

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

ustékinumab

STELARA 45 mg et 90 mg,

solution injectable en stylo prérempli

Inscription : Primo-inscription

Complément de gamme

Adopté par la Commission de la transparence le 8 novembre 2023

- **Psoriasis en plaques, rhumatisme psoriasique, maladie de Crohn, rectocolite hémorragique**
- **Adulte**
- **Secteurs : Ville et Hôpital**

Synthèse de l'avis

Avis favorable au remboursement chez l'adulte dans :

→ 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 Rhumatisme psoriasique). »

→ 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. »

→ Maladie de Crohn

« STELARA est indiqué dans le traitement de la maladie de Crohn active modérée à sévère chez les patients adultes en échec (réponse insuffisante, perte de réponse ou intolérance) d'un traitement conventionnel (corticoïdes ou immunosuppresseurs) et d'au moins un anti-TNF α ou qui ont une contre-indication médicale à ces traitements. »

→ Rectocolite hémorragique

« STELARA est indiqué dans le traitement de la RCH active modérée à sévère de l'adulte en cas d'échec (réponse insuffisante, perte de réponse, intolérance ou contre-indication) aux traitements conventionnels (amino-5 salicylés, corticoïdes et immunosuppresseurs) à au moins un anti-TNF α et au védolizumab. »

Pas de progrès des nouvelles présentations STELARA 45 mg et 90 mg (ustékinumab), solution injectable en stylo prérempli par rapport aux présentations déjà disponibles.

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Inscription d'un complément de gamme
Précisions	Ces spécialités sont un complément de gamme de STELARA (ustékinumab). Pour rappel, la Commission a octroyé à STELARA un service médical rendu : <ul style="list-style-type: none">– IMPORTANT dans le traitement du psoriasis en plaques chez l'adulte dans l'avis de la Commission du 05 mai 2021.¹– MODERE dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif chez l'adulte dans l'avis de la Commission du 22 juin 2016.²– IMPORTANT dans le traitement de la maladie de Crohn chez l'adulte dans l'avis de la Commission du 08 mars 2017.³– IMPORTANT dans traitement de 3^{ème} ligne de la rectocolite hémorragique chez l'adulte dans l'avis de la Commission du 22 juillet 2020.⁴
DCI (code ATC) Présentations concernées*	ustékinumab (L04AC05) STELARA 45 mg, solution injectable en stylo prérempli <ul style="list-style-type: none">– Boîte de 1 stylo prérempli (CIP : 34009 302 751 1 5) STELARA 90 mg, solution injectable en stylo prérempli <ul style="list-style-type: none">– Boîte de 1 stylo prérempli (CIP : 34009 302 751 2 2)
Listes concernées	Sécurité Sociale (article L.162-17 du CSS) Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
Laboratoire	JANSSEN-CILAG
Indication concernée par l'évaluation	Indications de l'AMM : 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). 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. 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.

¹ HAS. Avis de la Commission de la Transparence de STELARA du 05 mai 2021 : https://www.has-sante.fr/upload/docs/eva-med/CT-18932_STELARA_PIC_REEV_Psobioteq_AvisDef_CT18932.pdf

² HAS. Avis de la Commission de la Transparence de STELARA du 22 juin 2016 : https://www.has-sante.fr/upload/docs/eva-med/CT-13990_STELARA_PIS_RI_Avis2_CT13990.pdf

³ HAS. Avis de la Commission de la Transparence de STELARA du 08 mars 2017 : https://www.has-sante.fr/upload/docs/eva-med/CT-15849_STELARA_PIC_EI_CROHN_Avis1_CT15849&15850.pdf

⁴ HAS. Avis de la Commission de la Transparence de STELARA du 22 juillet 2020 : https://www.has-sante.fr/upload/docs/eva-med/CT-18134_STELARA_RCH_PIC_EI_AvisDef_CT18134.pdf

Rectocolite hémorragique

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

Périmètre de l'indication concerné par la demande :

Psoriasis en plaques de l'adulte

Traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère de l'adulte en cas d'échec, ou de contre-indication, ou d'intolérance aux autres traitements systémiques dont la ciclosporine, le méthotrexate (MTX) ou la puvathérapie (psoralène et UVA).

Rhumatisme psoriasique de l'adulte

Traitement du rhumatisme psoriasique actif chez l'adulte, seul ou en association avec le méthotrexate (MTX), lorsque la réponse à un précédent traitement de fond antirhumatismal non biologique (DMARD) a été inadéquate

Maladie de Crohn de l'adulte

Traitement de la maladie de Crohn active modérée à sévère chez les patients en échec (réponse insuffisante, perte de réponse ou intolérance) d'un traitement conventionnel (corticoïdes ou immunosuppresseurs) et d'au moins un anti-TNF α ou ayant des contre-indications à ces traitements.

Rectocolite hémorragique de l'adulte

Traitement 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) et d'au moins un médicament biologique parmi les anti-TNF α et le vedolizumab.

Bien que le laboratoire ne sollicite le remboursement que dans un périmètre restreint de l'AMM, la Commission rend un avis dans l'entièreté de l'AMM.

AMM (Autorisation de mise sur le marché)	Avis positif du CHMP datant du 25 mai 2023.
Conditions et statuts	Conditions de prescription et de délivrance Liste I Médicament à prescription hospitalière annuelle (PH) Médicament de prescription réservée à certains médecins spécialistes (PRS) Renouvellement de la prescription limité à certains professionnels de santé
Evaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation • Date d'examen et d'adoption : 8 novembre 2023.

2. Complément d'information

Le laboratoire a fourni une étude de phase I, interventionnelle, randomisée, ouverte, à groupes parallèles, menée chez 300 participants sains afin de comparer la pharmacocinétique d'une administration sous-cutanée de 90 mg d'ustekinumab par une injection sous-cutanée unique de 1 ml avec le dispositif d'administration en stylo prérempli et celle administrée par une injection sous-cutanée unique de 1 ml avec le dispositif d'administration en seringue préremplie.

Les paramètres pharmacocinétiques de l'ustekinumab étaient comparables après une seule administration sous cutanée de 90 mg d'ustekinumab en utilisant le dispositif d'administration stylo prérempli ou dispositif d'administration seringue préremplie. Les intervalles de confiance (IC) à 90 % du rapport des moyennes géométriques pour la C_{max}, IC_{90%} [85,90-97,20] et l'AUC_{inf} (87,31 à 100,34) se situaient dans la fourchette standard d'acceptation de la bioéquivalence de 80,00 % et 125,00 %, ce qui démontre la bioéquivalence entre le groupe des dispositifs d'administrations seringue préremplie et le groupe des dispositifs d'administrations stylo prérempli.

3. Conclusions de la Commission de la Transparence

Considérant l'ensemble de ces informations, la Commission estime :

3.1 Comparateurs cliniquement pertinents

3.1.1 Psoriasis en plaques de l'adulte

Les comparateurs cliniquement pertinents sont les mêmes que ceux identifiés pour les autres présentations de STELARA (cf. avis de la Commission de la Transparence du 05/05/2021).¹

3.1.2 Rhumatisme psoriasique de l'adulte

Les comparateurs cliniquement pertinents sont les mêmes que ceux identifiés pour les autres présentations de STELARA (cf. avis de la Commission de la Transparence du 15/10/2014)² ainsi que les CCP décrit dans le tableau ci-dessous.

Tableau 1 : Tableau complémentaire des CCP dans le rhumatisme psoriasique

NOM (DCI) Laboratoire	Indication de l'AMM	Date de l'avis	SMR	ASMR
Inhibiteur d'interleukines				
Anti-IL 17 COSENTYX (secukinumab) Novartis Pharma	COSENTYX, seul ou en association avec le méthotrexate (MTX), est indiqué dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif chez l'adulte lorsque la réponse aux traitements de fond antirhumatismaux (DMARDs) antérieurs a été inadéquate	22/06/2016 (Inscription)	Modéré (Pas d'ISP)	ASMR V
Anti-IL 17 TALTZ (ixekizumab) Lilly	TALTZ seul ou en association avec le MTX, est indiqué dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif chez les patients adultes qui ont présenté une réponse inadéquate, ou une intolérance, à un ou plusieurs traitements de fond (DMARDs).	04/04/2018 (Inscription)	Modéré (Pas d'ISP)	ASMR V

Anti- IL 23 TREMFYA (guselkumab) Janssen-Cilag	TREMFYA, seul ou en association avec le MTX, est indiqué dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif chez les patients adultes ayant présenté une réponse inadéquate ou une intolérance à un traitement de fond antirhumatismal (DMARD) antérieur.	19/05/2021 (Inscription)	Modéré (Pas d'ISP)	ASMR V
Anti-IL 23 SKYRIZI (risankizumab) Abbvie	SKYRIZI, seul ou en association avec le méthotrexate (MTX), est indiqué dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif chez l'adulte ayant présenté une réponse inadéquate ou une intolérance à un ou plusieurs traitements de fond antirhumatismeaux (DMARD)	23/03/22 (extension d'indication)	Modéré	ASMR V

Inhibiteurs de la phosphodiesterase type 4

OTEZLA (apremilast) Celgène	OTEZLA, seul ou en association avec un traitement de fond antirhumatismal (DMARD), est indiqué dans le traitement du RP actif chez les patients adultes ayant présenté une réponse insuffisante ou une intolérance à un traitement de fond antérieur	02/12/2015 (Inscription)	Insuffisant en monothérapie Faible en association quand bDMARD non envisagé (Pas d'ISP)	ASMR V
-----------------------------------	--	-----------------------------	--	--------

Inhibiteurs de Janus kinase

XELJANZ (tofacitinib) Pfizer	Traitement du RP actif, seul ou en association au MTX, chez des adultes qui ont présenté une réponse inadéquate ou une intolérance à un traitement de fond antirhumatismeaux	05/12/2018 (Inscription)	Modéré (Pas d'ISP)	ASMR V
RINVOQ (upadacitinib) Abbvie	RINVOQ est indiqué dans le traitement du rhumatisme psoriasique (RP) actif chez les patients adultes qui ont présenté une réponse inadéquate ou une intolérance à un ou plusieurs traitements de fond (DMARD). RINVOQ peut être utilisé en monothérapie ou en association au méthotrexate	19/05/2021 (inscription)	Important (Pas d'ISP)	ASMR V

3.1.3 Maladie de Crohn de l'adulte

Les comparateurs cliniquement pertinents sont les mêmes que ceux identifiés pour les autres présentations de STELARA (ustékinumab) (cf. avis de la Commission de la Transparence du 08/03/2017)³ ainsi que inhibiteur d'interleukine 23 SKYRIZI (risankizumab), dans le « traitement de la maladie de Crohn active modérée à sévère chez les patients adultes ayant présenté une réponse inadéquate, une perte de réponse ou une intolérance à un traitement conventionnel ou à une biothérapie » SMR important ASMR V.

3.1.4 Rectocolite hémorragique de l'adulte

Les comparateurs cliniquement pertinents sont les mêmes que ceux identifiés pour les autres présentations de STELARA (ustékinumab) (cf. avis de la Commission de la Transparence du 22/07/2020)⁴.

3.2 Service Médical Rendu

3.2.1 Psoriasis en plaques de l'adulte

- Le psoriasis est une dermatose inflammatoire chronique, le plus souvent bénigne qui peut, dans ses formes modérées à sévères, avoir un retentissement important sur la qualité de vie.
- STELARA 45 mg et 90 mg (ustékinumab), solution injectable en stylo prérempli, sont des médicaments à visée symptomatique suspensif.
- Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- Il s'agit d'un traitement systémique de 2^{ème} ligne dans les formes modérées à sévères du psoriasis en plaques de l'adulte en cas d'échec (efficacité insuffisante, contre-indication ou intolérance) à une 1^{ère} ligne de traitement systémique non biologique (méthotrexate, ciclosporine ou acitrétine) et éventuellement à la photothérapie.
- Il existe de nombreuses alternatives thérapeutiques.

→ Intérêt de santé publique

Les spécialités STELARA (ustékinumab) ne sont pas susceptibles d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

La Commission considère que le service médical rendu par STELARA (ustékinumab) 45 mg et 90 mg (ustékinumab), solution injectable en stylo prérempli, est important dans l'indication de l'AMM.

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

- **Taux de remboursement proposé pour l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux : 65 %**

3.2.2 Rhumatisme psoriasique de l'adulte

- Le rhumatisme psoriasique est une maladie chronique, qui dans certaines de ses formes, peut être grave et invalidante.
- STELARA 45 mg et 90 mg (ustékinumab), solution injectable en stylo prérempli, sont des médicaments à visée symptomatique.
- Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- STELARA (ustékinumab) a démontré son efficacité versus placebo en seconde intention, seul ou en association avec le méthotrexate, dans les formes actives de rhumatisme psoriasique, réfractaires aux traitements de fond conventionnels incluant le méthotrexate.
Toutefois, en l'absence de données comparant STELARA (ustékinumab) aux anti-TNF α et de démonstration de son efficacité sur la destruction articulaire en cas d'échec d'un ou plusieurs anti-TNF α , la place de STELARA (ustékinumab) par rapport aux anti-TNF α dans la prise en charge du rhumatisme psoriasique ne peut être précisée.

- Il s'agit d'un traitement systémique biologique de 2^{ème} intention après échec des traitements systémiques conventionnels, toutefois la Commission considère que lorsqu'un traitement par médicament biologique est envisagé, les anti-TNF doivent être privilégiés en première intention.
- Il existe de nombreuses alternatives thérapeutiques.

→ Intérêt de santé publique

Les spécialités STELARA 45 mg et 90 mg (ustékinumab), solution injectable en stylo prérempli, ne sont pas susceptibles d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

La Commission considère que le service médical rendu par STELARA 45 mg et 90 mg (ustékinumab), solution injectable en stylo prérempli, est modéré 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.

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

- **Taux de remboursement proposé pour l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux : 30 %**

3.2.3 Maladie de Crohn de l'adulte

- La maladie de Crohn est une maladie inflammatoire chronique intestinale. Elle évolue par poussées entrecoupées de rémissions. Il s'agit d'une maladie invalidante qui peut entraîner une dégradation marquée de la qualité de vie.
- STELARA 45 mg et 90 mg (ustékinumab), solution injectable en stylo prérempli, sont des médicaments à visée symptomatique.
- Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- Il s'agit d'un traitement de 3^{ème} intention, c'est à dire après échec d'un traitement conventionnel incluant un immunosuppresseur (dont l'azathioprine et la 6-mercaptopurine) ou un corticoïde et au moins un anti-TNF α (adalimumab, infliximab).
- Chez les patients naïfs d'anti-TNF α , il existe des alternatives thérapeutiques, les anti-TNF : adalimumab et infliximab. Chez les patients en échec des anti-TNF, seul le vedolizumab a une AMM.

→ Intérêt de santé publique

Les spécialités STELARA 45 mg et 90 mg (ustékinumab), solution injectable en stylo prérempli, ne sont pas susceptibles d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par STELARA 45 mg et 90 mg (ustékinumab), solution injectable en stylo prérempli, dans le traitement de la maladie de Crohn active modérée à sévère est :

- important chez les patients en échec (réponse insuffisante, perte de réponse ou intolérance) d'un traitement conventionnel (corticoïdes ou immunosuppresseurs) et d'au moins un anti-TNF ou ayant des contre-indications à ces traitements ;
- insuffisant pour justifier une prise en charge par la solidarité nationale au regard des thérapies disponibles chez les patients naïfs d'anti-TNF.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans le traitement de la maladie de Crohn active modérée à sévère chez les patients en échec (réponse insuffisante, perte de réponse ou intolérance) d'un traitement conventionnel (corticoïdes ou immunosuppresseurs) et d'au moins un anti-TNF ou ayant des contre-indications à ces traitements » et aux posologies de l'AMM.

→ **Taux de remboursement proposé pour l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux : 65 %**

3.2.4 Rectocolite hémorragique de l'adulte

- 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 (ustékinumab), solution injectable en stylo prérempli, sont des médicaments à visée symptomatique.
- 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 traitement, 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 s'agit d'un traitement 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'ustékinumab à un comparateur actif : anti-TNFα, vedolizumab ou tofacitinib.
- Il existe des alternatives thérapeutiques.

→ Intérêt de santé publique

Les spécialités STELARA 45 mg et 90 mg (ustékinumab), solution injectable en stylo prérempli, ne sont pas susceptibles d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

La Commission considère que le service médical rendu par les spécialités STELARA 45 mg et 90 mg (ustékinumab), solution injectable en stylo prérempli 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-TNF α et le vedolizumab.

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

→ **Taux de remboursement proposé pour l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux : 65 %**

3.3 Amélioration du Service Médical Rendu

3.3.1 Psoriasis en plaques

Cette spécialité est un complément de gamme qui n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux présentations déjà inscrites.¹

3.3.2 Rhumatisme psoriasique

Cette spécialité est un complément de gamme qui n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux présentations déjà inscrites.²

3.3.3 Maladie de Crohn

Cette spécialité est un complément de gamme qui n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux présentations déjà inscrites.³

3.3.4 Rectocolite hémorragique

Cette spécialité est un complément de gamme qui n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux présentations déjà inscrites.⁴

3.4 Population cible

3.4.1 Psoriasis en plaques

L'introduction de ce complément de gamme dans la stratégie thérapeutique de STELARA dans le psoriasis en plaques n'est pas de nature à modifier la population cible déjà estimée par l'avis de la Commission de la Transparence du 05/05/2021 de la spécialité STELARA.¹

3.4.2 Rhumatisme psoriasique

L'introduction de ce complément de gamme dans la stratégie thérapeutique de STELARA dans le rhumatisme psoriasique n'est pas de nature à modifier la population cible déjà estimée par l'avis de la Commission de la Transparence du 15/10/2014 de la spécialité STELARA.²

3.4.3 Maladie de Crohn

L'introduction de ce complément de gamme dans la stratégie thérapeutique de STELARA dans la maladie de Crohn n'est pas de nature à modifier la population cible déjà estimée par l'avis de la Commission de la Transparence du 08/03/2017 de la spécialité STELARA.³

3.4.4 Rectocolite hémorragique

L'introduction de ce complément de gamme dans la stratégie thérapeutique de STELARA dans la rectocolite hémorragique n'est pas de nature à modifier la population cible déjà estimée par l'avis de la Commission de la Transparence du 22/07/2020 de la spécialité STELARA.⁴

3.5 Autres recommandations de la Commission

→ Conditionnements

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