

RECOMMANDATION RELATIVE A LA PRISE EN CHARGE A TITRE DEROGATOIRE DE STELARA (USTEKINUMAB) DANS LE CADRE D'UNE RECOMMANDATION TEMPORAIRE D'UTILISATION

STELARA 45 mg, solution injectable en flacon

B/1 (CIP : 34009 392 586 2 1)

STELARA 90 mg, solution injectable en seringue préremplie

B/1 (CIP : 34009 374 849 5 4)

Laboratoire JANSSEN CILAG

DCI	ustékinumab
Code ATC	L04AC05 (Immunosuppresseurs, inhibiteurs d'interleukine)
Motif de l'examen	Auto saisine de la HAS en vue de la prise en charge à titre dérogatoire prévue à l'article L. 162-17-2-1.
Indication concernée	«Traitement de la maladie de Crohn active modérée à sévère, chez les adultes en échec à l'infliximab, à l'adalimumab et au védolizumab, ou qui sont intolérants, ou qui ont une contre-indication à ces traitements. »

Critères de prise en charge	Population concernée : une centaine de patients en France (cf. paragraphe 06) ☒ Absence d'alternative appropriée ☒ Utilisation de la spécialité indispensable à l'amélioration de l'état de santé du patient ou pour éviter sa dégradation
Conclusion	☒ Avis favorable pour la prise en charge à titre dérogatoire ☐ Avis défavorable pour la prise en charge à titre dérogatoire

01 RECOMMANDATION TEMPORAIRE D'UTILISATION DE L'ANSM

Date du protocole	Novembre 2015
Durée de la RTU	3 ans
Indication	« Traitement de la maladie de Crohn active modérée à sévère, chez les adultes en échec à l'infliximab, à l'adalimumab et au védolizumab, ou qui sont intolérants, ou qui ont une contre-indication à ces traitements. »
Protocole ¹	Le protocole établit conjointement entre l'ANSM et le laboratoire concerné prévoit les modalités de suivi des patients et de recueil des informations relatives à l'efficacité, à la sécurité et aux conditions réelles d'utilisation de STELARA dans le cadre de la RTU ² . L'ensemble des données collectées par les prescripteurs dans le cadre de la RTU seront recueillies et analysées par le laboratoire Janssen-Cilag et transmises périodiquement à l'ANSM. Les résumés des rapports correspondants, validés par l'ANSM, seront publiés sur le site Internet de l'ANSM (www.ansm.sante.fr).

02 CONTEXTE

Suite à la validation par l'ANSM, le 20 novembre 2015 d'une recommandation temporaire d'utilisation (RTU) pour les spécialités STELARA 45 mg en flacon et 90 mg en seringue pré-remplies, la HAS examine le bien-fondé de la prise en charge à titre dérogatoire de ces spécialités dans les indications retenues par l'ANSM.

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

Indications définies dans la RTU proposée à la prise en charge à titre dérogatoire :

«Traitement de la maladie de Crohn active modérée à sévère, chez les adultes en échec à l'infliximab, à l'adalimumab et au védolizumab, ou qui sont intolérants, ou qui ont une contre-indication à ces traitements. »

Pour information, les spécialités STELARA ont déjà une AMM pour :

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 (MTX) ou la puvathérapie (psoralène et UVA)
Date de l'avis CT	13/05/2009
SMR/ASMR	Important uniquement chez les patients adultes ayant un psoriasis en plaques chronique grave en échec, c'est-à-dire non répondeurs, avec une contre-indication ou intolérants à au moins deux traitements systémiques parmi lesquels la photothérapie, le méthotrexate et la ciclosporine. Insuffisant chez les autres patients STELARA 45 mg apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) 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

¹ La RTU peut être modifiée, suspendue ou retirée si les conditions ne sont plus remplies, ou pour des motifs de santé publique.

² <http://ansm.sante.fr/Activites/Recommandations-Temporaires-d-Utilisation-RTU>

	la photothérapie, le méthotrexate et la ciclosporine.
Taux de remboursement	65%

Indication	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.
Date de l'avis CT	15/10/ 2014
SMR/ASMR	Modéré STELARA, seul ou en association au méthotrexate, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) par rapport aux anti-TNF- α 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.
Taux de remboursement	65%

04 MODALITES D'UTILISATION

A l'exception de l'indication, les modalités d'utilisation de STELARA dans le cadre de cette RTU sont identiques à celles de l'AMM, notamment les contre-indications, les mises en gardes et précautions d'emploi, les modalités de surveillance du patient, les modalités d'administration. Il est donc impératif que le médecin prescrivait STELARA dans le cadre de cette RTU prenne connaissance du RCP correspondant à l'AMM et de ses mises à jour ([cf http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/index.php](http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/index.php)).

04.1 Posologie

Posologie définie par l'ANSM dans le protocole de suivi des patients dans le cadre de la RTU (chapitre 3.1 du protocole de suivi) :

« Le schéma posologique de STELARA dans la maladie de Crohn n'est pas clairement établi à ce jour.

Cependant au regard des données disponibles à partir des essais de phases IIb et III, il apparaît justifié d'initier le traitement par une dose IV suivie d'un traitement d'entretien en sous-cutané (voir Annexe III).

Le schéma posologique recommandé dans le cadre de cette RTU est donc le suivant :

Initiation

Le traitement doit être débuté par une dose d'initiation administrée par perfusion intraveineuse (IV), dose calculée en fonction du poids, spécifiée dans le Tableau 1.

Tableau 1

Poids du patient	Dose ^a
≤ 55 kg	260 mg
> 55 kg to ≤ 85 kg	390 mg
> 85 kg	520 mg

^a environ 6 mg/kg.

La préparation des poches IV doit être réalisée en conformité avec l'Annexe I, en utilisant la solution injectable STELARA 45 mg en flacon. Les seringues préremplies ne sont pas appropriées pour préparer cette perfusion.

Entretien

Après la dose d'initiation IV, la première dose d'entretien de 90 mg de STELARA® doit être administrée en injection sous-cutanée 8 semaines plus tard, puis ensuite toutes les 8 ou 12 semaines, selon l'appréciation du médecin.»

04.2 Conditions particulières d'emploi, de prescription et de délivrance

Critères de prescription établis par l'ANSM dans le protocole de suivi des patients dans le cadre de la RTU :

Indication de la RTU :

« 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. »

Critères de prescription :

- « L'échec à la biothérapie est défini comme étant un arrêt du traitement décidé conjointement par le patient et son médecin.
- La décision de traiter un patient par STELARA doit être prise collectivement au cours d'une réunion de concertation spécialisée formalisée et tracée.
- Ne peuvent être inclus dans cette RTU que les patients ne pouvant être inclus dans un essai clinique en cours en France. »
-

Contre-indications définies par l'ANSM dans le protocole de suivi des patients dans le cadre de la RTU :

« Les contre-indications de STELARA dans le cadre son AMM doivent également être prises en compte lors de la prescription de STELARA® dans le cadre de cette RTU :

- Hypersensibilité à la substance active ou à tout autre excipient de STELARA.
- Infection active cliniquement importante (par exemple la tuberculose). »

Mises en garde et précautions d'emploi définies par l'ANSM dans le protocole de suivi des patients dans le cadre de la RTU :

« Les Mises en garde et précaution d'emploi de STELARA dans le cadre son AMM doivent également être prises en compte lors de la prescription de STELARA dans le cadre de cette RTU.

Les patients ne doivent pas prendre les médicaments suivants lors de leur traitement par STELARA. S'ils sont initiés à tout moment par ces médicaments, les patients doivent arrêter d'utiliser STELARA.

- Les agents immunomodulateurs autres que 6-MP/AZA ou MTX (incluant, mais non limités à : 6-TG, cyclosporine, tacrolimus, sirolimus, mycophenolate mofetil).
- Les agents biologiques immunomodulateurs (incluant, mais non limités à : anti-TNF, natalizumab, abatacept, vedolizumab).
- Les traitements expérimentaux dans la maladie de Crohn.»

Réévaluation du bien fondé du traitement définie par l'ANSM dans le protocole de suivi des patients dans le cadre de la RTU :

« Il doit être envisagé d'arrêter le traitement chez les patients pour lesquels aucune réponse n'aura été observée au moment où la 3ème dose doit être administrée (environ 16 à 20 semaines après l'instauration du traitement). »

Conditions de prescription et de délivrance définies par l'ANSM dans le protocole de suivi des patients dans le cadre de la RTU :

« Liste 1

Prescription initiale hospitalière annuelle et renouvellement réservés aux spécialistes en gastro-entérologie et hépatologie ou en médecine interne. »

05 BIEN FONDE DE LA PRISE EN CHARGE A TITRE DEROGATOIRE

05.1 La maladie

La maladie de Crohn est une maladie inflammatoire intestinale pouvant atteindre tous les segments du tube digestif et pouvant s'accompagner de manifestations extra-intestinales (articulaires, cutanées, oculaires...). C'est une maladie chronique évoluant par poussées, alternant avec des phases de rémission. Il s'agit d'une pathologie invalidante qui peut entraîner une dégradation marquée de la qualité de vie.

Les principaux objectifs de traitement de la maladie de Crohn sont de traiter les poussées et de prévenir les rechutes, de prévenir, détecter et traiter les complications liées à la maladie et aux traitements, de veiller à maintenir un état nutritionnel correct et d'améliorer la qualité de vie.

05.2 Stratégie thérapeutique

Il n'existe pas de recommandation spécifiquement française, mais un consensus européen³ fait référence dans le traitement de la maladie de Crohn.

Ce consensus européen précise qu'il n'existe pas de traitement curatif. La prise en charge est progressive par l'association des traitements conventionnels (nutrition, 5-aminosalicylés, corticoïdes, immunosuppresseurs) puis en dernière alternative médicamenteuse les anti-TNF.

Les anti-inflammatoires intestinaux (5-aminosalicylés) constituent la première ligne de traitement des poussées et de prévention des rechutes d'intensité faible à modérée (mésalazine) ou en cas d'atteinte colique (sulfasalazine).

Les corticoïdes par voie systémique sont donnés en deuxième ligne, en cas d'échec, de forme plus active ou d'échappement. Ce traitement doit être temporaire pour ne pas compromettre la croissance.

Les immunosuppresseurs (azathioprine, 6-mercaptopurine (hors AMM)) ou le méthotrexate (hors AMM, chez les patients résistants ou intolérants à azathioprine/6-mercaptopurine) sont proposés pour faciliter le sevrage en corticoïdes.

L'emploi des anti-TNF (infliximab et adalimumab) est réservé aux échecs ou aux intolérances aux immunosuppresseurs.

La chirurgie représente le traitement de dernière ligne chez certains patients mais ne guérit pas la maladie.

³ Van Assche G & al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Special situations. *Journal of Crohn's and Colitis* 2010 ; 4: 63–101.

Il peut être observé chez certains patients, une absence de réponse primaire, une perte de réponse (échappement) ou une intolérance au traitement par anti-TNF.

Chez ces patients, en pratique clinique, selon la nature de l'échec, diverses attitudes thérapeutiques d'optimisation du traitement sont mises en oeuvre, telles que :

- augmentation des doses ou de la fréquence d'administration de l'anti-TNF voire ajout d'immunosuppresseurs,
- recours à un deuxième anti-TNF,
- voire reprise du 1^{er} anti-TNF administré en cas d'échec d'un 2^{ème} anti-TNF ou,
- recours au védolizumab (anticorps monoclonal humanisé de type IgG1) en cas d'échec des corticoïdes, des immunosuppresseurs et des anti-TNF.

Malgré ces mesures, certains patients peuvent être en impasse thérapeutique.

Les données cliniques disponibles ont montré une efficacité de l'ustékinumab (STELARA) dans le traitement de la maladie de Crohn active modérée à sévère (cf. paragraphe 05.3).

Place de STELARA (ustékinumab) dans la stratégie thérapeutique :

Il persiste un besoin thérapeutique dans la maladie de Crohn active modérée à sévère chez les patients en échec à l'infliximab, l'adalimumab et au védolizumab ou qui sont intolérants, ou qui ont une contre-indication à ces traitements, et pour lesquels il n'existe pas actuellement de traitement approprié et remboursable à ce jour chez ces patients.

De ce point de vue et sur la base des données d'efficacité (cf. ci-dessous), STELARA (ustékinumab) pourrait représenter une option thérapeutique indispensable chez ces patients pour améliorer leur état de santé ou éviter leur dégradation permettant ainsi de répondre à ce besoin thérapeutique identifié.

05.3 Analyse des données disponibles

05.3.1 Données d'efficacité

Selon l'ANSM : « L'efficacité et la sécurité de l'ustékinumab dans la maladie de Crohn ont été évaluées au cours de 2 essais cliniques de phase 2. Il s'agit des essais :

- **C0379T07 (phase 2a)** : étude multicentrique, randomisée, en double aveugle versus placebo menée chez des patients présentant une maladie de Crohn active modérée à sévère ayant pour objectif d'évaluer la proportion de patients présentant une réponse clinique à la semaine 8 (diminution du score CDAI de $\geq 25\%$ et ≥ 70 points par rapport à la baseline).

Cette étude a porté sur 131 patients et s'est terminée en octobre 2006

- **C0743T26 (CERTIFI) (phase 2b)** : étude multicentrique randomisée en double aveugle versus placebo menée chez des patients présentant une maladie de Crohn active modérée à sévère, en échec de traitement par anti-TNF α , ayant pour objectif d'évaluer la proportion de patients présentant une réponse clinique à la semaine 6 (diminution du score CDAI de ≥ 100 points par rapport à la baseline).

Cette étude a porté sur 526 patients et s'est terminée en février 2011.

Tableau synthétique récapitulatif des essais cliniques de phase 2

Phase	N	Posologie/durée	Critères d'évaluation	Résultats
2a	131	SC 90 mg S0, 1, 2, 3 IV 4.5 mg/kg à S0	Réponse clinique à S8 : ↘ CDAI de $\geq 25\%$ <u>et</u> ≥ 70 points vs baseline	SC 48% vs pbo 50 % IV 50% vs pbo 30% NS

2b	526	Induction S0 : 1 ; 3 ou 6 mg/kg IV Entretien : 90 mg SC à S8 et S16	Réponse clinique à S6 : ↳ CDAI de ≥ 100 vs baseline	1 mg/kg : 36.6% 3 mg/kg : 34.1% 6 mg/kg : 39.7% vs placebo : 23.5% p= 0.021; 0.57; 0.05 resp.
-----------	-----	--	--	--

Ces études suggèrent que l'ustékinumab pourrait induire une réponse clinique chez des patients atteints de maladie de Crohn modérée à sévère.

L'efficacité et la sécurité de l'ustékinumab dans la maladie de Crohn sont actuellement en cours d'évaluation dans 3 essais cliniques de phase III multicentriques, randomisés, en double insu sur des groupes parallèles et contrôlés contre placebo⁴. Dans ces essais, la phase d'induction est réalisée avec une forme injectable IV de STELARA, non disponible à ce jour. »

05.3.2 Données de tolérance

Selon l'ANSM : « Au cours des études de phases II menées dans la maladie de Crohn, les événements indésirables les plus fréquemment rapportés sont répartis de façon homogène entre les différents groupes de traitement. A noter qu'une incidence plus élevée d'infections sévères a été retrouvée dans le groupe ustékinumab à la dose de 6 mg/kg IV.

Les données sur la tolérance de l'ustekinumab rapportées pour des patients adultes, sont issues de 7 études contrôlées de phase 2 et de phase 3 incluant 4 135 patients atteints de psoriasis et/ou de rhumatisme psoriasique, dont 3 256 patients traités par ustekinumab pendant au moins 6 mois, 1 482 pendant au moins 4 ans et 838 pendant au moins 5 ans (cf. RCP). Les effets indésirables les plus couramment observés sous Stelara sont des infections des voies aériennes supérieures, des arthralgies et des céphalées. Les risques identifiés associés à l'utilisation de Stelara et communs aux biothérapies sont des réactions d'hypersensibilité (parfois graves à type d'anaphylaxies ou angioedèmes) et les risques potentiels sont notamment les infections (parfois graves bactériennes, fongiques, et virales) et les tumeurs malignes cutanées et non-cutanées. Des données à long terme et sur des effectifs plus importants sont nécessaires pour évaluer le risque carcinogène potentiellement lié à l'ustekinumab.

La tolérance de l'ustekinumab a été étudiée dans une étude de Phase 3 chez 110 patients âgés de 12 à 17 ans pour une durée allant jusqu'à 60 semaines. Dans cette étude, les événements indésirables rapportés étaient similaires à ceux observés dans les précédentes études menées chez des patients adultes atteints de psoriasis en plaques.

Le suivi national de pharmacovigilance de Stelara (BNPV au 30 juin 2013) fait apparaître quelques cas de poussée de psoriasis, tumeur maligne, mélanome, tumeur épidermique (chez des psoriasiques) et lymphome.

Dans la littérature, on note un cas de mésothéliome péritonéal (patient psoriasique) [Locke A et al. *Am J Gastroenterol* 2013] et un cas de mélanome malin chez une jeune femme de 29 ans atteinte d'une maladie de Crohn (ayant reçu préalablement de l'azathioprine, de l'infliximab et de l'adalimumab) [Ehmann LM et al. *Inflamm Bowel Dis* 2012]. »

Pour plus d'informations sur la tolérance de STELARA, se reporter au RCP.

⁴ Les études vs placebo sont jugées acceptables par l'ANSM, prenant en considération que chez des patients en échec de tout traitement, il est acceptable de ne pas prendre de risque iatrogénique.

05.4 Résumé & discussion

Selon l'ANSM « Les données disponibles issues de deux études de phase 2, essentiellement limitées à la phase d'induction sont en faveur d'un effet clinique de l'ustékinumab dans la maladie de Crohn. Fin 2015, les résultats préliminaires des études de phase 3 seront disponibles et permettront de mieux appréhender le rapport bénéfice/risque de ce médicament dans cette indication.

Dans l'attente de ces résultats et afin de proposer une alternative aux patients en échec de tout traitement médicamenteux, il est proposé de permettre l'utilisation de l'ustékinumab dans la situation suivante : traitement de la maladie de Crohn active modérée à sévère, chez les adultes en échec à l'infliximab, à l'adalimumab et au védolizumab, ou qui sont intolérants, ou qui ont une contre-indication à ces traitements.

- L'échec à la biothérapie est défini comme étant un arrêt du traitement décidé conjointement par le patient et son médecin.
- La décision de traiter un patient par ustékinumab doit être prise collectivement au cours d'une réunion de concertation spécialisée formalisée et tracée.
- Ne peuvent être inclus dans cette RTU que les patients ne pouvant être inclus dans un essai clinique en cours en France.

Le schéma posologique le plus approprié (dose, fréquence et voie d'administration, pour l'induction et la maintenance) n'est pas clairement défini. La posologie recommandée est à ce jour d'une dose d'initiation administrée par perfusion intraveineuse (IV) calculée en fonction du poids, équivalente à environ 6 mg/kg (voir page 5 du protocole de l'ANSM), suivie d'une dose d'entretien de 90 mg en injection sous-cutanée (SC) 8 semaines plus tard, puis ensuite de 90mg en SC toutes les 8 ou 12 semaines. Les recommandations de posologie pour la dose d'entretien seront révisées à la lumière des résultats des études cliniques d'induction et d'entretien de phase 3 actuellement en cours.»

« Sur la base des données scientifiques d'efficacité et de sécurité disponibles, le rapport bénéfice/risque de STELARA dans cette indication est présumé favorable. »

06 POPULATION CONCERNEE

La prévalence de la maladie de Crohn en France est de 110/100 000⁵. En appliquant ce chiffre aux données INSEE au 1^{er} janvier 2014 (65 821 000, 51 211 450 adultes), la population française âgée de plus de 18 ans peut être estimée à 56 330 patients.

Sur la base des données épidémiologiques disponibles⁶, on estime que 6 à 30 % des malades sont non-répondeurs aux corticoïdes et aux immunosuppresseurs et relève d'un traitement par anti-TNF, soit entre 3 380 et 16 900 patients. Parmi ces patients traités par anti-TNF, 30% seraient en échec primaire à ce traitement et 30% auraient un échec secondaire (avis d'expert).

La proportion de patients intolérants n'est pas quantifiable sur la base des données disponibles.

De plus, il convient de prendre en compte le fait qu'une proportion des patients en échec d'un anti-TNF, bénéficieront de diverses stratégies (actuellement mises en place en pratique clinique courante) d'optimisation de leurs traitements anti-TNF (augmentation des doses ou de la fréquence d'administration, ajout d'immunosuppresseurs, changement d'anti-TNF) et que certains

⁵ Pr Cortot. Crohn's disease. Orphanet Encyclopedia, Juin 2003

⁶ Faubion WA Jr et al. The natural history of corticosteroid therapy for inflammatory bowel disease: a population-based study. Gastroenterology 2001;121:255-60

patients seront orientés vers la chirurgie. Cependant, les données épidémiologiques ne permettent pas de préciser cette proportion.

Au total, la population cible dans la maladie de Crohn active modérée à sévère chez les patients en échec de traitement par les anti-TNF peut être estimée au maximum à 10 140 patients prévalents. On ne dispose pas de données permettant d'estimer la proportion de patients non répondeurs au vedolizumab.

Néanmoins, selon les experts cette population pourrait représenter une centaine de patients.

Sur ces bases, la population relevant d'un traitement par STELARA peut être estimée à une centaine de patients.

07 CONCLUSIONS

Considérant l'ensemble des informations suivantes :

► la pathologie, la maladie de Crohn modérée à sévère, maladie chronique évoluant par poussées, alternant avec des phases de rémission. Il s'agit d'une pathologie invalidante qui peut entraîner une dégradation marquée de la qualité de vie.

► l'absence d'alternative appropriée et remboursable à ce jour chez ces patients;

► le fait que l'utilisation de ce médicament semble indispensable pour le traitement de ces patients, afin d'améliorer leur état de santé ou éviter leur dégradation.

le Collège de la HAS considère que les spécialités STELARA (ustékinumab) doivent faire l'objet d'une prise en charge dérogatoire dans l'indication : « Traitement de la maladie de Crohn active modérée à sévère en échec à l'infliximab, l'adalimumab et au vedolizumab ou qui sont intolérants, ou qui ont une contre-indication à ces traitements ».