25/09/2024)

Avis HAS/CT

■ **Stelara IV** : 08/03/2017

Agrément aux collectivités

■ **Stelara IV** : JO 30/09/2017

■ **Biosimilaires IV** : Pyzchiva (JO 04/09/2024) ; Wezenla (JO 07/08/2024) ; Steqeyma (JO 19/11/2024)

Liste en sus

■ **Stelara IV** : JO 30/09/2017 *Rappel ! Radiation formes SC à compter 01/03/2021 (JO 22/01/2021)*

■ **Biosimilaires IV** : Pyzchiva (JO 07/08/2024) ; Wezenla (JO 07/08/2024) ; Steqeyma (JO 19/11/2024) (*restriction par rapport au périmètre AMM*)

Prise en charge en sus 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**

¹ [STELARA] 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)



JUSTIFICATIF

Dénomination Commune Internationale

Ustékinumab

Nom Commercial

**STELARA® IV et BIOSIMILAIRES IV
(PYZCHIVA®, WEZENLA®, STEQEYMA®)**

OMEDIT IDF 2024

Version : 37

Création : Mai 2010
Révision : Novembre 2024

- **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

AMM européenne

■ **Stelara IV** : 03/09/2019

■ **Biosimilaire IV** : Fymaska (25/09/2024)

Avis HAS/CT

■ **Stelara IV** : 22/07/2020

Agrément aux collectivités ■ **Stelara IV** : JO 05/02/2021 (*restriction par rapport au périmètre AMM*)

Liste en sus

■ **Stelara IV** : JO 12/02/2021 (*restriction par rapport au périmètre AMM*)

Rappel ! Radiation formes SC depuis le 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 ustékinumab par rapport au groupe placebo à la semaine 44**. L'effet bénéfique de l'ustékinumab 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.



JUSTIFICATIF

Dénomination Commune Internationale

Ustékinumab

Nom Commercial

**STELARA® IV et BIOSIMILAIRES IV
(PYZCHIVA®, WEZENLA®, STEQEYMA®)**

OMEDIT IDF 2024

Version : 37

Création : Mai 2010
Révision : Novembre 2024

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.*, UNITI-IM-UNITI 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, Fakhrazadeh 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.



JUSTIFICATIF

Dénomination Commune Internationale

Ustékinumab

Nom Commercial

**STELARA® IV et BIOSIMILAIRES IV
(PYZCHIVA®, WEZENLA®, STEQEYMA®)**

OMEDIT IDF 2024

Version : 37

Création : Mai 2010
Révision : Novembre 2024

- 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.
- Saroux 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