



COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

22 JUILLET 2020

Cet avis a fait l'objet d'une modification, présentée à la séance de la Commission du 2 décembre 2020, afin d'apporter une précision rédactionnelle.

ustekinumab

**STELARA 45 mg, solution injectable et solution injectable en seringue
préremplie**

STELARA 90 mg, solution injectable en seringue préremplie

STELARA 130 mg, solution à diluer pour perfusion

Nouvelle indication

► L'essentiel

Avis favorable au remboursement dans le traitement de la rectocolite hémorragique active modérée à sévère de l'adulte, en 3^{ème} ligne de traitement, 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-TNFα et le vedolizumab.

Remboursement non sollicité dans chez les patients naïfs de médicaments biologiques (anti-TNFα et vedolizumab).

► Quel progrès ?

Pas de progrès dans la prise en charge.

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

Les objectifs du traitement médicamenteux sont, après avoir induit une rémission, le maintien de la rémission sans corticoïdes et l'amélioration de la qualité de vie. Le choix du traitement dépend notamment de la sévérité de la maladie et de l'étendue de l'atteinte du côlon.

En 2^{ème} ligne du traitement d'une RCH active, modérée à sévère, chez les adultes ayant eu une réponse inadéquate aux traitements conventionnels ((amino-5 salicylés, corticoïdes et immunosuppresseurs) ou chez lesquels ce traitement est contre-indiqué ou mal toléré, les anti-TNF (infliximab, adalimumab et golimumab) sont le traitement de référence, le vedolizumab (anti-intégrine $\alpha 4\beta 7$) peut être aussi prescrit.

Deux situations cliniques particulières doivent toutefois faire préférer un anti-TNF α au vedolizumab :

- en cas de manifestations extra-intestinales (manifestations rhumatismales, cutanées et oculaires notamment) compte tenu du mécanisme d'action local du vedolizumab ;
- en cas de colites aiguës graves l'infliximab étant la biothérapie recommandée (avis d'expert).

En 3^{ème} ligne de traitement, après échec des traitements conventionnels et d'un anti-TNF α , on dispose actuellement de 2 alternatives : le vedolizumab et le tofacitinib (anti-JAK 1 et JAK 2). En cas d'absence de réponse ou de perte de réponse à un anti-TNF α , il est possible d'augmenter les doses ou la fréquence d'administration de l'anti-TNF α ou de recourir à un autre anti-TNF α avant d'envisager un traitement par vedolizumab ou tofacitinib.

A noter que selon les nouvelles recommandations de l'ANSM de février 2020, XELJANZ (tofacitinib) doit être utilisé avec prudence chez les patients ayant des facteurs de risque connus de thrombose, quelle que soit l'indication et la posologie. De même, l'utilisation de tofacitinib à la posologie de 10 mg deux fois par jour pour le traitement d'entretien chez les patients atteints de RCH, ayant des facteurs de risque de thrombose, n'est pas recommandée, sauf en l'absence d'alternative¹.

Place du médicament

STELARA 45 mg, 90 mg par voie sous-cutanée et STELARA 130 mg par voie intraveineuse (ustekinumab) sont des traitements de 3^{ème} ligne dans le traitement de la RCH active modérée à sévère de l'adulte, réservés aux patients en 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.

Après un traitement d'induction d'une injection IV unique par perfusion (STELARA 130 mg, dose d'environ 6 mg/kg), les patients chez lesquels une réponse clinique est observée après 8 semaines, pourront débiter le traitement d'entretien par voie SC (STELARA 45 mg et 90 mg, dose de 90 mg) selon un schéma d'une injection toutes les 12 semaines, ramené éventuellement à un schéma d'une injection toutes les 8 semaines en fonction de la réponse clinique du patient (voir le RCP pour plus de précisions).

Le choix du traitement de 3^{ème} ligne, en concertation avec le patient et ses préférences, se fera en tenant compte notamment des modalités d'administration, du profil de tolérance et des traitements antérieurs reçus.

► Recommandations particulières

Compte tenu du risque de réactions d'hypersensibilité avec l'ustekinumab mais aussi avec les autres traitements de fond biologiques (voir paragraphe 4.4 du RCP), la Commission de la transparence conseille que la 1^{ère} injection sous-cutanée de ce médicament soit réalisée dans une structure de soins adaptée.

¹ ANSM : XELJANZ (tofacitinib) : nouvelles recommandations d'utilisation chez les patients à risque élevé de thrombose - Lettre aux professionnels de santé 06/02/2020.

Motif de l'examen	Extension d'indication
Indication concernée	<u>Indication remboursable (restreinte par rapport à l'AMM)²</u> : Traitement de la rectocolite hémorragique active modérée à sévère chez les patients adultes en cas d'échec (réponse insuffisante, perte de réponse, intolérance ou contre-indication) des traitements conventionnels (amino-5 salicylés, corticoïdes et immunosuppresseurs) <u>et</u> d'au moins un médicament biologique parmi les anti-TNFα et le vedolizumab.
SMR	<u>Important</u> dans le traitement de 3 ^{ème} ligne de la rectocolite hémorragique 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) <u>et</u> d'au moins un médicament biologique parmi les anti-TNFα et le vedolizumab. Ces spécialités ne sont pas remboursables dans les autres situations cliniques, le laboratoire n'a pas sollicité l'inscription et faute de données versus les traitements de 2 ^{ème} ligne actuellement disponibles.
ASMR	Compte tenu : - de la démonstration de la supériorité de l'ustekinumab par rapport au placebo en traitement d'induction (une injection intraveineuse unique d'environ 6 mg/kg en perfusion) sur la rémission clinique à 8 semaines et en traitement d'entretien (90 mg par voie sous-cutanée toutes les 8 ou 12 semaines) sur la rémission clinique à 44 semaines chez des adultes ayant une RCH active modérée à sévère en échec à un traitement conventionnel ou à au moins un médicament biologique (anti-TNFα et/ou vedolizumab), - de la démonstration de supériorité de l'ustekinumab par rapport au placebo sur la cicatrisation histo-endoscopique en traitement d'induction mais pas en traitement d'entretien, - de l'absence de comparaison directe aux médicaments disponibles en 3^{ème} ligne de traitement (vedolizumab , tofacitinib voire un anti-TNF), STELARA 45 mg, 90 mg et 130 mg (ustekinumab) n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans le traitement de la rectocolite hémorragique active modérée à sévère de l'adulte, 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-TNFα et le vedolizumab.
ISP	STELARA 45 mg, 90 mg et 130 mg (ustekinumab) ne sont pas susceptibles d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	STELARA 45 mg, 90 mg par voie sous-cutanée et STELARA 130 mg par voie intraveineuse (ustekinumab) sont des traitements de 3 ^{ème} ligne dans le traitement de la RCH active modérée à sévère de l'adulte, réservés aux patients en échec (réponse insuffisante, perte de réponse, intolérance ou contre-indication) des traitements conventionnels (amino-5 salicylés, corticoïdes et immunosuppresseurs) <u>et</u> d'au moins un médicament biologique parmi les anti-TNFα et le vedolizumab. On ne dispose pas d'étude ayant comparé l'ustekinumab à un comparateur actif : anti-TNFα, vedolizumab ou tofacitinib. Après un traitement d'induction d'une injection IV unique par perfusion (spécialité STELARA 130 mg : dose d'environ 6 mg/kg), les patients chez lesquels une réponse clinique est observée après 8 semaines, pourront débuter le traitement d'entretien par voie SC (spécialité STELARA 45 mg et 90 mg : dose de 90 mg) selon un schéma d'une injection toutes les 12 semaines, ramené éventuellement à un schéma d'une injection toutes les 8 semaines en fonction de la réponse clinique du patient (voir le RCP pour plus de précisions). La posologie du traitement d'induction est déterminée en fonction du poids corporel (environ 6 mg/kg).

² L'indication de l'AMM est plus large, elle inclut les patients naïfs de médicaments biologiques, cf. rubrique 2.

01 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription de STELARA (ustekinumab) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux (dosages à 45 mg et 90 mg par voie sous-cutanée) et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités (dosages à 45 mg, 90 mg par voie sous-cutanée et 130 mg par voie intraveineuse) faisant suite à l'extension des indications au « traitement de la rectocolite hémorragique active modérée à sévère chez les patients adultes présentant une réponse insuffisante, une perte de réponse ou une intolérance à un traitement conventionnel ou à un médicament biologique, ou qui présentent une contre-indication médicale à ces traitements » (AMM du 03/09/2019).

Le laboratoire sollicite l'inscription de ces spécialités uniquement chez les adultes ayant une réponse insuffisante, une perte de réponse ou une intolérance à un traitement conventionnel et à un médicament biologique, ou qui présentent une contre-indication médicale à ces traitements.

L'évaluation de STELARA (ustekinumab) dans cette indication a fait l'objet d'un rapport de l'« European Network for Health Technology Assessment » (EU-netha) dont le pays rapporteur était la Croatie et les pays co-rapporteurs, la Pologne et la Suède.

02 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

► STELARA 130 mg, solution à diluer pour perfusion

« Maladie de Crohn

STELARA est indiqué dans le traitement de la maladie de Crohn active modérée à sévère chez les patients adultes présentant une réponse insuffisante, une perte de réponse ou une intolérance à un traitement conventionnel ou par anti-TNF α , ou qui présentent une contre-indication médicale à ces traitements.

Rectocolite hémorragique

STELARA est indiqué dans le traitement de la rectocolite hémorragique active modérée à sévère chez les patients adultes présentant une réponse insuffisante, une perte de réponse ou une intolérance à un traitement conventionnel ou à un médicament biologique, ou qui présentent une contre-indication médicale à ces traitements (voir rubrique 5.1³). »

► STELARA 45 mg, solution injectable et solution injectable en seringue préremplie, STELARA 90 mg solution injectable en seringue préremplie

« Psoriasis en plaques

STELARA est indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'adulte qui n'a pas répondu, ou qui présente une contre-indication, ou qui est intolérant aux autres traitements systémiques dont la ciclosporine, le méthotrexate (MTX) ou la puvathérapie (psoralène et UVA).

Psoriasis en plaques de la population pédiatrique

STELARA est indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'adolescent âgé de 12 ans et plus, en cas de réponse insuffisante ou d'intolérance aux autres traitements systémiques ou aux photothérapies.

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.

³ Du RCP.

Maladie de Crohn

STELARA est indiqué dans le traitement de la maladie de Crohn active modérée à sévère chez les patients adultes présentant une réponse insuffisante, une perte de réponse ou une intolérance à un traitement conventionnel ou par anti-TNF α , ou qui présentent une contre-indication médicale à ces traitements.

Rectocolite hémorragique

STELARA est indiqué dans le traitement de la rectocolite hémorragique active modérée à sévère chez les patients adultes présentant une réponse insuffisante, une perte de réponse ou une intolérance à un traitement conventionnel ou à un médicament biologique, ou qui présentent une contre-indication médicale à ces traitements (voir rubrique 5.1³). »

03 POSOLOGIE

► **STELARA 130 mg, solution injectable pour perfusion**

« STELARA solution à diluer pour perfusion est destiné à une utilisation sous la responsabilité et la surveillance de médecins qualifiés en matière de diagnostic et de traitement de la maladie de Crohn ou de la rectocolite hémorragique. STELARA solution à diluer pour perfusion doit uniquement être utilisé pour la dose d'induction par voie intraveineuse.

Posologie

Maladie de Crohn et rectocolite hémorragique

Le traitement par STELARA doit être initié par une dose unique par perfusion intraveineuse déterminée en fonction du poids corporel. La solution pour perfusion doit être constituée en utilisant le nombre de flacons de STELARA 130 mg indiqué dans le Tableau 1 (voir rubrique 6.6 du RCP pour la préparation).

Tableau 1 Dose intraveineuse initiale de STELARA

Poids corporel du patient au moment de l'administration	Dose recommandée ^a	Nombre de flacons de 130 mg de STELARA
≤ 55 kg	260 mg	2
> 55 kg à ≤ 85 kg	390 mg	3
> 85 kg	520 mg	4

^a Environ 6 mg/kg

La première dose sous-cutanée doit être administrée à la semaine 8 après la dose intraveineuse. Pour le schéma posologique des injections sous-cutanées suivantes, voir rubrique 4.2 du RCP de STELARA solution injectable (flacon) et solution injectable en seringue préremplie.

Sujets âgés (≥ 65 ans)

Il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie chez les sujets âgés (voir rubrique 4.4 du RCP).

Insuffisance rénale et hépatique

STELARA n'a pas été étudié chez ces populations de patients. Aucune recommandation posologique ne peut être faite.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de STELARA dans le traitement de la maladie de Crohn et de la rectocolite hémorragique chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

La première administration par voie sous-cutanée de STELARA 90 mg doit être réalisée à la semaine 8 après la dose par voie intraveineuse.

Après cela, une administration toutes les 12 semaines est recommandée. »

► **STELARA 45 mg, solution injectable et solution injectable en seringue préremplie et STELARA 90 mg, solution injectable en seringue préremplie**

« 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
[...]

Maladie de Crohn et rectocolite hémorragique

Selon le schéma thérapeutique, la première dose de STELARA est administrée par voie intraveineuse. Pour la posologie du traitement par voie intraveineuse, voir la rubrique 4.2 du RCP de STELARA 130 mg Solution à diluer pour perfusion.

La première administration par voie sous-cutanée de STELARA 90 mg doit être réalisée à la semaine 8 après la dose par voie intraveineuse. Après cela, une administration toutes les 12 semaines est recommandée.

A la semaine 8 après la première administration par voie sous-cutanée, les patients qui présentent une réponse insuffisante peuvent recevoir une seconde administration par voie sous-cutanée (voir rubrique 5.1³).

Les patients recevant une administration toutes les 12 semaines et qui présentent un échappement après une réponse initiale peuvent bénéficier d'une augmentation de la fréquence d'administration à toutes les 8 semaines (voir rubrique 5.1 et rubrique 5.2).

Les patients peuvent ensuite avoir une administration toutes les 8 semaines ou toutes les 12 semaines selon le jugement clinique (voir rubrique 5.1).

Il y a lieu d'envisager l'arrêt du traitement chez les patients ne montrant aucun signe de bénéfice thérapeutique 16 semaines après la dose d'induction IV ou 16 semaines après passage à l'administration d'une dose d'entretien toutes les 8 semaines.

Des immunomodulateurs et/ou des corticoïdes peuvent être poursuivis pendant le traitement par STELARA. Chez les patients qui ont répondu au traitement par STELARA, les corticoïdes peuvent être diminués ou arrêtés conformément aux pratiques cliniques.

Dans la maladie de Crohn, si le traitement est interrompu, la reprise du traitement par administration par voie sous-cutanée toutes les 8 semaines est sûre et efficace.

Sujets âgés (≥ 65 ans)

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez le sujet âgé (voir rubrique 4.4).

Insuffisance rénale et hépatique

STELARA n'a pas été étudié dans ces populations de patients. Aucune recommandation de dose ne peut être émise.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de STELARA dans la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible. »

04 BESOIN MEDICAL

La rectocolite hémorragique (RCH) est caractérisée par une inflammation diffuse et continue de la muqueuse, limitée au côlon qui s'étend sur une distance variable à partir du rectum. Elle se traduit par une diarrhée chronique sévère sanglante, évoluant par poussées. Elle entraîne une dégradation marquée de la qualité de vie et expose les malades à des complications graves : colites aiguës, dysplasie et cancer du côlon.

L'objectif actuel du traitement est d'obtenir une rémission clinique prolongée sans corticoïde et une cicatrisation endoscopique et histologique des lésions. Selon la conférence de consensus européenne ECCO⁴ de 2017 et le guide ALD et de parcours de soins⁵ édité par la HAS, la prise en charge thérapeutique de la RCH est progressive, définie comme ascendante et repose sur différentes lignes de traitements avec l'association des traitements conventionnels topiques ou oraux que sont les 5 aminosalicylés, les corticoïdes et les immunosuppresseurs (azathioprine).

Après échec ou intolérance à ces traitements conventionnels, les anti-TNF α représentent une alternative thérapeutique médicamenteuse à la chirurgie. Trois anti-TNF α sont actuellement remboursables dans cette indication : infliximab (REMICADE et biosimilaires administrés par voie intraveineuse toutes les 8 semaines), adalimumab (HUMIRA et biosimilaires, administrés par voie sous-cutanée toutes les 2 semaines) et golimumab (SIMPONI, administré par voie sous-cutanée toutes les 4 semaines). Les anti-TNF α sont réservés au traitement de la RCH chez les seuls patients n'ayant pas répondu de manière adéquate à un traitement conventionnel ou chez lesquels ce traitement a été mal toléré ou est contre-indiqué.

Deux autres traitements systémiques biologiques non-anti-TNF α sont actuellement disponibles chez les patients en échec des traitements conventionnels (2^{ème} ligne de traitement) ou d'un anti-TNF α (3^{ème} ligne de traitement) : le vedolizumab (ENTYVIO, anti-intégrine, par voie intraveineuse) qui peut être prescrit en 2^{ème} ligne ou 3^{ème} ligne de traitement, le tofacitinib (XELJANZ, anti-JAK, par voie orale) qui peut être prescrit uniquement en 3^{ème} ligne de traitement. Bien qu'ayant une AMM en 2^{ème} et 3^{ème} ligne de traitement, La Commission a estimé que la place du tofacitinib était établie uniquement après échec des traitements conventionnels et des anti-TNF α ⁶ (3^{ème} ligne de traitement).

A noter que selon les nouvelles recommandations de l'ANSM de février 2020, XELJANZ (tofacitinib) doit être utilisé avec prudence chez les patients ayant des facteurs de risque connus de thrombose, quelle que soit l'indication et la posologie. De même, l'utilisation du tofacitinib à la posologie de 10 mg deux fois par jour pour le traitement d'entretien chez les patients atteints de rectocolite hémorragique (RCH) ayant des facteurs de risque de thrombose, n'est pas recommandée, sauf en l'absence d'alternative⁷.

Il peut être observé chez certains patients, une absence de réponse, une perte de réponse (échappement) ou une intolérance au traitement par anti-TNF α . Chez ces patients, en pratique clinique, selon la nature de l'échec, les options sont les suivantes :

- augmentation des doses ou de la fréquence d'administration de l'anti-TNF α ,
- recours à un autre anti-TNF α (trois anti-TNF α sont disponibles dans le traitement de la RCH),
- en dernière ligne, recours au vedolizumab et au tofacitinib.

Les formes graves de RCH, définies par les critères clinico-biologiques de TRUELOVE ou le score de LICHTIGER, relèvent d'une prise en charge spécifique du fait d'un engagement du pronostic vital. Après échec du traitement de première ligne par des corticoïdes, la ciclosporine (hors AMM) ou l'infliximab peuvent être prescrits en ultime recours avant la chirurgie (colectomie subtotale ou coloproctomie). La ciclosporine n'a aucune autre utilisation dans la RCH en dehors de ces formes sévères, du fait de son manque d'efficacité en traitement de fond de la maladie (prévention des rechutes) et de ses effets indésirables.

En cas d'échec des traitements conventionnels (5-aminosalicylés, corticoïdes, azathioprine) ou des anti-TNF α , le besoin médical est actuellement couvert par le vedolizumab et le tofacitinib. Néanmoins, il persiste un besoin médical à disposer de traitements efficaces et

⁴ Harbord M, Eliakim R, Bettenworth D et al. Third European Evidence-based Consensus in diagnosis and management of ulcerative colitis. Part2 Current management. J. of Crohn's and Colitis, 2017,769-784

⁵ Guide ALD 24, rectocolite hémorragique évolutive, HAS, mai 2008, actualisée en juillet 2016.

⁶ Cf. avis rendu par la Commission dans la RCH pour ENTYVIO (vedolizumab), le 07/01/2015, et pour XELJANZ (tofacitinib), le 20/03/2019.

⁷ Xeljanz (tofacitinib) : nouvelles recommandations d'utilisation chez les patients à risque élevé de thrombose - Lettre aux professionnels de santé (6 février 2020). <https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Xeljanz-tofacitinib-nouvelles-recommandations-d-utilisation-chez-les-patients-a-risque-eleve-de-thrombose-Lettre-aux-professionnels-de-sante>

bien tolérés dans le traitement de la RCH du fait des phénomènes d'échappement, des intolérances et des contre-indications aux traitements actuellement disponibles.

05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

Les comparateurs de STELARA (ustékinumab) dans l'indication de l'AMM sont les traitements de la RCH active modérée à sévère chez les patients adultes ayant une réponse insuffisante, une perte de réponse ou une intolérance à un traitement conventionnel ou à un médicament biologique, ou qui ont une contre-indication médicale à ces traitements. Il s'agit donc des traitements de 2^{ème}, 3^{ème} ligne ou plus de la RCH.

En cas d'échec des traitements conventionnels, on a recours aux anti-TNFα ou au vedolizumab (traitements de 2^{ème} ligne).

En cas d'échec d'un traitement de 2^{ème} ligne, on a recours au vedolizumab (après échec d'un anti-TNFα) ou au tofacitinib (après échec d'un anti-TNFα ou du vedolizumab) (traitements de 3^{ème} ligne). En pratique, en cas d'échec d'un anti-TNFα, on peut avoir recours à un autre anti-TNFα.

Les comparateurs cliniquement pertinents sont donc :

En échec des traitements conventionnels (2^{ème} ligne) :

- Trois anti-TNFα sont actuellement remboursables dans cette indication : infliximab (REMICADE et biosimilaires administrés par voie intraveineuse toutes les 8 semaines), adalimumab (HUMIRA et biosimilaires, administrés par voie sous-cutanée toutes les 2 semaines) et golimumab (SIMPONI, administré par voie sous-cutanée toutes les 4 semaines).
- Un médicament biologique anti-intégrine : ENTYVIO (vedolizumab)

En échec des traitements anti-TNFα (3^{ème} ligne) :

- ENTYVIO (vedolizumab)
- XELJANZ (tofacitinib, anti-JAK)

En pratique, en cas d'échec d'un anti-TNFα, on peut avoir recours à un autre anti-TNF.

Toutefois, la demande du laboratoire étant limitée aux seuls patients en échec des traitements conventionnels et d'un médicament biologique, seuls les médicaments utilisés en 3^{ème} ligne de traitement sont retenus comme comparateurs cliniquement pertinents de STELARA et sont mentionnés dans le Tableau 1.

05.1 Médicaments

Tableau 1 : Rappel des indications de l'AMM, des SMR et ASMR des comparateurs cliniquement pertinents de STELARA dans l'indication revendiquée par le laboratoire dans la RCH (médicaments utilisés en 3^{ème} ligne)

Nom (DCI) <i>Laboratoire</i>	Classe pharmaco-thérapeutique	Indication	Date de l'avis de la CT	SMR	ASMR	Prise en charge
ENTYVIO , Solution pour injection pour perfusion (vedolizumab) <i>Takeda</i>	Anti-intégrine $\alpha 4\beta 7$	Traitement de la RCH active modérée à sévère chez les patients adultes présentant une réponse insuffisante ou une perte de réponse ou une intolérance à un traitement conventionnel ou par anti-TNF α (antagoniste du facteur de nécrose tumorale alpha).	07/01/2015 (inscription)	<u>Important</u> chez les patients en échec* des corticoïdes, des immunosuppresseurs et des anti-TNF α	ASMR IV dans la stratégie thérapeutique chez les patients en échec* des corticoïdes, des immunosuppresseurs et des anti-TNF α	Oui Coll.
				<u>Insuffisant</u> chez les patients naïfs d'anti-TNF α	Sans objet	
			18/03/2020 (réévaluation dans la RCH)	<u>Important</u> chez les patients en échec* des corticoïdes, des immunosuppresseurs et naïfs d'anti-TNF α	ASMR V dans la stratégie thérapeutique en 2 ^{ème} ligne.	
XELJANZ , comprimé (tofacitinib) <i>Pfizer</i>	Anti-JAK 1 et JAK 3	Traitement de RCH active modérée à sévère chez les patients adultes ayant présenté une réponse inadéquate, une perte de réponse ou une intolérance soit au traitement conventionnel, soit à un médicament biologique.	20/03/2019 (inscription du dosage à 10 mg et extension d'indication pour le dosage à 5 mg)	<u>Important</u> chez les patients en échec* au traitement conventionnel (amino-5 salicylés, corticoïdes et immunosuppresseurs) et au traitement par anti-TNF α .	ASMR IV dans la stratégie thérapeutique chez les patients en échec* des corticoïdes, des immunosuppresseurs et des anti-TNF α	Oui SS et Coll.
				<u>Insuffisant</u> pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale chez les patients ayant une réponse inadéquate, une perte de réponse ou une intolérance au traitement conventionnel (c'est à dire les patients naïfs d'anti-TNF α), au regard des alternatives existantes.	Sans objet	

*: réponse insuffisante, perte de réponse ou intolérance

Coll. : liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics ; SS : liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux.

05.2 Comparateurs non médicamenteux

La colectomie totale est un traitement de dernier recours après échec de la prise en charge médicamenteuse.

► Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents de STELARA (ustekinumab) utilisés en 3^{ème} ligne de traitement sont : ENTYVIO (vedolizumab) et XELJANZ (tofacitinib).

Pour rappel, en pratique, en cas d'échec des anti-TNF, on peut avoir recours à un anti-TNF.

06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	PRISE EN CHARGE	
	Oui/Non/En cours Si non pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Allemagne	Oui	AMM
Autriche	En cours	-
Belgique	Oui	Restreinte
Canada	Oui	AMM
Croatie	Oui	AMM
Danemark	Oui	Restreinte
Espagne	En cours	-
Estonie	Oui	AMM
Etats-Unis	Oui	AMM
Finlande	Oui	AMM
Hongrie	Oui	Restreinte
Irlande	En cours	-
Italie	En cours	-
Islande	Oui	AMM
Israël	En cours	-
Japon	Oui	AMM
Lettonie	En cours	-
Luxembourg	Oui	AMM
Norvège	Oui	AMM
Pays-Bas	Oui	AMM
Pologne	En cours	-
Portugal	En cours	-
République Tchèque	Oui	Restreinte
Royaume-Uni	Oui	Restreinte
Slovaquie	Oui	Restreinte
Slovénie	Oui	AMM
Suède	Oui	AMM
Suisse	Oui	AMM

07 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La demande d'inscription de STELARA (ustekinumab) dans l'extension d'indication dans la RCH repose sur 2 études cliniques de phase III de supériorité versus placebo, randomisées, en double aveugle, multicentriques, internationales, réalisées chez des adultes atteints de RCH active modérée à sévère avec antécédent d'échec à au moins un traitement conventionnel ou en échec à un ou plusieurs anti-TNF α et/ou le vedolizumab. Ces études avaient des objectifs différents :

- **L'étude UNIFI-I a évalué l'ustekinumab en traitement d'induction par voie intraveineuse (IV)** (soit une dose fixe de 130 mg, soit une dose calculée en fonction du poids d'environ 6 mg/kg) **versus placebo**. La posologie recommandée par l'AMM étant « environ 6 mg/kg », seuls les résultats relatifs à cette posologie seront décrits. L'efficacité a été évaluée 8 semaines après l'injection.
- **L'étude UNIFI-M a évalué l'ustekinumab en traitement d'entretien par voie sous-cutanée (SC)** à la dose de 90 mg toutes les 8 ou 12 semaines, **versus placebo**, chez les patients de l'étude d'induction ayant eu une réponse clinique au traitement pendant la phase d'induction. L'efficacité a été évaluée après 44 semaines de traitement d'entretien.

Le laboratoire a également fourni une méta-analyse de comparaison indirecte, en réseau bayésien, ayant comparé l'ustekinumab aux autres traitements biologiques indiqués dans la prise en charge de la RCH.

Au moment de la réalisation de ces études, les anti-TNF et le vedolizumab avaient une AMM dans la RCH, le tofacitinib n'avait pas encore l'AMM.

07.1 Efficacité

7.1.1 Etude cliniques

7.1.1.1 En traitement d'induction (UNIFI-I)

Référence	Traitement d'induction : Etude UNIFI-I Versus placebo
Clinicaltrials.gov	Numéro d'enregistrement : NCT02407236
Objectif principal de l'étude	Démontrer la supériorité de l'ustekinumab en traitement d'induction par rapport au placebo, en termes de rémission clinique à la semaine 8 chez des adultes ayant une RCH active, modérée à sévère en échec des traitements conventionnels et d'au moins un médicament biologique.
Type d'étude	Etude de phase III, de supériorité <i>versus</i> placebo, randomisée, en double aveugle, multicentrique, internationale, en groupes parallèles. Randomisation 1 :1 :1, stratifiée selon les antécédents d'échec à un médicament biologique (oui / non) et la zone géographique (Europe de l'est / Asie / reste du monde). Randomisation centralisée par système interactif de réponse par internet.
Date et durée de l'étude	Premier patient inclus : 19 août 2015 Dernière visite du dernier patient : 11 décembre 2017 Etude réalisée dans 244 sites investigateurs ayant randomisé au moins un patient en Asie (133 patients), en Europe de l'Est (368 patients) et dans le reste du monde (Europe centrale, Australie, Canada, Israël, Nouvelle Zélande et Etats-Unis, 460 patients) ; 11 centres français ont participé à cette étude et ont inclus 54 patients (5,6 %).
Principaux critères d'inclusion	▪ 18 ans ou plus, ▪ RCH active, modérée à sévère, définie par un score Mayo⁸ total de 6 à 12 à la semaine 0 et un sous-score endoscopique ≥ 2 évalué en relecture centralisée,

⁸ Score Mayo total d'activité de la RCH : Ce score prend en compte :

	▪ patients en échec d'un médicament biologique, c'est-à-dire antérieurement traités par 1 ou plusieurs anti-TNFα ou par vedolizumab⁹, à la posologie de l'AMM, avec une réponse insuffisante ou une perte de réponse ou une intolérance. Il était prévu d'inclure dans l'étude 40 à 50 % de patients en échec d'un médicament biologique. OU ▪ patients naïfs ou antérieurement traités par médicament biologique (anti-TNFα ou vedolizumab), mais n'ayant pas eu de réponse insuffisante ou d'intolérance. Ces patients devaient avoir eu une réponse insuffisante ou une intolérance à au moins l'un des traitements suivants : corticoïde oral ou parentéral, azathioprine, 6-mercaptopurine. Les patients corticodépendants pouvaient être inclus dans l'étude.
Principaux critères de non-inclusion	▪ Colite sévère étendue, définie par : ○ hospitalisation pour le traitement de la rectocolite hémorragique, ○ suspicion de recours à une colectomie pendant les 12 semaines suivantes, ○ à la visite de pré-inclusion ou avant la randomisation, une symptomatologie complexe définie par au moins 4 des symptômes suivants : - diarrhée avec ≥ 6 selles par jour, avec du sang visible dans les selles, - abdomen tendu, - fièvre persistante (≥ 37,5°C), - tachycardie (> 90 battements par minute), - anémie (hémoglobine < 8,5 g/dl), ▪ RCH limitée au rectum ou affectant moins de 20 cm de colon, ▪ stomie, fistule, occlusion intestinale ou polypes coliques adénomateux non réséqués, ▪ colite indéterminée, colite microscopique, colite ischémique, maladie de Crohn, ou signes cliniques suggérant une maladie de Crohn, ▪ coproculture ou autre examen ayant mis en évidence un agent pathogène entérique, y compris toxine de <i>Clostridium difficile</i>, pendant les 4 mois précédant l'inclusion, sauf si des examens ultérieurs se sont révélés négatifs et en l'absence de signe d'infection active de cet agent pathogène
Schéma de l'étude et traitements étudiés	Les patients ont été randomisés dans l'un des trois groupes de traitement d'induction suivants (semaine 0) : ▪ placebo : une dose par voie IV ; ▪ ustekinumab 130 mg (non retenu par l'AMM) : une dose fixe de 130 mg d'ustekinumab par voie IV ; ▪ ustekinumab ~6 mg/kg (retenu par l'AMM) : une dose calculée en fonction du poids d'environ 6 mg/kg d'ustekinumab, administrée par voie IV : ○ poids ≤ 55 kg : 260 mg d'ustekinumab, ○ poids > 55 kg et ≤ 85 kg : 390 mg d'ustekinumab, ○ poids > 85 kg : 520 mg d'ustekinumab. A la semaine 8 (S8), la réponse clinique était évaluée par l'investigateur, en fonction de laquelle les patients pouvaient recevoir ou non une injection d'ustekinumab : ▪ les patients ayant une réponse clinique à la S8 pouvaient être inclus directement dans l'étude d'entretien, ▪ les patients sans réponse clinique à S8 ont été traités à nouveau de la façon suivante : ○ patients traités par placebo à la semaine 0 : ustekinumab ~6 mg/kg IV + placebo SC afin de conserver l'aveugle, ○ patients traités par ustekinumab à la S0 : ustekinumab 90 mg SC + placebo IV afin de conserver l'aveugle.

-
- la fréquence des selles : 0 (normal), 1 (1 à 2 en plus du nombre habituel), 2 (3 à 4 en plus du nombre habituel) et 3 (5 ou plus en plus du nombre habituel),
 - la présence de sang dans les selles ou hémorragies rectales : 0 (absent) à 3 (évacuation de sang pur),
 - la recto-sigmoïdoscopie (endoscopie) : 0 (normale) à 3 (anomalies sévères),
 - l'appréciation générale de l'état du patient par le médecin : 0 (normal) à 3 (maladie sévère)

Le score total varie ainsi de 0 à 12. La rectocolite est considérée comme inactive si le score Mayo total est ≤ 2 points, d'activité faible si le score est de 3 à 5 points, modérée de 6 à 10 points, sévère de 11-12 points.

Le score Mayo partiel correspond au score Mayo total sans l'évaluation endoscopique.

⁹ Le protocole de l'étude a été approuvé en mars 2015. A cette date, le vedolizumab, en raison d'un enregistrement récent (mai 2014), n'était ni considéré comme un traitement de référence, ni disponible dans tous les pays. Toutefois les patients ayant été antérieurement traités par cette molécule pouvaient être inclus dans les études UNIFI.

	Chez les patients à nouveau traités à S8, la réponse clinique était à nouveau évaluée à S16 : les patients ayant une réponse clinique à S16 pouvaient être inclus dans l'étude d'entretien, les patients n'ayant pas de réponse clinique à la S16 ne pouvaient pas être inclus dans l'étude d'entretien, et devaient être revus environ 20 semaines après la dernière administration du traitement de l'étude à des fins de suivi de la tolérance.
	Etude d'induction UNIFI-I (double aveugle) S0 N = 951 1:1:1 S8 S16 Randomisation Placebo UST 130 mg IV UST ~6 mg/kg IV Evaluations PE S8 non-répondeurs PBO-non-répondeurs reçoivent UST ~6 mg/kg IV UST-non-répondeurs reçoivent UST 90 mg SC S16 non-répondeurs Sortie d'étude (20 semaines suivi tolérance) Etude d'entretien UNIFI-M (double aveugle) S0 S44 Randomisation Placebo UST SC 90 mg/12sem UST SC 90 mg/8sem Evaluations finales PE S8 PBO-répondeurs S8 UST-répondeurs S16 PBO → UST IV répondeurs UST 'répondeurs à S16' Diminution des corticoïdes
Traitements concomitants	Pendant la durée de la phase d'induction, les traitements conventionnels de la maladie devaient être poursuivis à dose stable, ils ne pouvaient être arrêtés ou leur dose diminuée qu'en cas de toxicité ou de problème médical, cette décision était laissée à la discrétion de l'investigateur.
Critère de jugement principal	Rémission clinique à S8 définie par : - un score Mayo total ≤ 2, sans aucun sous-score $> 1^{10}$, - ET pas d'échec du traitement¹¹ avant S8
Critères de jugement secondaires	<u>Critères de jugement secondaires hiérarchisés évalués à S8 :</u> Pourcentage de patients ayant une cicatrisation de la muqueuse, définie par un sous-score endoscopique Mayo de 0 ou 1, Pourcentage de réponse clinique, définie par une diminution relative du score Mayo total, par rapport à sa valeur initiale, d'au moins 30 % et une diminution absolue d'au moins 3 points, associée soit à une diminution du sous-score de saignement rectal d'au moins 1 point, soit à un sous-score de saignement rectal de 0 ou 1, Qualité de vie : variation du score total IBDQ¹² Cicatrisation histo-endoscopique de la muqueuse, définie par un sous-score endoscopique Mayo de 0 ou 1 associé à une cicatrisation histologique définie par la

¹⁰ Les patients ayant des données manquantes pour les 4 sous-scores Mayo ne pouvaient être considérés en rémission clinique.

¹¹ **Définition de l'échec du traitement** : patients ayant eu recours à une stomie ou à une colectomie ou un/des changements du traitement de la RCH (par ex. instauration d'un traitement interdit (à l'exception des antibiotiques, de la nutrition parentérale et des aphérèses), à l'instauration d'un traitement par corticoïde en raison de l'aggravation de la maladie (budésonide et bécloéthasone exclus), à une augmentation de la dose de corticoïde supérieure aux limites prévues par le protocole, à l'instauration d'un traitement par 5-ASA ou par 6-mercaptopurine/azathioprine/méthotrexate ou augmentation de leur dose par rapport à la dose à l'inclusion en raison de l'aggravation de la maladie.

¹² **Score IBDQ (« Inflammatory Bowel Disease Questionnaire »)** : questionnaire d'auto-évaluation évaluant la qualité de vie des patients atteints de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin comportant 32 rubriques. Ce questionnaire permet d'obtenir un score total compris entre 32 et 224. Plus ce score est élevé, plus la qualité de vie des patients est bonne : un score IBDQ > 170 reflète une rémission de la maladie. Une variation absolue de 16 points du score IBDQ total ou de 0,5 points par question est considérée comme une amélioration cliniquement pertinente de la qualité de vie du patient.

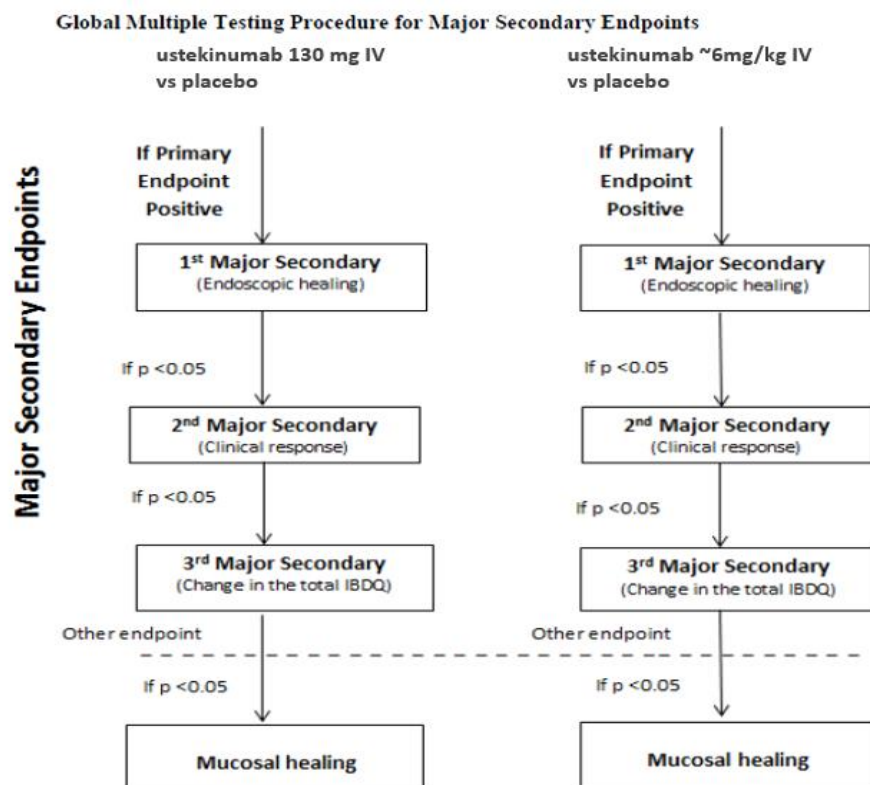
	présence de neutrophiles dans moins de 5 % des cryptes, une absence de destruction des cryptes et une absence d'érosion, d'ulcération et de tissu de granulation. Les patients en échec du traitement avant S8 et les patients ayant une valeur manquante pour un des sous-scores Mayo avant S8 ont été considérés comme non-répondeurs. <u>Autres critères de jugement exploratoires :</u> Paramètres pharmacocinétiques, biomarqueurs de l'inflammation (protéine C-réactive (CRP), calprotectine fécale, lactoferrine fécale), qualité de vie (SF36¹³, EQ-5D¹⁴).
Taille de l'échantillon	Selon l'hypothèse d'un pourcentage de rémission clinique à S8 (critère de jugement principal) de 7 % avec le placebo et de 19 % avec l'ustekinumab, comparable à celui observé avec les traitements les plus récents, identique avec les deux schémas posologiques, 135 patients par groupe (soit un total de 405 patients) ont été jugés nécessaires afin de fournir une puissance de 90 % avec une procédure gestion de la multiplicité des tests par la méthode de Hochberg et un seuil de significativité bilatéral fixé à 0,05. Afin de fournir un nombre suffisant de patients pour l'étude d'entretien (voir paragraphe Erreur ! Source du renvoi introuvable.) et avec l'hypothèse d'une attrition de 15 %, d'un pourcentage de patients en réponse clinique de 45 % après traitement par ustekinumab IV, d'un pourcentage de patients en réponse clinique de 30 % dans le groupe placebo, il a été estimé nécessaire de porter la taille de l'échantillon à 317 patients par groupe, soit un total de 951 patients.
Méthode d'analyse des résultats	Une analyse intermédiaire du critère de jugement principal, pour futilité, était prévue après que 30 % des patients randomisés aient réalisé la visite à S8 ou arrêté l'étude avant cette date. <u>Analyse du critère principal :</u> Le pourcentage de patients en rémission clinique de chaque groupe ustekinumab a été comparé à celui du groupe placebo par un test du chi-2 de Cochran-Mantel-Haenszel (CMH), stratifié selon les antécédents d'échec d'un médicament biologique (oui/non) et la région géographique (Europe de l'est / Asie / reste du monde). Si la significativité du critère de jugement principal était démontrée pour les deux schémas posologiques de ustekinumab par rapport au placebo (ustekinumab 130 mg versus placebo et ustekinumab ~6 mg/kg versus placebo) au seuil d'un risque alpha de 0,05, alors il pouvait être conclu que les deux schémas posologiques étaient efficaces. Dans le cas contraire, si la plus petite des deux valeurs de p était < 0,025, il pouvait être conclu que le groupe ustekinumab était efficace par rapport au placebo. Des analyses de sensibilité et des analyses en sous-groupes étaient également prévues. <u>Analyse des critères de jugement secondaires :</u> Les critères secondaires ont été analysés de la même façon que le critère principal, à l'exception de la variation du score IBDQ analysée par un test de covariance ANCOVA après transformation en scores de van der Waerden avec le score IBDQ initial, les antécédents d'échec d'un médicament biologique, la région géographique et le traitement comme covariables.

¹³ **Questionnaire SF-36** : il explore 8 dimensions, regroupées en 2 scores synthétiques : un score résumé physique (Physical Component Score, PCS) et un score résumé psychique (Mental Component Score, MCS) dont les valeurs sont comprises entre 0 et 100. Plus le score est élevé, plus la qualité de vie est bonne. Une amélioration de 5 points ou plus du score SF36 est considérée comme une amélioration cliniquement pertinente.

A l'inclusion, les scores physique et psychique médians étaient de respectivement 44 et 41 dans les deux groupes, témoignant d'une santé générale détériorée par rapport à une population de référence (scores de 50 pour la population américaine).

¹⁴ **Score EQ-5D** : score générique de qualité de vie, il évalue 5 domaines (mobilité, autonomie de la personne, activités courantes, douleur / gêne, anxiété / dépression), notés chacun de 1 (aucun problème) à 5 (problèmes extrêmes). Les scores obtenus sur chacune de ces dimensions sont ensuite convertis en un score unique d'utilité (EQ-Ind) allant de -1 (état pire que la mort) à 1 (pleine santé) ; 0 représentant la mort. Le questionnaire comprend également une échelle visuelle analogique (EVA) sur laquelle les patients estiment leur état de santé de 0 (pire état de santé imaginable) à 100 (meilleur état de santé imaginable).

Afin de prendre en compte l'inflation du risque alpha liée aux comparaisons multiples, le critère principal et les critères secondaires ont été analysés de manière séquentielle hiérarchique dans l'ordre présenté ci-dessous.



Populations d'analyse :

- Population principale d'analyse de l'efficacité : population en intention de traiter (ITT) définie par l'ensemble des patients randomisés à S0.
- Population d'analyse de la tolérance : Ensemble des patients randomisés ayant reçu au moins une dose du traitement de l'étude. Les patients de cette population étaient analysés selon le traitement qu'ils ont effectivement reçu.

Résultats :

► Effectifs

Au total, 961 patients ont été randomisés dans la phase d'induction et ont constitué la population principale d'analyse de l'efficacité dont :

- 319 dans le groupe placebo,
- 320 dans le groupe ustekinumab 130 mg,
- 322 dans le groupe ustekinumab ~6 mg/kg.

Le nombre de patients ayant arrêté prématurément l'étude au cours de la phase d'induction a été de 23 dans le groupe placebo (7,2 %) et de 15 dans le groupe ustekinumab ~6 mg/kg (4,7 %), le plus souvent en raison d'un retrait du consentement.

► Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Les principales caractéristiques des patients sont présentées dans le tableau 2.

Ces caractéristiques étaient comparables entre les 3 groupes avec cependant un léger déséquilibre dans le groupe ustekinumab ~6 mg/kg avec des valeurs plus importantes sur les paramètres biologiques (protéine-C réactive, lactoferrine fécale et calprotectine fécale) et sur les manifestations extra-intestinales.

Tableau 2 : Caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion dans l'étude UNIFI-I

	Placebo N = 319	Ustekinumab 130mg N = 320	Ustekinumab ~ 6 mg/kg N = 322
Sexe, n (%)			
Hommes	197 (61,8)	190 (59,4)	195 (60,6)
Age, ans			
Moyenne (ET)	41,2 (13,50)	42,2 (13,94)	41,7 (13,67)
Médiane	40,0	42,0	41,0
Extrêmes	18-79	18-84	18-77
Ancienneté de la maladie, ans			
Moyenne (ET)	8,0 (7,19)	8,1 (7,18)	8,2 (7,82)
Médiane	5,97	5,90	6,03
Etendue de la maladie, n (%)			
Limitée à la partie gauche du colon	167 (52,8)	183 (57,5)	168 (52,5)
Colite étendue	149 (47,2)	135 (42,5)	152 (47,5)
Score Mayo total			
Moyenne (ET)	8,9 (1,62)	8,9 (1,57)	8,9 (1,51)
Médiane	9,0	9,0	9,0
Sévérité, n (%)			
Modérée : Score Mayo total 6 à 10	263 (82,4)	271 (84,7)	276 (86,0)
Sévère : Score Mayo total > 10	54 (16,9)	48 (15,0)	45 (14,0)
Score IBDQ			
Moyenne (ET)	127,4 (34,45)	126,0 (33,14)	127,0 (33,27)
Médiane	126,0	129,0	126,0
Manifestations extra-intestinales			
Oui, n (%)	84 (26,3)	90 (28,1)	97 (30,1)
Échec* d'un médicament biologique			
Oui, n (%)	161 (50,5)	164 (51,3)	166 (51,6)
Protéine-C réactive (CRP, mg/l)			
Moyenne (ET)	9,8 (16,65)	9,6 (17,07)	12,1 (19,34)
Médiane	4,7	4,5	4,8
CRP anormale (> 3 mg/l)	185 (58,5)	185 (58,7)	199 (62,2)
Lactoferrine fécale (µg/g)			
Moyenne (ET)	267,5 (293,41)	279,3 (281,88)	327,8 (308,60)
Médiane	152,0	190,1	226,9
Lactoferrine anormale (> 7,21 µg/g)	280 (95,2)	291 (96,4)	294 (96,1)
Calprotectine fécale mg/kg)			
Moyenne (ET)	2412,3 (4296,60)	2676,1 (4061,17)	2936,5 (4573,74)
Médiane	1224,0	1382,0	1506,5
Calprotectine anormale (> 250 mg/kg)	250 (86,5)	264 (89,2)	274 (91,3)

Traitements en cours à l'inclusion :

A l'inclusion, environ 90 % des patients recevaient un autre traitement dans le cadre de la prise en charge de leur RCH. Il s'agissait le plus souvent d'aminosalicylés (placebo : 64,9 %, ustekinumab ~6 mg/kg : 73,9 %), de corticoïdes (placebo : 49,2 %, ustekinumab ~6 mg/kg : 52,2 %), et d'immunosuppresseurs (placebo 27,9 %, ustekinumab ~6mg/kg : 27,6 %)

Antécédents de traitements :

Tous les patients avaient des antécédents de traitement pour la RCH. Plus de 90 % des patients avaient été traités par corticoïdes et/ou aminosalicylés et près de 70 % par immunosuppresseurs. Un peu plus de la moitié des patients avaient été traités par un médicament biologique (placebo : 52,0 %, ustekinumab ~6 mg/kg : 54,3 %), il s'agissait le plus souvent d'infliximab (placebo : 40,6 %, ustekinumab ~6 mg/kg : 44,7 %), et d'adalimumab (placebo : 30,7 %, ustekinumab ~6 mg/kg : 27,7 %). Par ailleurs, 53 patients du groupe placebo (16,6 %) et 63 patients du groupe ustekinumab ~6 mg/kg (19,6 %) avaient été traités par vedolizumab.

Antécédents d'échec aux différents traitements de la RCH (voir Tableau 3) :

Le pourcentage de patients en échec aux traitements conventionnels (corticoïdes et/ou 6-mercaptopurine ou azathioprine) était de 94 %. Plus de 80 % des patients des deux groupes étaient

en échec (réponse insuffisante, perte de réponse ou intolérance) ou dépendants des corticoïdes et 54 % étaient en échec de la 6-mercaptopurine et/ou de l'azathioprine.

La moitié des patients (51,1 %) avaient un antécédent documenté d'échec à un médicament biologique (placebo : 50,5 %, ustekinumab ~6 mg/kg : 51,6 %). Parmi les patients qui n'étaient pas en échec d'un traitement biologique (placebo : 49,5 %, ustekinumab ~6 mg/kg : 48,4 %), 7 patients du groupe placebo (2,2 %) et 9 patients du groupe ustekinumab ~6 mg/kg (2,8 %) avaient été antérieurement traités par un médicament biologique, mais sans échec documenté.

La moitié environ des patients étaient en échec d'au moins un anti-TNF α , indépendamment d'un traitement vedolizumab (placebo : 49,8 %, ustekinumab ~6 mg/kg : 50,9 %). Environ 15 % des patients étaient en échec des anti-TNF α et du vedolizumab (placebo : 14,7 % - ustekinumab ~6 mg/kg : 18,0 %) et environ 15 % des patients étaient en échec du vedolizumab, indépendamment d'un traitement par anti-TNF α (placebo : 15,4 % - ustekinumab ~6 mg/kg : 18,6 %).

Tableau 3 : Antécédents d'échec des différents traitements de la rectocolite hémorragique (population principale d'analyse de l'efficacité de l'étude UNIFI-I)

Antécédents d'échec aux traitements de la RCH N (%)	Placebo N = 319	Ustekinumab 130 mg N = 320	Ustekinumab ~6 mg/kg N = 322
Echec* des corticoïdes ou dépendance	267 (83,7)	250 (78,1)	259 (80,4)
Echec* 6-mercaptopurine / azathioprine	173 (54,2)	182 (56,9)	175 (54,3)
Agents biologiques			
Patients sans antécédents d'échec* d'un agent biologique	158 (49,5)	156 (48,8)	156 (48,4)
Jamais traités par un agent biologique	151 (47,3)	145 (45,3)	147 (45,7)
Antécédent d'agent biologique, sans échec documenté	7 (2,2)	11 (3,4)	9 (2,8)
Patients avec antécédent d'échec* d'un agent biologique	161 (50,5)	164 (51,3)	166 (51,6)
Anti-TNF α uniquement (et pas vedolizumab)	112 (35,1)	107 (33,4)	106 (32,9)
D'au moins 1 anti-TNF α (indépendamment du vedolizumab)	159 (49,8)	162 (50,6)	164 (50,9)
Anti-TNF α et vedolizumab	47 (14,7)	55 (17,2)	58 (18,0)
Du vedolizumab (indépendamment des anti-TNF α)	49 (15,4)	57 (17,8)	60 (18,6)

* : réponse insuffisante, perte de réponse ou intolérance

► Critère de jugement principal (ITT)

Le pourcentage de rémission clinique à la semaine 8 (définie par un score Mayo total ≤ 2 , sans aucun sous-score supérieur à 1 une absence d'échec du traitement avant la semaine 8) a été plus important dans le groupe ustekinumab ~6 mg/kg que dans le groupe placebo : 15,5 % versus 5,3 % soit une différence ajustée de 10,2, IC_{95%} = [5,6 ; 14,8] ($p < 0,0001$) (voir Tableau 3).

► Critères de jugement secondaires hiérarchisés (ITT)

L'ustekinumab ~6 mg/kg a été supérieur au placebo ($p < 0,001$) sur l'ensemble des critères de jugement secondaires analysés selon la procédure hiérarchique prévue au protocole (voir Tableau 4), soit le pourcentage de patients ayant une cicatrisation (endoscopique) de la muqueuse (27 % versus 13,8 % respectivement), le pourcentage de patients ayant une réponse clinique (61,8 % versus 31,3 %), la variation du score IBDQ (31,0 points versus 10,0 points) et le pourcentage de patients ayant une cicatrisation histo-endoscopique (18,4 % versus 8,9 %).

Tableau 4 : Résultats sur les critères de jugements principaux et secondaires hiérarchisés, à la semaine 8 (étude UNIFI-I – population ITT)

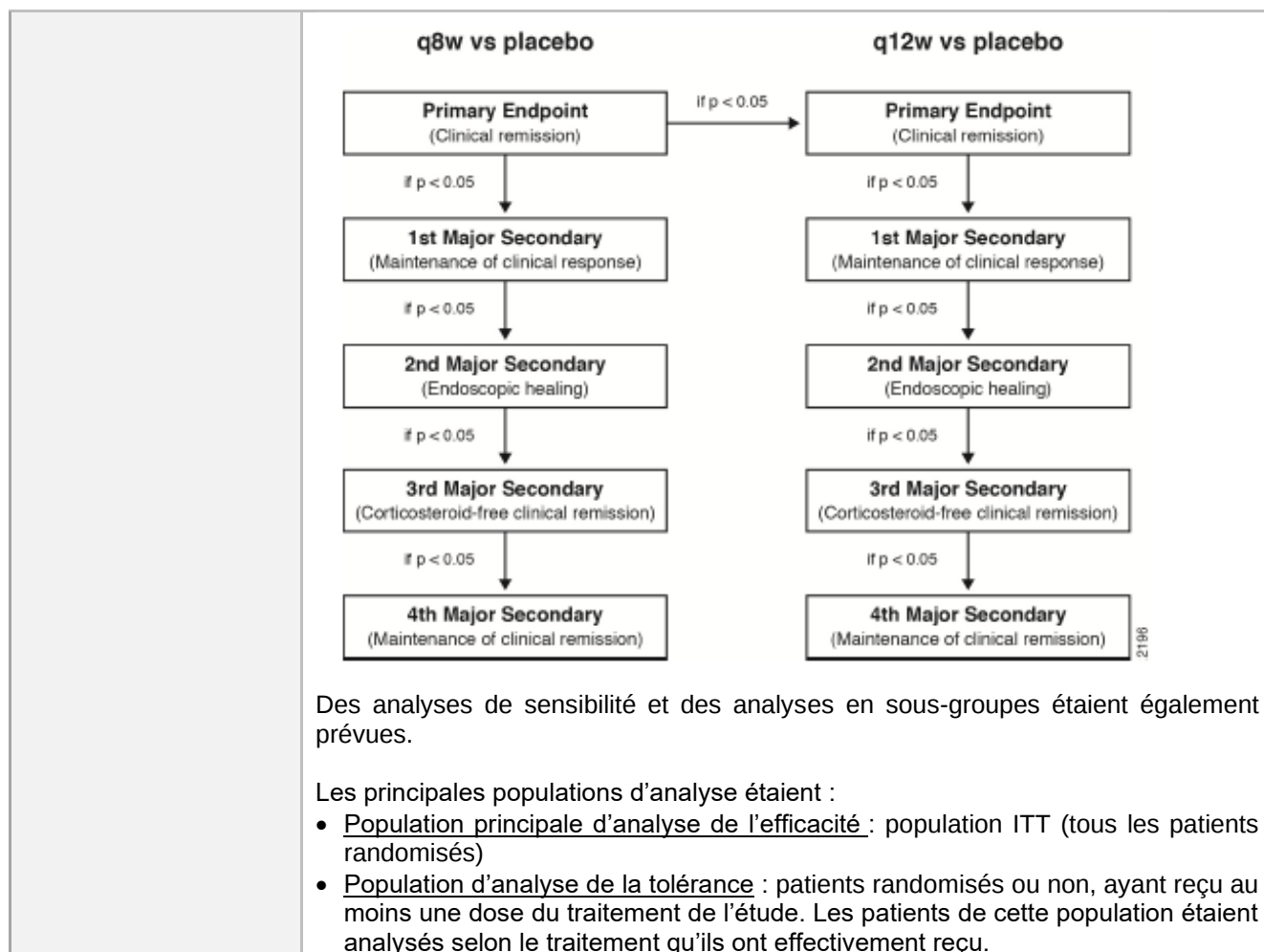
Critères de jugement évalués à S8	Placebo N = 319	Ustekinumab ~6 mg/kg N = 322
Critère de jugement principal		
% de patients en rémission clinique		
n (%)	17 (5,3)	50 (15,5)
Différence absolue ajustée versus placebo (IC _{95%})	-	10,2 [5,6 ; 14,8]
p	-	< 0,001
Critères de jugement secondaires hiérarchisés		
% de patients ayant une cicatrisation endoscopique de la muqueuse		
n (%)	44 (13,8)	87 (27,0)
Différence absolue ajustée versus placebo (IC _{95%})	-	13,3 [7,3 ; 19,3]
p	-	< 0,001
% de patients ayant une réponse clinique		
n (%)	100 (31,3)	199 (61,8)
Différence absolue ajustée versus placebo (IC _{95%})	-	30,5 [23,2 ; 37,8]
p	-	< 0,001
Variation du score IBDQ		
Médiane	10,0	31,0
p	-	< 0,001
% de patients ayant une cicatrisation histo-endoscopique		
n (%)	28 (8,9)	58 (18,4)
Différence absolue ajustée versus placebo (IC _{95%})	-	9,7 [4,5 ; 14,9]
p	-	< 0,001

7.1.1.2 Etude d'entretien (UNIFI-M)

Référence	Etude d'entretien UNIFI-M Versus placebo
Clinicaltrials.gov	Numéro d'enregistrement : NCT02407236
Objectif principal de l'étude	Démontrer la supériorité de l'ustekinumab (SC) en traitement d'entretien par rapport au placebo, en termes rémission clinique à S44 chez des patients ayant une RCH active, modérée à sévère ayant répondu à un traitement d'induction par ustekinumab (IV).
Type de l'étude	Etude de phase III de supériorité versus placebo, randomisée, en double aveugle en groupes parallèles, multicentrique, internationale. Randomisation 1 :1 :1, stratifiée selon l'obtention d'une rémission clinique au moment de la randomisation dans l'étude (oui/non), un traitement par corticoïde oral au moment de la randomisation dans l'étude (oui/non) et selon le traitement de l'étude d'induction (placebo puis ustekinumab ~6 mg/kg IV ou ustekinumab 130 mg IV ou ustekinumab ~6 mg/kg IV). Randomisation centralisée par système interactif de réponse par internet.
Date et durée de l'étude	Premier patient inclus : 19 août 2015 Dernière visite du dernier patient : 12 août 2018 201 sites investigateurs ont randomisé au moins un patient en Asie (78 patients), en Europe de l'Est (215 patients) et dans le reste du monde (Europe centrale, Australie, Canada, Israël, Nouvelle Zélande et Etats-Unis, 230 patients) ; 10 centres français ont participé à cette étude et ont randomisé 26 patients (5,0 %).
Critères d'inclusion	Réponse clinique après traitement par ustekinumab IV pendant l'étude d'induction UNIFI-I, à savoir les patients : ▪ <u>traités par ustekinumab</u> à S0 de l'étude d'induction et réponse clinique à S8, ▪ <u>traités par placebo</u> à S0, sans réponse clinique à S8, mais avec réponse clinique à S16 après traitement par ustekinumab ~6 mg/kg IV à S8. <u>La réponse clinique est définie par :</u> ▪ une diminution relative du score Mayo total, par rapport à sa valeur initiale, d'au moins 30 % et

	▪ une diminution absolue d'au moins 3 points, associée soit à une diminution du sous-score de saignement rectal d'au moins 1 point, soit à un sous-score de saignement rectal de 0 ou 1,
Critères de non inclusion	▪ Absence de réponse clinique au traitement d'induction à S16. ▪ Traitement/modification de traitement non autorisé pendant l'étude d'induction.
Schéma de l'étude et traitements étudiés	➤ Les patients répondant aux critères d'inclusion ont été randomisés pour recevoir l'un des traitements suivants : ▪ placebo SC ; ▪ ustekinumab 90 mg SC toutes les 8 semaines (Q8W) ; ▪ ustekinumab 90 mg SC toutes les 12 semaines (Q12W). Les patients recevaient la 1^{ère} injection à la semaine 0 de l'étude d'entretien ; afin de maintenir l'aveugle, les injections d'ustekinumab ou de placebo ont été réalisées aux semaines 8, 12, 16, 24, 32, 36 et 40. <u>Ces patients constituent la population de l'analyse principale.</u> ➤ Les autres patients avec réponse clinique au traitement d'induction, n'ont pas été randomisés ni inclus dans la population principale d'analyse mais ont poursuivi l'étude en double-aveugle de la façon suivante : ▪ les patients du groupe placebo avec réponse clinique à S8 sont restés sous placebo, ▪ les patients des groupes ustekinumab avec réponse clinique à S16 après réinjection à S8 (répondeurs tardifs) ont été traités par ustekinumab 90 mg SC toutes les 8 semaines. ➤ Les patients sans réponse clinique à S8 ou S16 de l'étude d'induction (UNIFI-I) ne pouvaient pas participer à l'étude d'entretien (UNIFI-M). Pendant les 44 semaines de traitement, les traitements concomitants de la RCH devaient être maintenus à dose stable. Toute instauration ou augmentation de la dose de ces traitements, nécessitée par une perte de réponse clinique devait être considérée comme traitement de secours. Chez les patients traités par corticoïdes à l'entrée dans l'étude, il était demandé à l'investigateur, dès la randomisation dans la phase d'entretien, de diminuer progressivement les doses jusqu'à sa suppression. Pendant l'étude, un traitement transitoire (≤ 4 semaines) était autorisé pour une raison autre que la perte de réponse (par ex. asthme).

	<u>Phase d'extension avec un suivi à long terme :</u> Après la semaine 44, les patients des groupes ustekinumab pouvaient poursuivre le traitement par ustekinumab, en ouvert, pendant 3 années supplémentaires (phase d'extension à long terme de l'étude actuellement en cours, résultats attendus en 2020).
Critère de jugement principal	Rémission clinique à S44 définie par un score Mayo total ≤ 2, sans aucun sous-score > 1. L'endoscopie a fait l'objet d'une relecture centralisée.
Critères de jugement secondaires	<u>Critères de jugement secondaires hiérarchisés</u> (voir étude UNIFI-I pour les définitions) évalués à S44 : ▪ Maintien de la réponse clinique ▪ Cicatrisation endoscopique de la muqueuse ▪ Rémission clinique sans recours aux corticoïdes ▪ Maintien de la rémission clinique chez les patients en rémission clinique au moment de la randomisation dans l'étude d'entretien. Pour tous les critères, les patients chez lesquels était observé un échec du traitement (recours à une stomie ou à une colectomie, arrêt du traitement de l'étude en raison d'un manque d'efficacité ou d'un événement indésirable lié à une aggravation de la maladie, un/des changements du traitement de la RCH avant la semaine 44) étaient considérés comme ne satisfaisant pas le critère étudié. <u>Critères exploratoires :</u> Paramètres pharmacocinétiques, biomarqueurs de l'inflammation (protéine C-réactive (CRP), calprotectine fécale, lactoferrine fécale), qualité de vie (IBDQ, SF36, EQ-5D).
Taille de l'échantillon	Selon l'hypothèse d'un taux de rémission clinique (critère principal) comparable à celui observé dans les études d'entretien pour les médicaments biologiques les plus récents (golimumab et vedolizumab), soit 20 % pour le placebo et 40 % pour l'ustekinumab 90 mg SC Q8W, 109 patients par groupe (soit un total de 327 patients) ont été jugés nécessaires pour fournir une puissance de 90 % avec un seuil de significativité bilatéral fixé à 0,05.
Méthode d'analyse des résultats	Le pourcentage de patients en rémission clinique (critère de jugement principal) de chaque groupe ustekinumab a été comparé à celui du groupe placebo par un test du chi-2 de Cochran-Mantel-Haenszel (CMH), stratifié selon l'obtention d'une rémission clinique au moment de la randomisation dans l'étude (oui/non) et selon le traitement de l'étude d'induction (placebo puis ustekinumab ~6 mg/kg IV / ustekinumab 130 mg IV / ustekinumab ~6 mg/kg IV). Les 3 premiers critères de jugement secondaires ont été analysés de la même façon que le critère de jugement principal. Le 4^{ème} critère (maintien de la rémission clinique) a été analysé par un test du chi-2 de Cochran-Mantel-Haenszel (CMH), stratifié selon le traitement de l'étude d'induction (placebo puis ustekinumab ~6 mg/kg IV / ustekinumab 130 mg IV / ustekinumab ~6 mg/kg IV). <u>Contrôle de l'inflation du risque alpha liée aux comparaisons multiples :</u> Il était prévu d'analyser le critère de jugement principal dans le groupe ustekinumab Q8W en premier, si la significativité était démontrée ($p < 0,05$), il était ensuite testé dans le groupe Q12W. En cas de significativité du critère principal, les critères secondaires étaient testés dans l'ordre prévu.



► Effectifs

Un total de 783 patients a été inclus dans l'étude d'entretien, parmi lesquels :

- 523 ont été **randomisés** (population de l'analyse principale) pour être traités par :
 - ustekinumab 90 mg SC administré toutes les 8 semaines (Q8W) : 176 patients,
 - ustekinumab 90 mg SC administré toutes 12 semaines (Q12W) : 172 patients,
 - ou par placebo : 175 patients,
- 260 n'ont pas été randomisés mais ont été traités et suivis :
 - patients ayant répondu au placebo pendant l'étude d'induction et poursuivant ce traitement : 103 patients,
 - patients répondeurs tardifs poursuivant le traitement par ustekinumab 90 mg SC toutes les 8 semaines : 157 patients.

Dans la population randomisée, le pourcentage de patients ayant arrêté prématurément l'étude a été de 14,0 % et 10,2 % dans les groupes ustekinumab 90 mg SC Q8W et Q12W et de 24,6 % dans le groupe placebo.

Dans le groupe placebo, les principales raisons d'arrêt de l'étude ont été une aggravation de la maladie (9,1 %) et un manque d'efficacité (8,6 %). Dans les groupes ustekinumab, les principales raisons d'arrêt ont été un manque d'efficacité (4,1 % et 3,4 %) et un événement indésirable autre que l'aggravation de la maladie (2,3 % dans chaque groupe).

Dans le groupe des répondeurs tardifs (patients non randomisés), les principales raisons d'arrêt de l'étude ont été un manque d'efficacité (6,4 %) et une aggravation de la maladie (5,1 %).

Dans le groupe placebo répondeur à S8 et maintenu sous placebo (patients non randomisés), les principales raisons d'arrêt de l'étude ont été un manque d'efficacité (8,7 %) et une aggravation de la maladie (7,8 %).

► Principales caractéristiques des patients

Les caractéristiques des patients inclus dans l'étude d'entretien étaient comparables à celle de l'étude d'induction et comparable entre les groupes.

Parmi les 523 patients randomisés, 489 (93,5 %) était en échec (réponse insuffisante, intolérance, dépendance) des traitements conventionnels (corticoïdes, 6-marcaptopurine/azathioprine).

Par ailleurs, 249 patients (47,6 %) étaient en échec à au moins un médicament biologique parmi lesquels, 215 (86,3 %, soit 41,1 % de l'effectif total de l'étude) étaient à la fois en échec des traitements biologiques et des traitements conventionnels) et 274 patients (52,4 %) n'étaient pas en échec d'un traitement biologique mais étaient en échec des traitements conventionnels.

► Critère de jugement principal (ITT)

A l'inclusion dans l'étude d'entretien, 25,7 % des patients du groupe placebo et respectivement 21,6 % et 23,3 % des patients des groupes ustekinumab 90 mg SC Q8W et Q12W étaient en rémission clinique.

A S44, le pourcentage de patients en rémission clinique a été plus important dans les groupes ustekinumab 90 mg SC Q8W (43,8 %) et ustekinumab Q12W (38,4 %) que dans le groupe placebo (24,0 %), soit une différence absolue ajustée de respectivement 19,7 % ($IC_{95\%} = [10,3 ; 29,0]$; $p < 0,001$) et 14,5 % ($IC_{95\%} = [5,5 ; 23,6]$, $p = 0,002$).

Les différentes causes d'échec au traitement, composante du critère de rémission clinique sont présentées dans le Tableau 5. Dans les trois groupes, il s'agissait principalement de l'arrêt du traitement de l'étude en raison d'un manque d'efficacité ou d'un événement indésirable lié à une aggravation de la maladie, du recours à un traitement de secours après une poussée et d'un changement de traitement de la RCH non autorisé. Le recours à une stomie ou une colectomie a concerné très peu de patients : 1 patient dans chacun des groupes ustekinumab et 3 patients du groupe placebo.

Tableau 5 : Patients ayant eu au moins un critère d'échec du traitement avant la semaine 44 (étude UNIFI-M – population ITT)

N (%)	Patients randomisés		
	Placebo	UST 90 mg SC /12s	UST 90 mg SC /8s
Nombre de patients	175	172	176
Patients avec au moins 1 critère d'échec du traitement	66 (37,7)	33 (19,2)	18 (10,2)
Recours à une stomie ou à une colectomie	3 (1,7)	1 (0,6)	1 (0,6)
Arrêt du traitement de l'étude en raison d'un manque d'efficacité ou d'un événement indésirable lié à une aggravation de la maladie	31 (17,7)	11 (6,4)	6 (3,4)
Traitement de secours après une poussée	26 (14,9)	16 (9,3)	7 (4,0)
Changement non autorisé du traitement de la RCH	27 (15,4)	12 (7,0)	10 (5,7)

► Critères de jugement secondaires hiérarchisés (ITT)

Les deux schémas d'administration de l'ustekinumab ont été supérieurs au placebo sur l'ensemble des critères secondaires de l'analyse hiérarchique, à l'exception du dernier critère (maintien de la rémission clinique jusqu'à la semaine 44) chez les patients du groupe ustekinumab 90 mg SC Q8W (voir Tableau 6).

Tableau 6 : Résultats sur les critères de jugement secondaires hiérarchisés (étude UNIFI-M – population ITT)

Critères de jugement secondaires hiérarchisés	Patients randomisés		
	Placebo N = 175	UST 90 mg SC QW12 N = 172	UST 90 mg SC QW8 N = 176
Maintien de la réponse clinique jusqu'à S44			
n (%)	78 (44,6)	117 (68,0)	125 (71,0)
Différence ajustée (IC _{95%})		23,5 [13,7 ; 33,3]	26,4 [16,6 ; 36,1]
p		< 0,001	< 0,001
Cicatrisation endoscopique de la muqueuse à S44			
n (%)	50 (28,6)	75 (43,6)	90 (51,1)
Différence ajustée (IC _{95%})		15,2 [5,8 ; 24,6]	22,5 [12,8 ; 32,2]
p		0,002	< 0,001
Rémission clinique à S44 sans recours aux corticoïdes			
n (%)	41 (23,4)	65 (37,8)	74 (42,0)
Différence ajustée (IC _{95%})		14,5 [5,5 ; 23,6]	18,5 [9,3 ; 27,8]
p		0,002	< 0,001
Maintien de la rémission clinique jusqu'à S44*			
Patients en rémission clinique à l'inclusion, n (%)	45 (25,7)	40 (23,3)	38 (21,6)
Maintien de la rémission clinique jusqu'à S44, n (%)	17 (37,8)	26 (65,0)	22 (57,9)
Différence ajustée (IC _{95%})		28,4 [8,0 ; 48,9]	20,3 [0 ; 40,6]
p		0,011	0,069 (NS)

UST : ustekinumab.

* : chez les patients en rémission au moment de la randomisation dans l'étude d'entretien (UNIFI-M)

► Analyse exploratoire en sous-groupe chez les patients avec antécédent d'échec à au moins un médicament biologique (sans stratification à la randomisation sur ce critère)

Chez les patients ayant un antécédent d'échec à un médicament biologique, soit 102 patients dans le groupe Q12W, 91 patients dans le groupe Q8W et 88 patients dans le groupe placebo, le pourcentage de rémission clinique à S44 a été respectivement de 49,0 %, 39,6 % et 17,0 %. En l'absence de mesure de gestion de l'inflation du risque α lié à la multiplicité des tests, ces résultats doivent être considérés à titre exploratoire.

7.1.1.3 Méta-analyses de comparaison indirecte en réseau

En l'absence d'étude ayant comparé directement l'ustekinumab aux autres médicaments biologiques, deux méta-analyses en réseau (selon la méthode bayésienne) ont été effectuées pour évaluer l'efficacité de l'ustekinumab par rapport aux comparateurs actifs :

- à la fin de la période d'induction (6-8 semaines selon les comparateurs)
- à la fin d'une période de traitement d'un an (comprenant la période d'induction et celle d'entretien du traitement, soit 44 à 54 semaines selon les comparateurs).

Ces deux méta-analyses de comparaison indirecte ont porté sur des études ayant inclus des patients atteints de RCH active modérée à sévère, sans antécédent d'échec d'un médicament biologique ou avec antécédent d'échec d'un médicament biologique. Une première méta-analyse a porté sur le sous-groupe des patients sans antécédent d'échec d'un médicament biologique et la deuxième sur le sous-groupe des patients avec antécédent d'échec d'un médicament biologique.

Les schémas des études incluses étant différents (avec ou sans randomisation après le traitement d'induction) des modélisations selon 2 approches différentes ont été faites pour obtenir un groupe placebo commun à toutes les études pour les évaluations à long terme.

Au total, 21 études ont été incluses dont 11 pour la méta-analyse de comparaison indirecte concernant la phase d'induction et 7 études pour celle concernant le traitement d'entretien.

Ces données sont peu contributives et des études cliniques de comparaison directe doivent être réalisées afin d'établir l'efficacité relative de l'ustekinumab par rapport à ses comparateurs.

7.1.2 Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans l'étude UNIFI-I en termes de la variation du score IBDQ évalué à l'issue de la phase d'induction à S8 mettant en évidence la supériorité de l'ustekinumab par rapport au placebo (respectivement 31,0 points versus 10,0 ; $p < 0,001$), toutefois, ce critère n'a pas été évalué à plus long terme au cours de la phase d'entretien de l'étude UNIFI-I parmi les critères de jugement secondaires hiérarchisés.

La qualité de vie a été également évaluée à l'aide des questionnaires SF-36 et EQ-5D à S8 et S44. S'agissant de critères exploratoires, les résultats relatifs à ces critères ne peuvent être retenus.

07.2 Tolérance

7.2.1 Données issues des études cliniques

► Etude d'induction UNIFI-I

Analyse jusqu'à S8

Le pourcentage de patients ayant eu au moins un événement indésirable (EI) jusqu'à S8 a été de 50,0 % dans le groupe ustekinumab ~6 mg/kg IV et 48,0 % dans le groupe placebo.

Une réaction à la perfusion a été observée chez 3 patients du groupe ustekinumab ~6 mg/kg (0,9 %) et 6 patients du groupe placebo (1,9 %) dont 1 cas grave de migraine chez un patient sous ustekinumab ~6 mg/kg et 1 cas de réaction anaphylactique ayant entraîné l'arrêt du traitement dans le groupe placebo.

Les EI ont été considérés comme liés au traitement chez 14,1 % des patients du groupe ustekinumab ~6 mg/kg et 11,0 % du groupe placebo. Il s'agissait principalement de troubles gastro-intestinaux (3,4 % dans le groupe ustekinumab ~6 mg/kg versus 2,5 % dans le groupe placebo), les plus fréquents ayant été dans le groupe ustekinumab ~6 mg/kg des infections virales des voies respiratoires supérieures (1,3 %), de la fatigue (1,6 %), des douleurs abdominales (0,9 %) et des flatulences (0,9 %). Il s'agissait de céphalées (1,3 %) dans le groupe placebo.

Les EI ont été considérés comme graves chez 3,1 % des patients du groupe ustekinumab ~6 mg/kg et 6,6 % des patients du groupe placebo. Il s'agissait principalement de RCH observée dans le groupe placebo (11/319 patients, 3,4 %, versus 3/319 patients, 0,9 %, dans le groupe ustekinumab ~6 mg/kg).

Les autres EI graves observés ont été une hyperventilation (2 patients du groupe ustekinumab IV 130 mg, 0,6 %) et une thrombose veineuse profonde (2 patients du groupe ustekinumab ~6 mg/kg, 0,6 %). Ces EI graves n'ont pas été jugés liés au traitement.

Analyse à S16

Le pourcentage de patients ayant eu au moins un événement indésirable (EI) jusqu'à S16 a été de 50,6 % dans le groupe ustekinumab ~6 mg/kg et de 48,0 % dans le groupe placebo.

Une réaction à la perfusion a été observée chez 3 (0,9 %) patients du groupe ustekinumab ~6 mg/kg et 6 (1,9 %) patients du groupe placebo.

Les EI ont été considérés comme liés au traitement chez 14,1 % des patients du groupe ustekinumab ~6 mg/kg et 11,0 % du groupe placebo, Il s'agissait principalement d'infections virales des voies aériennes supérieures (1,3 %), de fatigue (1,3 %), de flatulences (0,9 %), et rectocolite hémorragique (0,9 %).

Le pourcentage de patients ayant eu au moins un EI grave a été de 3,4 % (11/320) dans le groupe ustekinumab ~6 mg/kg et de 6,9 % (22/319) dans le groupe placebo, principalement une RCH (placebo : 11/319 soit 3,4 %, ustekinumab ~6 mg/kg : 4/320 soit 1,3 %).

Jusqu'à la visite de suivi, deux cancers ont été diagnostiqués (cancer de la prostate et adénocarcinome rectal, déclarés comme EI graves) chez les patients traités par ustekinumab 130 mg puis ustekinumab 90 mg SC. Ces cas de cancers n'ont été jugés comme liés au traitement par l'investigateur.

► Etude d'entretien UNIFI-M

Dans la population des patients randomisés (n = 523), le pourcentage de patients ayant eu au moins un EI a été de chez 78,9 % dans le groupe placebo, 69,2 % dans le groupe ustekinumab 90 mg SC Q12W et chez 77,3 % dans le groupe ustekinumab 90 mg Q8W.

Les EI ont été considérés comme liés au traitement chez 28,6 % des patients du groupe placebo, 26,1 % des patients du groupe ustekinumab 90 mg SC Q8W et 17 % des patients du groupe ustekinumab 90 mg SC Q12W, il s'agissait le plus souvent de rhinopharyngites (placebo : 1,1 %, ustekinumab 90 mg SC Q12W : 1,7 %, ustekinumab 90 mg SC Q8W : 4,0 %).

Un EI grave a été observé chez un peu moins de 10 % des patients de chaque groupe ; l'EI grave le plus fréquemment rapporté a été une RCH (placebo : 4,6 %, ustekinumab 90 mg SC Q12W : 0,6 %, ustekinumab 90 mg SC Q8W : 1,1 %).

Les EI graves observés chez au moins 2 patients des groupes ustekinumab ont été :

- une colite à cytomégalovirus (2 patients du groupe ustekinumab 90 mg SC Q12W),
- un avortement spontané (2 patients du groupe ustekinumab 90 mg SC Q8W),
- une anémie (2 patients du groupe ustekinumab 90 mg SC Q12W),
- une diverticulite (1 patient de chaque groupe ustekinumab).

Au cours de la phase d'entretien, des cancers ont été rapportés chez 5 patients traités par ustekinumab et un patient ayant reçu uniquement le placebo.

Chez les patients randomisés traités par ustekinumab Q8W ou Q12W, il s'agissait d'un cas de cancer du côlon (diagnostiqué à S8), d'un cas de carcinome papillaire à cellules rénales, de 2 carcinomes cutanés épidermoïdes diagnostiqué chez un même patient ayant un antécédent de traitement par azathioprine de plus de 2 ans et ayant reçu l'azathioprine pendant l'étude. Ces cas n'ont été jugés comme liés au traitement par l'investigateur.

Chez les patients non randomisés, il s'agissait d'un cas de carcinome cutané épidermoïde situé à l'emplacement d'un carcinome cutané épidermoïde déjà excisé chez un patient ayant un antécédent de traitement de plus de 2 ans avec la 6-mercaptopurine, de 2 carcinomes basocellulaires diagnostiqués chez un même patient ayant un antécédent de traitement de plus de 2 ans avec l'azathioprine. Pour le patient du groupe placebo il s'agissait d'un cancer du testicule.

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

STELARA, dans le cadre de son PGR initial, faisait l'objet d'actions additionnelles de réduction des risques dont la distribution de documents ciblant les risques de réactions graves d'hypersensibilité, de tumeurs et d'infections graves. Ces mesures additionnelles de réduction des risques ont été retirées du PGR après validation par le PRAC en 2018. Les informations sur ces risques sont décrites dans le RCP.

La dernière version du PGR européen (version 15.4) approuvé dans le cadre de la nouvelle indication RCH fait mentions des risques importants identifiés et potentiels et des informations manquantes suivantes :

Risques importants identifiés	Réactions d'hypersensibilités systémiques graves Paralysie faciale Psoriasis pustuleux Psoriasis érythrodermique
Risques importants potentiels	Infections graves, y compris infections mycobactériennes et salmonelloses Tumeurs Événements cardiovasculaires Dépression grave, y compris tendances suicidaires Syndrome de leucoencéphalopathie postérieure réversible (SLPR) Maladie thromboembolique veineuse Exposition pendant la grossesse
Informations manquantes	Utilisation chez les patients ayant des antécédents de tuberculose latente ou de tuberculose Utilisation chez les patients présentant une tumeur concomitante ou des antécédents de tumeur Utilisation chez les patients ayant utilisé récemment ou utilisant de façon concomitante un traitement immunosuppresseur autre que MTX, 6-MP, AZA, 5-ASA et corticostéroïdes Sécurité à long terme chez les patients psoriasiques âgés de 12 ans et plus Impact à long terme sur la croissance et le développement des patients psoriasiques âgés de 12 ans et plus Sécurité à long terme chez les patients adultes présentant une maladie de Crohn active modérée à sévère Sécurité à long terme chez les patients adultes présentant une rectocolite hémorragique active modérée à sévère

Les activités additionnelles du PGR prévoient l'extension à long terme de l'étude CNTO1275UCO3001 et deux études observationnelles post AMM (PASS) utilisant le registre SWIBREG et le SNDS dont le but est d'évaluer la tolérance d'ustekinumab et d'autres traitements de la RCH chez les patients atteints de RCH active modérée à sévère.

7.2.3 Données de pharmacovigilance

Le laboratoire a fourni les 3 derniers PSUR couvrant une période allant du 01/01/2016 au 31/12/2018.

PSUR couvrant la période de 01/01/2016 au 31/12/2016 :

Aucun signal grave de tolérance n'a été mis en évidence au cours de la période.

Les infections graves, les tumeurs, y compris les cancers cutanés non-mélanomes et les événements cardiovasculaires ont été considérés comme des risques potentiels importants.

PSUR couvrant la période de 01/01/2017 au 31/12/2017 :

Une revue cumulée des cas de tumeurs, d'infections graves et d'événements cardiovasculaires a été réalisée : aucun nouveau signal de sécurité n'a été identifié pour ces risques.

En suivi de la notification d'un cas grave de purpura vasculaire avec vascularite leucocytoclasique une revue cumulative des données sur la vascularite et le purpura non thrombotique a été prévue.

PSUR couvrant la période de 01/01/2018 au 31/12/2018 :

L'alvéolite allergique et la pneumonie à éosinophiles ont été identifiées après commercialisation comme nouveaux effets indésirables et ont été ajoutées au RCP.

La sinusite, nouvel effet indésirable identifié au cours des études dans la RCH, a été également ajoutée au RCP.

7.2.5 Données issues du RCP

Selon le RCP, les effets indésirables les plus fréquemment observés ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) chez les patients traités par l'ustekinumab, toutes indications confondues, sont des infections des voies aériennes supérieures, notamment les rhinopharyngites et les sinusites, des vertiges, des céphalées, de la diarrhée, des nausées, des vomissements, du prurit, une dorsalgie, une myalgie, une arthralgie, de la fatigue, une douleur et un érythème au site d'injection.

Risques particuliers (voir le RCP pour plus d'informations) :

Infections

L'ustekinumab peut potentiellement augmenter le risque d'infection et réactiver des infections latentes. Lors des études cliniques, de graves infections bactériennes, fongiques et virales ont été observées chez des patients recevant STELARA.

Des précautions doivent être prises lorsque l'utilisation de STELARA est envisagée chez les patients ayant une infection chronique ou ayant des antécédents d'infections récurrentes, notamment en cas de tuberculose latente.

Le traitement est contre-indiqué en cas d'infection active et cliniquement importante telle qu'une tuberculose active.

Réactions d'hypersensibilité systémique et respiratoire systémique

Des réactions d'hypersensibilité graves ont été rapportées depuis la mise sur le marché du produit, dans certains cas plusieurs jours après le traitement. Des anaphylaxies et angioedèmes sont survenus. Des cas rares ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1000$) d'alvéolite allergique et de pneumopathie à éosinophiles et très rares ($< 1/10\ 000$) de pneumopathie organisée non infectieuse ont été rapportés depuis la commercialisation, dont certains de complications graves. En cas de survenue d'une réaction anaphylactique ou d'une autre réaction d'hypersensibilité grave, un traitement approprié doit être instauré et l'administration de STELARA doit être interrompue.

Hypersensibilité et réaction liées à la perfusion

Dans les études dans la maladie de Crohn et de la RCH, des événements indésirables ont été rapportés, survenus pendant ou dans l'heure suivant la perfusion, toutefois, aucun événement de type anaphylaxie ou autre réaction grave liée à la perfusion n'a été rapporté après l'administration de la dose unique en perfusion.

Risque tumoral

Les immunosuppresseurs comme l'ustekinumab sont susceptibles d'augmenter le risque de tumeur maligne. Certains patients ayant reçu STELARA au cours d'études cliniques ont développé des tumeurs malignes cutanées et non-cutanées.

Tous les patients doivent être surveillés pour éviter l'apparition d'un cancer de la peau non-mélanome, en particulier ceux âgés de plus de 60 ans, ceux avec des antécédents médicaux de traitements prolongés par immunosuppresseurs ou ceux ayant des antécédents de traitement par puvathérapie.

07.3 Résumé & discussion

► Efficacité

L'efficacité de l'ustekinumab dans le traitement de la RCH repose sur deux études de phases de phase III (UNIFI-I et UNIFI-M) de supériorité versus placebo, randomisées, en double aveugle, multicentrique. Ces études ont été réalisées chez des adultes ayant une RCH active modérée à sévère (score Mayo total de 6 à 12 à la semaine 0 et sous-score endoscopique ≥ 2), en échec d'au moins un traitement conventionnel ou en échec d'un médicament ou plusieurs médicaments biologiques (anti-TNF α et/ou vedolizumab).

La demande du laboratoire d'inscrire STELARA (ustekinumab) dans l'extension d'indication à la RCH concerne uniquement le sous-groupe des patients ayant un antécédent d'échec à la fois au

traitement conventionnel et à un médicament biologique. La randomisation de l'étude UNIFI-I était stratifiée en fonction d'un antécédent d'échec ou non à un médicament biologique. La quasi-totalité (94 %) des patients à l'inclusion dans l'étude UNIFI-I étaient en échec des traitements conventionnels et environ la moitié étaient traités par médicaments biologiques (anti-TNF α majoritairement et/ou vedolizumab).

L'étude UNIFI-I (n = 961) a évalué l'ustekinumab en traitement d'induction par voie intraveineuse (IV) selon de posologies différentes, soit une dose fixe de 130 mg (non retenue par AMM), soit une dose calculée en fonction du poids d'environ 6 mg/kg, comparativement au placebo après 8 semaines de traitement.

L'étude UNIFI-M (n = 523) a évalué l'ustekinumab en traitement d'entretien par voie sous-cutanée (SC) à la dose de 90 mg toutes les 8 ou 12 semaines, comparativement au placebo, chez les patients de l'étude d'induction ayant eu une réponse clinique au traitement par ustekinumab évaluée après 8 semaines de suivi. La **réponse clinique** était définie par une diminution relative du score Mayo total, par rapport à sa valeur initiale, d'au moins 30 % et une diminution absolue d'au moins 3 points, associée soit à une diminution du sous-score de saignement rectal d'au moins 1 point, soit à un sous-score de saignement rectal de 0 ou 1.

Le critère de jugement principal de la phase d'induction était la **rémission clinique** obtenue à S8 définie par :

- un score Mayo total ≤ 2 , sans aucun sous-score > 1 ,
- ET pas d'échec du traitement¹⁵ avant S8

Un échec au traitement était défini par la nécessité d'un recours à une stomie ou à une colectomie ou un/des changements du traitement de la RCH, à l'instauration d'un traitement par corticoïde en raison de l'aggravation de la maladie (budésonide et béclo méthasone exclus), à une augmentation de la dose de corticoïde supérieure aux limites prévues par le protocole, à l'instauration d'un traitement par 5-ASA ou par 6-mercaptopurine/azathioprine/méthotrexate ou augmentation de leur dose par rapport à la dose à l'inclusion en raison de l'aggravation de la maladie.

A l'issue de la phase d'induction soit à 8 semaines, le pourcentage de patients en rémission clinique a été plus important dans le groupe ustekinumab ~6 mg/kg que dans le groupe placebo : 15,5 % versus 5,3 % ($p < 0,0001$).

L'ustekinumab ~6 mg/kg a également été supérieur au placebo sur l'ensemble des critères de jugement secondaires analysés selon une procédure hiérarchique ($p < 0,001$) :

- pourcentage de patients ayant une cicatrisation endoscopique de la muqueuse : 27,0 % versus 13,8 %
- pourcentage de patients ayant une réponse clinique : 61,8 % versus 31,3 %
- variation du score IBDQ (médiane) : 31,0 points versus 10,0 points
- pourcentage de patients ayant une cicatrisation histo-endoscopique : 18,4 % versus 8,9 %.

Un total de 523 patients ayant eu une réponse clinique à l'issue de la phase d'induction a été inclus dans l'étude d'entretien et randomisé pour recevoir l'ustekinumab 90 mg SC toutes les 8 semaines (ustekinumab Q8W : n = 176), l'ustekinumab 90 SC toutes les 12 semaines (ustekinumab Q12W : n = 172) ou le placebo (n = 175).

A l'inclusion dans l'étude d'entretien, 21,6 % et 23,3 % des patients des groupes ustekinumab Q8W et Q12W et 25,7 % des patients du groupe placebo étaient en rémission clinique. A S44, le pourcentage de patients en rémission clinique a été plus important dans les groupes ustekinumab Q8W (43,8 %) et Q12W (38,4 %) que dans le groupe placebo (24,0 %), soit une différence absolue ajustée de respectivement 19,7 % ($p < 0,001$) et 14,5 % ($p = 0,002$).

¹⁵ **Définition de l'échec du traitement** : patients ayant eu recours à une stomie ou à une colectomie ou un/des changements du traitement de la RCH (par ex. instauration d'un traitement interdit (à l'exception des antibiotiques, de la nutrition parentérale et des aphérèses), à l'instauration d'un traitement par corticoïde en raison de l'aggravation de la maladie (budésonide et béclo méthasone exclus), à une augmentation de la dose de corticoïde supérieure aux limites prévues par le protocole, à l'instauration d'un traitement par 5-ASA ou par 6-mercaptopurine/azathioprine/méthotrexate ou augmentation de leur dose par rapport à la dose à l'inclusion en raison de l'aggravation de la maladie.

Les groupes ustekinumab ont également été supérieurs au placebo sur les critères de jugement secondaires hiérarchisés, excepté dans le groupe Q8W pour le dernier critère de l'analyse hiérarchisée qui était le maintien de la rémission clinique jusqu'à S44. Les différences statistiquement significatives versus placebo observées sur les autres critères étaient respectivement pour les groupes Q8W et Q12W :

- maintien de la réponse clinique jusqu'à S44 : 26,4 % et 23,5 % ($p < 0,001$)
- cicatrisation endoscopique de la muqueuse à S44 : 22,5 % ($< 0,001$) et 15,2 % ($p = 0,002$)
- rémission clinique à S44 sans recours aux corticoïdes : 18,5 % ($< 0,001$) et 14,5 % ($p = 0,002$)

Dans le groupe Q12W, le maintien de la rémission clinique jusqu'à S44 a été de 37,8 % versus 28,4 % dans le groupe placebo ($p = 0,04$).

► Tolérance

Le profil de tolérance de l'ustekinumab dans la RCH est similaire à celui connu dans les autres indications avec, principalement, des infections des voies aériennes supérieures, notamment les rhinopharyngites et des sinusites, des vertiges, des céphalées, de la diarrhée, des nausées, des vomissements, du prurit, une dorsalgie, une myalgie, une arthralgie, de la fatigue, une douleur et un érythème au site d'injection.

Les données de pharmacovigilance du dernier PSUR évalué (couvrant l'année 2018) ont conduit à l'actualisation du RCP avec l'ajout de l'alvéolite allergique et de la pneumonie à éosinophiles identifiées après commercialisation comme nouveaux effets indésirables (fréquence rare) et de la sinusite (très fréquent), nouvel effet indésirable identifié au cours des études dans la RCH.

Dans le PGR, les risques importants identifiés sont les réactions d'hypersensibilités systémiques graves, une paralysie faciale, un psoriasis pustuleux, et un psoriasis érythrodermique ; les risques importants potentiels sont les infections graves, y compris infections mycobactériennes et salmonelloses, les tumeurs, les événements cardiovasculaires, une dépression grave, y compris tendances suicidaires, un syndrome de leucoencéphalopathie postérieure réversible (SLPR), une maladie thromboembolique veineuse.

► Discussion

Le développement clinique de l'ustekinumab dans la RCH repose sur des études qui ont inclus des adultes atteints de RCH active modérée à sévère, en échec d'un traitement conventionnel ou d'un médicament biologique, indication retenue dans l'AMM et qui correspond à une 2^{ème} ou une 3^{ème} ligne de traitement.

Il convient de noter que conformément à sa doctrine, la Commission de la transparence considère que deux médicaments ont fait l'objet d'un développement concomitant lorsque leurs essais cliniques pivots respectifs ont été réalisés totalement ou partiellement au cours de la même période de temps ou qu'ils ont débuté avant la mise à disposition de l'un d'entre eux. La Commission a estimé que développement clinique de STELARA dans la RCH ne peut être considéré comme concomitant à celui d'ENTYVIO dans la mesure où :

- d'une part, l'AMM initiale d'ENTYVIO date de mai 2014 et son étude pivot (GEMINI I) a été réalisée entre 2009 et 2012 et,
- d'autre part, l'étude pivot ayant évalué STELARA dans la RCH (UNIFI I) a été réalisée entre août 2015 et septembre 2017, la comparaison à ENTYVIO était donc réalisable.

En l'absence de comparaison aux anti-TNF α , traitements biologiques de référence en 2^{ème} ligne de traitement après échec des traitements conventionnels, une place en tant qu'alternative aux anti-TNF α ne peut être envisagée pour l'ustekinumab. Le laboratoire sollicite donc son inscription en 3^{ème} ligne, chez les patients en échec à un traitement conventionnel et à un médicament biologique. Par conséquent, les patients naïfs de traitement biologique ne font pas partie de la demande. Celle-ci est cohérente avec les conclusions précédentes de la Commission de la transparence pour le vedolizumab et le tofacitinib, lors de leur demande d'inscription initiale chez des patients en échec aux traitements conventionnels ou à un anti-TNF α : la Commission avait conclu, en l'absence de données comparatives versus anti-TNF α , à SMR important uniquement chez les patients en échec des traitements conventionnels et des anti-TNF α . Depuis, le vedolizumab a été réévalué à la lumière de nouvelles données versus anti-TNF α chez les patients en échec des seuls traitements

conventionnels et a obtenu un avis favorable de la Commission pour une inscription en alternative aux anti-TNF α en 2^{ème} ligne de traitement (avis du 18/03/2020).

Les études UNIFI-I et UNFI-M sont de bonne qualité méthodologique avec notamment la hiérarchisation de l'analyse du critère de jugement principal et des principaux critères de jugements secondaires. Le critère de jugement principal choisi, la rémission clinique, est un critère de jugement cliniquement pertinent. Il s'agissait d'un score composite tenant compte de la sévérité de la maladie et de l'absence d'échec au traitement, lui-même défini par la nécessité de recourir à différents types de traitements complémentaires, y compris la chirurgie.

Dans l'ensemble de la population de ces études (patients en échec d'un traitement conventionnel ou d'un médicament biologique), l'ustekinumab a démontré sa supériorité par rapport au placebo en traitement d'induction qui s'est confirmée dans le temps avec une taille d'effet et une différence absolue versus placebo plus importantes après 44 semaines de traitement d'entretien. Des analyses exploratoires en sous-groupes ont suggéré une efficacité comparable dans le sous-groupe de patients ayant un antécédent d'échec à un médicament biologique qui représentait environ 50 % des patients.

Les résultats issus de l'analyse des critères de jugement secondaires hiérarchisés, sur la population totale de l'étude, ont montré que l'ustekinumab, comparativement au placebo, avait permis d'obtenir un pourcentage plus important de rémission clinique tout en diminuant la consommation des corticoïdes. Dans l'étude d'induction, la démonstration de la supériorité de l'ustekinumab par rapport au placebo a été également faite à sur l'obtention de la cicatrisation endoscopique et histologique de la muqueuse, cette dernière étant associée à une meilleure évolution clinique. En revanche, on ne dispose pas de données spécifiques concernant le recours à une stomie ou une colectomie (le recours à une stomie ou une colectomie était un critère d'échec faisant partie du critère composite définissant la rémission clinique).

Une amélioration de la qualité de vie appréciée par la du score IBDQ, en tant que critère de jugement secondaire hiérarchisé, a été démontrée uniquement dans l'étude d'induction (semaine 8). Dans l'étude d'entretien, la qualité de vie (appréciée par les scores IBDQ, SF-36, EQ-5D) n'a pas été évaluée avec une méthodologie robuste car ces critères n'étaient pas inclus dans l'analyse hiérarchique.

L'évaluation de la tolérance de l'ustekinumab dans les études UNIFI-I et UNIFI-M n'a pas mis en évidence un profil de tolérance différent de celui observé dans les autres indications.

On ne dispose pas de données d'efficacité et de tolérance au-delà de 52 semaines de traitement dans cette indication. Il est à noter la survenue de 7 cas de cancers aux cours des études UNIFI-I et UNIFI-M. L'imputabilité de ces cas à l'ustekinumab n'est pas connue. Les cancers font partie des risques importants potentiels identifiés dans le PGR.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, il est attendu un impact de STELARA (ustekinumab) sur la morbidité en termes de rémission clinique, de rémission clinique sans recours aux corticoïdes pour les phases d'induction et d'entretien et de cicatrisation endoscopique et histologique de la muqueuse uniquement pour la phase d'induction chez des patients ayant une RCH active modérée à sévère en échec des traitements conventionnels ou d'un médicament biologique (anti-TNF α ou vedolizumab). L'impact sur la qualité de vie est démontré uniquement à court terme (8 semaines). L'absence de données versus comparateur actif ne permet pas de mettre en évidence un impact supplémentaire en 3^{ème} ligne de traitement par rapport au vedolizumab, en cas d'échec des anti-TNF, ou au tofacitinib en cas d'échec du vedolizumab.

En conséquence, STELARA (ustekinumab) apporte une réponse partielle au besoin médical partiellement couvert.

07.4 Programme d'études

7.4.1 Dans l'indication faisant l'objet de la présente demande

Les patients des groupes ustekinumab ayant terminé l'étude d'entretien ont eu la possibilité de poursuivre le traitement par ustekinumab, en ouvert, pendant 3 années supplémentaires. Cette étude est encore en cours et les résultats complets sont attendus en 2020.

Deux études observationnelles post AMM (PASS), utilisant le registre SWIBREG et le SNDS dont le but est d'évaluer la tolérance de l'ustekinumab et d'autres traitements chez les patients atteints de RCH active modérée à sévère, sont également planifiées dans le plan de gestion des risques de STELARA (V15.4).

7.4.2 Dans d'autres indications

	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
CADMUS JUNIOR		
Psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'enfant de 6 à 12 ans	Une étude de phase III visant à évaluer l'efficacité, la tolérance et la pharmacocinétique de STELARA dans cette population (CADMUS Jr) a été achevée cette année et les résultats ont été soumis dernièrement à l'European Medicines Agency pour l'indication : psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'enfant de ≥ 6 ans à < 12 ans.	2019
LOTUS		
Lupus érythémateux systémique chez l'adulte	Une étude de phase III évaluant l'efficacité et la tolérance de STELARA dans le traitement du lupus érythémateux systémique est en cours de recrutement (LOTUS)	2022
UNISTAR		
Maladie de Crohn modérée à sévère en pédiatrie	Etude de phase I de pharmacocinétique chez 40 patients âgés de 2 à < 18 ans. L'étude est en cours de suivi.	2024
SEAVUE		
Maladie de Crohn modérée à sévère	Etude de phase IIb, multicentrique, randomisée, en double-aveugle, contrôlée versus adalimumab visant à comparer l'efficacité et la tolérance d'ustekinumab à celles d'adalimumab chez des patients atteints d'une maladie de Crohn active modérée à sévère, naïfs de traitement biologique. Le recrutement de l'étude est en cours.	2021
STARDUST		
Maladie de Crohn modérée	Etude de phase III internationale, multicentrique, randomisée, visant à comparer deux 2 stratégies thérapeutiques, « traitement ciblé » versus « soin de routine » chez des patients présentant une maladie de Crohn traités par ustekinumab. Le recrutement de l'étude est terminé.	2020
POWER		
Maladie de Crohn modérée à sévère	Etude de phase IIb, internationale, multicentrique, randomisée, en double aveugle visant à évaluer la tolérance et l'efficacité d'une réinduction par voie intraveineuse d'ustekinumab chez des patients atteints d'une maladie de Crohn active modérée à sévère. Le recrutement est en cours.	2022
TENOR		
Manifestations Extra-intestinales associées à la Maladie de Crohn	Etude de phase IV, nationale, non-interventionnelle, multicentrique, évaluent l'efficacité d'ustekinumab chez des patients présentant une maladie de Crohn avec manifestations extra-intestinales ou maladies inflammatoires à médiation immunitaire en vie réelle. Le recrutement est en cours.	2022

A ce jour, un plan de développement clinique de phase III est également à l'étude dans 2 indications :

- Maladie de Crohn modérée à sévère en pédiatrie
- Rectocolite hémorragique modérée à sévère en pédiatrie.

08 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Les objectifs du traitement médicamenteux sont, après avoir induit une rémission, le maintien de la rémission sans corticoïdes et l'amélioration de la qualité de vie. Le choix du traitement dépend notamment de la sévérité de la maladie et de l'étendue de l'atteinte du côlon.

En 2^{ème} ligne du traitement d'une RCH active, modérée à sévère, chez les adultes ayant eu une réponse inadéquate au traitement conventionnel ou chez lesquels ce traitement est contre-indiqué ou mal toléré, les anti-TNF (infliximab, adalimumab et golimumab) et le vedolizumab (anti-intégrine $\alpha 4\beta 7$) peuvent être prescrits.

En cas d'absence de réponse ou de perte de réponse à un anti-TNF α , il est possible d'augmenter les doses ou la fréquence d'administration de l'anti-TNF α ou de recourir à un autre anti-TNF α avant d'envisager un traitement par vedolizumab ou tofacitinib.

En 3^{ème} ligne de traitement, après échec des traitements conventionnels et d'un médicament biologique de 2^{ème} ligne, on dispose du vedolizumab, après échec d'un anti-TNF α , et du tofacitinib (anti-JAK 1 et JAK 2), après échec d'un anti-TNF ou du vedolizumab. A noter que selon les nouvelles recommandations de l'ANSM de février 2020, XELJANZ (tofacitinib) doit être utilisé avec prudence chez les patients ayant des facteurs de risque connus de thrombose, quelle que soit l'indication et la posologie. De même, l'utilisation de tofacitinib à la posologie de 10 mg deux fois par jour pour le traitement d'entretien chez les patients atteints de rectocolite hémorragique (RCH), ayant des facteurs de risque de thrombose, n'est pas recommandée, sauf en l'absence d'alternative.

En cas d'absence de réponse ou de perte de réponse à un anti-TNF α , il est possible d'augmenter les doses ou la fréquence d'administration de l'anti-TNF α ou de recourir à un autre anti-TNF α avant d'envisager un traitement par vedolizumab ou tofacitinib.

Place de STELARA dans la stratégie thérapeutique :

STELARA 45 mg, 90 mg par voie sous-cutanée et STELARA 130 mg par voie intraveineuse (ustekinumab) sont des traitements de 3^{ème} ligne dans le traitement de la RCH active modérée à sévère de l'adulte, réservés aux patients en 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.

On ne dispose pas d'étude ayant comparé l'ustekinumab à un comparateur actif : anti-TNF α , vedolizumab ou tofacitinib.

Après un traitement d'induction d'une injection IV unique par perfusion (spécialité STELARA 130 mg : dose d'environ 6 mg/kg), les patients chez lesquels une réponse clinique est observée après 8 semaines, pourront débiter le traitement d'entretien par voie SC (spécialités STELARA 45 mg et 90 mg : dose de 90 mg) selon un schéma d'une injection toutes les 12 semaines, ramené éventuellement à un schéma d'une injection toutes les 8 semaines en fonction de la réponse clinique du patient (voir le RCP pour plus de précisions).

Le choix du traitement de 3^{ème} ligne, en concertation avec le patient et ses préférences, se fera en tenant compte notamment des modalités d'administration, du profil de tolérance et des traitements antérieurs reçus.

09 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

09.1 Service Médical Rendu

► La RCH est une maladie inflammatoire chronique intestinale (MICI) se traduisant par une diarrhée chronique sévère sanglante, évoluant par poussées. Elle entraîne une dégradation marquée de la qualité de vie et expose les malades à des complications graves : colites aiguës, dysplasie et cancer du côlon.

► STELARA 45 mg et 90 mg par voie sous-cutanée et STELARA 130 mg par voie intraveineuse (ustekinumab) sont des traitements symptomatiques de la RCH.

► Chez les patients ayant une RCH active modérée à sévère en échec à un traitement conventionnel et un traitement biologique de 2^{ème} ligne (anti-TNFα et/ou vedolizumab), **donc en 3^{ème} ligne de traitement¹⁶**, le rapport efficacité/effets indésirables est important. Le rapport efficacité/effets indésirables n'est pas établi en 2^{ème} ligne c'est-à-dire après échec des traitements conventionnels.

► Il existe des alternatives thérapeutiques.

► Ces spécialités sont des traitements de 3^{ème} ligne dans le traitement de la RCH active modérée à sévère de l'adulte, réservés aux patients en 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-TNFα et le vedolizumab.

On ne dispose pas d'étude ayant comparé l'ustekinumab à un comparateur actif : anti-TNFα, vedolizumab ou tofacitinib.

Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité et la prévalence de la RCH, maladie chronique grave et invalidante dont la morbidité est élevée en raison de la fréquence des poussées, de ses complications et du recours à la chirurgie. Elle est également responsable d'une altération marquée de la qualité de vie ;
 - du besoin médical partiellement couvert notamment en 3^{ème} ligne,
 - de la réponse partielle au besoin identifié apportée par rapport au placebo en termes de rémission clinique à l'issue de la phase d'induction et en termes de rémission clinique et de rémission clinique sans corticoïdes après 1 an de traitement,
 - de l'impact sur la qualité de vie démontré à court terme (8 semaines),
 - de l'absence de données robustes sur la qualité de vie à long terme, sur la stomie et la colectomie,
 - de l'absence d'impact démontré sur l'organisation des soins,
- les spécialités STELARA 45 mg, 90 mg et 130 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, 90 mg (ustekinumab) par voie sous-cutanée et STELARA 130 mg (ustekinumab) par voie intraveineuse est important uniquement dans le traitement de 3^{ème} ligne de la rectocolite hémorragique active modérée à sévère chez les patients adultes 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-TNFα et le vedolizumab.

¹⁶ Texte gris : clarification apportée par la Commission le 02/12/2020

La Commission donne un avis favorable à l'inscription de :

- STELARA 45 mg et 90 mg (ustekinumab), solution injectable et solution injectable en seringue préremplie sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités,
- STELARA 130 mg (ustekinumab), solution à diluer pour perfusion sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans le traitement de la rectocolite hémorragique active modérée à sévère chez les patients adultes 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 et aux posologies de l'AMM.

► **Taux de remboursement proposé (STELARA 45 mg et 90 mg) : 65 %**

La Commission prend acte de l'absence de données versus les traitements de 2^{ème} ligne actuellement disponibles et du fait que le laboratoire ne demande pas l'inscription de la spécialité STELARA 45 mg et 90 mg (ustekinumab), solution injectable et solution injectable en seringue préremplie et STELARA 130 mg (ustekinumab), solution à diluer pour perfusion chez les patients ayant une RCH active modérée à sévère en échec des seuls traitements conventionnels. Elle rappelle que de ce fait ces spécialités ne sont pas remboursables ou agréées aux collectivités dans ces situations cliniques de 2^{ème} ligne (échec des traitements conventionnels, patients naïfs de médicaments biologiques).

09.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- de la démonstration de la supériorité de l'ustekinumab par rapport au placebo en traitement d'induction (une injection intraveineuse unique d'environ 6 mg/kg en perfusion) sur la rémission clinique à 8 semaines et en traitement d'entretien (90 mg par voie sous-cutanée toutes les 8 ou 12 semaines) sur la rémission clinique à 44 semaines chez des adultes ayant une RCH active modérée à sévère en échec à un traitement conventionnel ou à au moins un médicament biologique (anti-TNF α et/ou vedolizumab),
- de la démonstration de supériorité de l'ustekinumab par rapport au placebo sur la cicatrisation histo-endoscopique en traitement d'induction mais pas en traitement d'entretien,
- de l'absence de comparaison directe aux médicaments disponibles en 3^{ème} ligne de traitement (vedolizumab , tofacitinib voire un anti-TNF),

STELARA 45 mg, 90 mg et 130 mg (ustekinumab) n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans le traitement de la rectocolite hémorragique active modérée à sévère de l'adulte, 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.

09.3 Population cible

La population cible de STELARA (ustekinumab) dans son extension d'indication à la RCH chez l'adulte, dans le périmètre d'indication remboursable demandé par le laboratoire et sur lequel la Commission s'est prononcée favorablement, est celle des adultes atteints de RCH active modérée à sévère chez les patients en échec des traitements conventionnels et d'au moins un médicament biologique parmi les anti-TNF α et le vedolizumab.

Estimation

Sur la base des éléments suivants :

- Le taux de prévalence de la RCH est de 96 pour 100 000 habitants. En appliquant ce chiffre aux données INSEE au 01/01/2018 (67 186 638, 52 405 723 adultes), la population française âgée de 18 ans et plus ayant une RCH peut être estimée à 50 309 patients. Une analyse des bases de données médico-administratives PMSI/SNIIRAM fait état de 109 889 patients atteints de RCH en France¹⁷.

Selon l'avis CT d'ENTYVIO (vedolizumab) en date du 07/01/2015 :

- o 15 % des RCH relèveraient d'un traitement par anti-TNF. Parmi les patients traités par anti-TNF, 30 % seraient en échec primaire d'un anti-TNF
- o et 30 % en échec secondaire à 1 an ; la population de patients intolérants n'étant pas quantifiable.
- La part de patients relevant d'ENTYVIO en 2^{ème} ligne a été estimée à 10 000 patients (cf. l'avis du 05/02/2020).
- Aucune donnée épidémiologique française ne permet d'estimer la part des formes modérées à sévères en échec des corticoïdes, des immunosuppresseurs et des anti-TNF.
- Une proportion de patients en échec à un anti-TNF bénéficiera 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 patients seront orientés vers la chirurgie. Les données épidémiologiques ne permettent pas de préciser cette proportion.

Conclusion

La population cible de STELARA (ustekinumab) dans la RCH active modérée à sévère chez les patients en échec au traitement conventionnel et au traitement biologique (anti-TNF et vedolizumab) serait inférieure à 10 000 patients. Celle des patients en échec des immunosuppresseurs, corticoïdes, des anti-TNF et du vedolizumab est moindre et serait de l'ordre de 5 000 patients.

09.4 Conditionnements

► Conditionnements

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

► Demandes particulières inhérentes à la prise en charge

La Commission propose le statut de médicament d'exception dans cette nouvelle indication pour les spécialités STELARA 45 mg et 90 mg, solution injectable et solution injectable en seringue préremplie.

¹⁷ Kirchgessner J, et al. Therapeutic management of inflammatory bowel disease in real-life practice in the current era of anti-TNF agents: analysis of the French administrative health databases 2009–2014. *Aliment Pharmacol Ther* 2017; 45:37–49.

Calendrier d'évaluation	Date d'examen et date d'adoption : 3 juin 2020 Date d'audition du laboratoire : 22 juillet 2020 L'avis a fait l'objet d'une clarification le 2 décembre 2020
Parties prenantes / expertise externe	Non
Présentations concernées	<u>STELARA 45 mg, solution injectable</u> 1 flacon en verre de 0,5 ml (CIP : 34009 392 586 2 1) <u>STELARA 45 mg, solution injectable en seringue préremplie</u> 1 seringue préremplie en verre de 0,5 ml (CIP : 34009 374 848 9 3) <u>STELARA 90 mg, solution injectable en seringue préremplie</u> 1 seringue préremplie en verre de 1 ml (CIP : 34009 374 849 5 4) <u>STELARA 130 mg, solution à diluer pour perfusion</u> 1 flacon en verre de 26 ml (CIP : 34009 550 278 0 5)
Demandeur	JANSSEN-CILAG
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) : - STELARA 45 mg, solution injectable - STELARA 45 mg, solution injectable en seringue préremplie - STELARA 90 mg, solution injectable en seringue préremplie Collectivités (CSP L.5123-2) : - STELARA 45 mg, solution injectable - STELARA 45 mg, solution injectable en seringue préremplie - STELARA 90 mg, solution injectable en seringue préremplie - STELARA 130 mg, solution à diluer pour perfusion
AMM	<u>Date initiale (centralisée) : 16/01/2009</u> STELARA 45 mg, solution injectable (psoriasis en plaques) <u>Date des rectificatifs et teneur :</u> 11/03/2010 : STELARA 45 mg et 90 mg, solution injectable en seringue préremplie (psoriasis en plaques) 19/09/2013 : STELARA 45 mg, solution injectable et STELARA 45 mg et 90 mg, solution injectable en seringue préremplie (rhumatisme psoriasique) 22/06/2015 : STELARA 45 mg, solution injectable STELARA 45 mg et 90 mg, solution injectable en seringue préremplie (psoriasis en plaques de la population pédiatrique) 11/11/2016 : STELARA 130 mg, solution à diluer pour perfusion, STELARA 45 mg, solution injectable STELARA 45 mg et 90 mg, solution injectable en seringue préremplie (maladie de Crohn) 03/09/2019 : STELARA 130 mg, solution à diluer pour perfusion, STELARA 45 mg, solution injectable STELARA 45 mg et 90 mg, solution injectable en seringue préremplie (rectocolite hémorragique)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	<u>STELARA 130 mg, solution à diluer pour perfusion</u> Liste I Médicament en réserve hospitalière (RH) Prescription réservée aux spécialistes et services hépato/gastro-entérologie et médecine interne. <u>STELARA 45 mg, solution injectable, STELARA 45 mg et 90 mg, solution injectable en seringue préremplie</u> Liste I 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