

**AVIS SUR LES  
MÉDICAMENTS**

ustekinumab

**STELARA 45 mg et 90 mg,**

solution injectable

Fiche d'information thérapeutique

Version finale 27 mars 2023

**La FIT des médicaments princeps ou de référence est applicable à tous les biosimilaires et génériques dans leurs indications de l'AMM respectives.**

**Médicament d'exception**

Ce médicament est un médicament d'exception car il est particulièrement coûteux et d'indications précises (cf. Article R163-2 du code de la sécurité sociale).

Pour ouvrir droit à remboursement, la prescription doit être effectuée sur une ordonnance de médicament d'exception ([www.ameli.fr/fileadmin/user\\_upload/formulaires/S3326.pdf](http://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/formulaires/S3326.pdf)) sur laquelle le prescripteur s'engage à respecter les seules indications mentionnées dans la présente fiche d'information thérapeutique qui peuvent être plus restrictives que celles de l'autorisation de mise sur le marché (AMM).

**STELARA 45 mg, solution injectable**

Boîte de 1 flacon de 0,5 ml (CIP : 34009 392 586 2 1)

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

Boîte de 1 seringue préremplie (CIP : 34009 374 848 9 3)

**STELARA 90 mg, solution injectable en seringue préremplie**

Boîte de 1 seringue préremplie (CIP : 34009 374 849 5 4)

**STELARA 130 mg, solution à diluer pour perfusion**

Boîte de 1 flacon de 26 ml (CIP : 34009 550 278 05)

**Laboratoire JANSSEN-CILAG**

## 1. Indications remboursables\*

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

**STELARA 90 mg, solution injectable en seringue préremplie**

### – Psoriasis en plaques

#### 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 y compris la ciclosporine, le méthotrexate ou la puvathérapie.

#### Enfant

Traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'enfant et l'adolescent âgé de 6 ans et plus, en cas de réponse insuffisante ou d'intolérance aux autres traitements systémiques ou aux photothérapies.

### – Rhumatisme psoriasique

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.

**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**

### – Rectocolite hémorragique

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 (5-aminosalicylés, corticoïdes et immunosuppresseurs) et d'au moins un médicament biologique parmi les anti-TNF $\alpha$  et le vedolizumab.

### – Maladie de Crohn

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 $\alpha$  ou ayant des contre-indications à ces traitements.

## 2. Conditions de prescription et de délivrance\*\*

Liste I

Médicament à prescription initiale hospitalière annuelle

Prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en dermatologie, médecine interne, en rhumatologie ou en gastro-entérologie et hépatologie.

### 3. Modalités d'utilisation\*\*

Cf. RCP.

## 4. Place dans la stratégie thérapeutique\*

### Psoriasis en plaques

#### – Adulte

Après réévaluation de l'ensemble des traitements systémiques biologiques du psoriasis en plaques de l'adulte, la Commission considère désormais que ces traitements, parmi lesquels STELARA (ustekinumab, anti-IL12/23), sont des traitements systémiques de 2<sup>e</sup> ligne dans les formes modérées à sévères du psoriasis en plaques de l'adulte en cas d'échec (efficacité insuffisante, contre-indication ou intolérance) après une 1<sup>re</sup> ligne de traitement systémique non biologique (méthotrexate, ciclosporine ou acitrétine) et éventuellement à la photothérapie.

La Commission rappelle que le méthotrexate reste le traitement non biologique de fond de référence, conformément aux recommandations de la SFD (2019).

La décision de mise sous traitement doit tenir compte de l'histoire de la maladie, des caractéristiques du patient, des antécédents de traitement et de la sévérité de la maladie, celle-ci étant appréciée au regard de l'aspect des lésions mais aussi au regard de leur étendue, de l'impact de la maladie sur la qualité de vie et de l'importance de son retentissement psychosocial.

#### – Enfant et adolescent

Après réévaluation des traitements systémiques biologiques du psoriasis en plaques de l'enfant et de l'adolescent, la Commission considère désormais que STELARA (ustekinumab) est un traitement systémique de 2<sup>e</sup> ligne dans les formes modérées à sévères du psoriasis en plaques chronique de l'enfant et de l'adolescent à partir de 6 ans en cas d'échec (efficacité insuffisante, contre-indication ou intolérance) à une 1<sup>re</sup> ligne de traitement systémique non biologique ou éventuellement à la photothérapie.

Toutefois, il convient de noter qu'en pédiatrie, l'utilisation des traitements systémiques non biologiques (acitrétine, ciclosporine et méthotrexate) et la photothérapie est limitée. En effet, l'AMM de la ciclosporine restreint son utilisation aux adolescents à partir de 16 ans, la prescription de l'acitrétine fait l'objet d'un plan de prévention des grossesses en raison de ses effets tératogènes et la photothérapie est déconseillée chez l'enfant. Le méthotrexate est utilisé hors AMM en pédiatrie.

### Rhumatisme psoriasique

STELARA (ustekinumab) est un traitement systémique biologique de 2<sup>e</sup> 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.

### Maladie de Crohn

La place de STELARA (ustekinumab) dans la prise en charge de la maladie de Crohn se situe en 3<sup>e</sup> intention au même titre que le vedolizumab 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 $\alpha$  (adalimumab, infliximab).

## Rectocolite hémorragique

Les spécialités d'ustekinumab STELARA 45 mg, 90 mg par voie sous-cutanée et STELARA 130 mg par voie intraveineuse (ustekinumab) sont des traitements de 3<sup>e</sup> 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 (5-aminosalicylés, corticoïdes et immunosuppresseurs) et d'au moins un médicament biologique parmi les anti-TNF $\alpha$  et le vedolizumab.

Le choix du traitement de 3<sup>e</sup> 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.

## 5. SMR/ASMR\*

Indications de l'AMM**	Avis de la Commission de la Transparence	
	SMR (date de l'avis)	ASMR (date de l'avis)
Psoriasis en plaques de l'adulte	<b>Important</b> dans l'indication de l'AMM. (05/05/2021)	<b>ASMR IV</b> en termes d'efficacité par rapport à ENBREL chez les patients atteints de psoriasis en plaques chronique grave en échec à au moins deux traitements systémiques parmi la photothérapie, le méthotrexate et la ciclosporine (13/05/2009)
Psoriasis en plaques de l'enfant à partir de 6 ans et l'adolescent	<b>Important</b> dans l'indication de l'AMM (15/03/2023)	<b>ASMR V dans la stratégie de prise en charge</b> à partir de 12 ans – 22/06/2016 6 à 11 ans – 08/07/2020
Rhumatisme psoriasique	<b>Modéré</b> dans l'indication de l'AMM (15/10/2014).	STELARA, seul ou en association au méthotrexate, <b>n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V)</b> par rapport aux anti-TNF- $\alpha$ 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. (15/10/2014).
Maladie de Crohn	<b>Important</b> 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 $\alpha$ ou ayant des contre-indications à ces traitements ;  <b>Insuffisant</b> pour justifier une prise en charge par la solidarité nationale au regard des thérapies disponibles chez les patients naïfs d'anti-TNF $\alpha$ . (08/03/2017)	<b>ASMR IV</b> dans la stratégie thérapeutique chez les patients atteints de la maladie de Crohn active modérée à sévère en échec (réponse insuffisante, perte de réponse ou intolérance) des corticoïdes ou immunosuppresseurs et d'au moins un anti-TNF $\alpha$ ou ayant des contre-indications à ces traitements.  (08/03/2017).
Rectocolite hémorragique	<b>Important uniquement</b> dans le traitement de 3 <sup>e</sup> 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 (5-aminosalicylés, corticoïdes et immunosuppresseurs) et d'au moins un médicament biologique parmi les anti-TNF $\alpha$ et le vedolizumab. (22/07/2020)	<b>ASMR V</b> 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 (5-aminosalicylés, corticoïdes et immunosuppresseurs) et d'au moins un médicament biologique parmi les anti-TNF $\alpha$ et le vedolizumab.  (22/07/2020)

## 6. Prix et Remboursement des présentations disponibles

### → Coût de traitement

Nom et dose	Voie d'administration	Conditionnement	Code CIP	Prix TTC ou CTJ ou cure
STELARA 45 mg	solution injectable	B/1	34009 392 586 2 1	
STELARA 45 mg	solution injectable en seringue préremplie	B/1	34009 374 848 9 3	
STELARA 90 mg	solution injectable en seringue préremplie	B/1	34009 374 849 5 4	
STELARA 130 mg	solution à diluer pour perfusion	B/1	34009 550 278 05	

Le coût de traitement est renseigné par la DSS.

Selon l'administration prévue, il sera précisé s'il est : journalier, mensuel ou annuel ou coût de cure,...

### → Taux de remboursement

Le taux de remboursement est renseigné par la DSS.

Ce taux ne tient pas compte des exonérations liées aux conditions particulières de prise en charge de l'assuré (ALD, invalidité...)

\*Cf. avis de la CT consultables sur le site de la HAS :  
[https://www.has-sante.fr/jcms/fc\\_2874832/fr/industriels](https://www.has-sante.fr/jcms/fc_2874832/fr/industriels)

\*\* Cf RCP :  
[Accueil - ANSM \(sante.fr\)](https://www.has-sante.fr/fr/medicines)  
[Medicines | European Medicines Agency \(europa.eu\)](https://www.european-medical-products.eu/)

Adresser toute remarque ou demande d'information complémentaire à :  
**Haute Autorité de Santé – DEAI**  
5, avenue du Stade de France – 93218 Saint-Denis La Plaine Cedex

# Décrets, arrêtés, circulaires

## TEXTES GÉNÉRAUX

### MINISTÈRE DES SOLIDARITÉS ET DE LA SANTÉ

#### Arrêté du 28 janvier 2021 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux

NOR : SSAS2100716A

Le ministre de l'économie, des finances et de la relance et le ministre des solidarités et de la santé,  
Vu le code de la santé publique ;  
Vu le code de la sécurité sociale, notamment ses articles L. 162-17 et R. 163-2 à R. 163-14 ;  
Vu l'arrêté du 26 juin 2006 pris pour l'application de l'article R. 163-2 du code de la sécurité sociale ;  
Vu l'arrêté du 26 septembre 2017 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux ;  
Vu les avis de la Commission de la transparence,

Arrêtent :

**Art. 1<sup>er</sup>.** – La liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux prévue au premier alinéa de l'article L. 162-17 est modifiée conformément aux dispositions qui figurent en annexe I. La fiche d'information thérapeutique prévue à l'article R. 163-2 du code de la sécurité sociale pour STELARA figure en annexe II du présent arrêté.

**Art. 2.** – La fiche d'information thérapeutique relative à STELARA qui figurait en annexe II de l'arrêté du 26 septembre 2017 susvisé est abrogée.

**Art. 3.** – Le présent arrêté sera publié ainsi que ses annexes au *Journal officiel* de la République française.

Fait le 28 janvier 2021.

*Le ministre des solidarités  
et de la santé,*

Pour le ministre et par délégation :

*Le sous-directeur  
du financement  
du système de soins,*  
N. LABRUNE

*Le ministre de l'économie,  
des finances et de la relance,*  
Pour le ministre et par délégation :

*Le sous-directeur  
du financement  
du système de soins,*  
N. LABRUNE

*La sous-directrice de la politique  
des produits de santé et de la qualité  
des pratiques et des soins,*  
H. MONASSE

#### ANNEXES

##### ANNEXE I

*(Extensions d'indications)*

La prise en charge des spécialités ci-dessous est étendue aux indications suivantes :

- Traitement du psoriasis en plaques chronique sévère de l'enfant âgé de 6 à 11 ans, défini par :
  - un échec (réponse insuffisante, contre-indication ou intolérance) à au moins deux traitements parmi les traitements systémiques non biologiques et la photothérapie,
  - et une forme étendue et/ou un retentissement psychosocial important.

- 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 $\alpha$  et le vedolizumab.

Code CIP	Présentation
34009 392 586 2 1	STELARA 45 mg (ustekinumab), solution injectable, 0,5 ml en flacon (B/1) (laboratoires JANSSEN-CILAG)
34009 374 848 9 3	STELARA 45 mg (ustekinumab), solution injectable, 0,5 ml en seringue préremplie (B/1) (laboratoires JANSSEN-CILAG)
34009 374 849 5 4	STELARA 90 mg (ustekinumab), solution injectable, 1 ml en seringue préremplie (B/1) (laboratoires JANSSEN-CILAG)

Ces spécialités sont prescrites conformément à la fiche d'information thérapeutique figurant à l'annexe II.

## ANNEXE II

### FICHE D'INFORMATION THERAPEUTIQUE

#### **STELARA (ustekinumab)**

(Laboratoire JANSSEN-CILAG)

#### *Médicament d'exception*

Ce médicament est un médicament d'exception car il est particulièrement coûteux et d'indications précises (cf. Article R. 163-2 du code de la sécurité sociale).

Pour ouvrir droit à remboursement, la prescription doit être effectuée sur une ordonnance de médicament d'exception ([www.ameli.fr/fileadmin/user\\_upload/formulaires/S3326.pdf](http://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/formulaires/S3326.pdf)) sur laquelle le prescripteur s'engage à respecter les seules indications mentionnées dans la présente fiche d'information thérapeutique qui peuvent être plus restrictives que celles de l'autorisation de mise sur le marché (AMM).

STELARA 45 mg, solution injectable

B/1 flacon de 0,5 ml (CIP : 34009 392 586 2 1)

STELARA 45 mg, solution injectable en seringue préremplie

B/1 (CIP : 34009 374 848 9 3)

STELARA 90 mg, solution injectable en seringue préremplie

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

### 1. Indications remboursables (\*)

#### **Psoriasis en plaques**

Traitement du psoriasis en plaques chronique sévère de l'enfant à partir de 6 ans, de l'adolescent et de l'adulte, défini par :

- un échec (réponse insuffisante, contre-indication ou intolérance) à au moins deux traitements parmi les traitements systémiques non biologiques et la photothérapie,
- et une forme étendue et/ou un retentissement psychosocial important.

#### **Rhumatisme psoriasique (RP)**

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 $\alpha$  ou ayant des contre-indications à ces traitements.

#### **Rectocolite hémorragique**

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 (5-aminosalicylés, corticoïdes et immunosuppresseurs) et d'au moins un médicament biologique parmi les anti-TNF $\alpha$  et le vedolizumab.

### 2. Conditions de prescription et de délivrance (\*\*)

Médicament soumis à prescription initiale hospitalière annuelle.

Prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en dermatologie, médecine interne, en rhumatologie ou en gastro-entérologie et hépatologie.

### 3. Modalités d'utilisation (\*\*)

#### Psoriasis en plaques et rhumatisme psoriasique de l'adulte

Chez l'adulte, la dose est de 45 mg, administrée par voie sous-cutanée, aux semaines 0, 4 puis toutes les 12 semaines. La dose est de 90 mg pour les patients ayant un poids > 100 kg administrée par voie sous-cutanée selon le même rythme d'administration (voir le RCP pour plus de précisions et les populations particulières).

#### Psoriasis en plaques de l'enfant à partir de 6 ans et l'adolescent

Chez l'enfant à partir de 6 ans et l'adolescent, la dose est fonction du poids corporel, administrée par voie sous-cutanée aux semaines 0, 4 puis toutes les 12 semaines (voir le RCP pour plus de précisions).

#### Maladie de Crohn et rectocolite hémorragique

Chez l'adulte, après un traitement d'induction d'une injection intraveineuse unique par perfusion (STELARA 130 mg, dose d'environ 6 mg/kg [1]), les patients chez lesquels une réponse clinique est observée après 8 semaines, pourront débiter le traitement d'entretien par voie sous-cutanée (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 et populations particulières).

Quelle que soit l'indication concernée, compte tenu du risque potentiel rare mais grave de réactions systémiques à l'injection incluant des réactions anaphylactiques avec l'ustekinumab (2) sous-cutané mais aussi avec les autres traitements de fond biologiques (3), la Commission de la transparence conseille que la 1<sup>re</sup> injection sous-cutanée de ce médicament soit réalisée dans une structure de soins adaptée.

### 4. Stratégie thérapeutique (\*)

#### 4.1. Psoriasis en plaques

Les traitements actuels du psoriasis n'entraînent pas la guérison définitive de l'affection, mais permettent d'obtenir la disparition transitoire, plus ou moins complète des lésions. L'arsenal thérapeutique comporte des traitements locaux et généraux. Les traitements locaux peuvent être utilisés seuls ou en association entre eux ou aux traitements généraux.

Dans les formes les plus sévères, on aura recours aux traitements systémiques : le méthotrexate-MTX (traitement de référence), la ciclosporine en alternative au MTX, les rétinoïdes (acitrétine) dans certaines formes cliniques ou en association à la photothérapie.

En cas d'échec ou d'intolérance à ces traitements systémiques de première ligne, les traitements systémiques biologiques sont recommandés : anti-TNF $\alpha$  et leurs biosimilaires (infliximab, adalimumab, étanercept), anti-interleukines anti-IL12 et 23 (ustekinumab), anti-IL17 (secukinumab, ixekizumab), anti-récepteur de l'IL17 (brodalumab) et anti-IL23 (rizankizumab, guselkumab, tildrakizumab). L'adalimumab (anti-TNF $\alpha$ ) et l'ustekinumab (anti-IL12 et 23) sont les traitements systémiques biologiques de première intention. La place de l'aprémilast (inhibiteur de phosphodiesterase 4) reste mal définie avec des résultats très inférieurs à ceux des traitements biologiques.

La stratégie actuelle de traitement est « rotationnelle » entre les différentes alternatives, le choix du traitement étant orienté par les caractéristiques du patient et de la maladie (pathologie concomitante, étendue des lésions, antécédents de traitement) et de la spécialité (effets indésirables, dose cumulée).

Le traitement chez l'enfant et l'adolescent est peu différent de celui de l'adulte, mais les traitements validés chez l'enfant sont moins nombreux. Ainsi, seul le calcitriol a une AMM chez l'enfant parmi les analogues de la vitamine D3 et le méthotrexate a une AMM uniquement chez l'adulte. La photothérapie ne doit être utilisée que chez l'adolescent.

Parmi les médicaments biologiques l'utilisation de l'étanercept (anti-TNF $\alpha$ , ENBREL) est limitée à l'enfant à partir de 6 ans et celle de l'adalimumab (anti-TNF $\alpha$ , HUMIRA) à l'enfant à partir de 4 ans. L'ustekinumab (anti-IL12 et 23, STELARA) est disponible chez l'enfant à partir de 6 ans.

Par ailleurs, la toxicité de ces traitements limite leur utilisation dans le temps.

Chez l'enfant et l'adolescent, comme chez l'adulte, les anti-TNF $\alpha$  (étanercept et adalimumab) et l'inhibiteur d'interleukines ustekinumab sont des traitements de seconde intention réservés aux formes chroniques sévères de psoriasis en plaques définies par :

- un échec (réponse insuffisante, contre-indication ou intolérance) à au moins deux traitements parmi les traitements systémiques non biologiques et la photothérapie,
- et une forme étendue et/ou un retentissement psychosocial important.



#### 4.2. Rhumatisme psoriasique (RP)

La prise en charge du rhumatisme psoriasique (RP) est celle de tous les rhumatismes inflammatoires chroniques : elle associe un traitement symptomatique (AINS avec ou sans antalgiques) à un traitement de fond.

L'objectif de la prise en charge doit être la rémission clinique ou à défaut un faible niveau d'activité, en tenant compte des différents aspects de la maladie (manifestations axiales, périphériques, extra-articulaires) et des comorbidités.

Les AINS, en l'absence de contre-indications, sont les traitements symptomatiques de première intention. Des injections locales de corticoïdes aux sites symptomatiques (arthrite et enthésite, notamment) peuvent être envisagées. La corticothérapie générale n'est, dans la majorité des cas, pas justifiée pour le traitement des manifestations axiales.

Concernant les traitements de fond conventionnels synthétiques : méthotrexate, léflunomide et sulfasalazine (hors AMM), ils peuvent être envisagés en cas d'arthrite périphérique réfractaire au traitement symptomatique. Cependant, il n'y a pas d'indication actuelle pour ces traitements dans les manifestations axiales ou enthésitiques isolées.

Chez les patients ayant une maladie dont l'activité est persistante malgré le traitement conventionnel des biomédicaments peuvent être proposés (les anti-TNF $\alpha$ , l'anti-IL 12 et 23 ustekinumab et les anti-IL 17 ixekizumab et secukinumab) ainsi qu'un anti-JAK 1 et 2, le tofacitinib.

Dans certains cas particulier, l'inhibiteur de la phosphodiesterase 4 peut être proposé.

La Commission considère qu'en cas d'échec d'un traitement de fond conventionnel, les anti-TNF $\alpha$  doivent être privilégiés en première intention. En cas d'inefficacité ou intolérance à un premier biomédicament, après avoir analysé les raisons de l'échec, un 2<sup>e</sup> biomédicament peut être envisagé. En l'absence de données ayant comparé l'ustekinumab aux anti-TNF $\alpha$  et de démonstration de son efficacité sur la destruction articulaire en cas d'échec d'un ou plusieurs anti-TNF $\alpha$ , la place de STELARA (ustekinumab) par rapport aux anti-TNF $\alpha$  dans la prise en charge du rhumatisme psoriasique ne peut être précisée.

Le tofacitinib (anti-JAK-1 et 2) doit être utilisé de préférence après échec d'au moins un anti-TNF $\alpha$ . En l'absence de comparaison du tofacitinib aux autres options thérapeutiques disponibles après échec d'au moins un anti-TNF $\alpha$  à savoir l'ustekinumab, l'ixekizumab et le secukinumab, sa place par rapport à ces médicaments ne peut être précisée.

#### 4.3. Maladie de Crohn

L'objectif du traitement de la maladie de Crohn (MC) selon la conférence ECCO est d'obtenir la rémission clinique. Il n'existe pas de traitement médical curatif de la MC, mais les traitements actuels obtiennent de plus en plus souvent, de façon suspensive, un contrôle durable de la maladie et une qualité de vie satisfaisante.

Selon la localisation des lésions et la sévérité des symptômes de la maladie de Crohn, la prise en charge se fera par les aminosalicylés tels que la mésalazine ou la sulfasalazine, corticoïdes, immunosuppresseurs incluant l'azathioprine, la 6- mercaptopurine et le méthotrexate-MTX. L'emploi des deux anti-TNF $\alpha$  (infliximab et adalimumab) ayant une AMM dans la forme modérée à sévère de la MC est réservé aux échecs ou aux intolérances du traitement par corticoïdes et immunosuppresseurs.

Chez certains patients, il peut être observé, une absence ou insuffisance de réponse primaire, une perte de réponse (échappement) ou une intolérance au traitement par anti-TNF $\alpha$ . Selon la nature de l'échec, diverses attitudes thérapeutiques d'optimisation du traitement peuvent être mises en oeuvre, telles que :

- augmentation des doses ou de la fréquence d'administration de l'anti-TNF $\alpha$  voire ajout d'immunosuppresseurs,
- recours à un deuxième anti-TNF $\alpha$ ,
- voire reprise du 1<sup>er</sup> anti-TNF $\alpha$  administré en cas d'échec d'un 2<sup>e</sup> anti-TNF $\alpha$ .
- recours à un médicament biologique ayant une autre cible que le TNF $\alpha$ .

Jusqu'à l'obtention de l'AMM de STELARA (ustekinumab), le vedolizumab (ENTYVIO), anticorps monoclonal qui cible l'intégrine  $\alpha 4\beta 7$  humaine était la seule thérapie ciblée non anti-TNF $\alpha$  à disposer (depuis mai 2014) d'une AMM dans la MC. Elle est agréée aux collectivités uniquement chez les patients en échec (réponse insuffisante, perte de réponse ou intolérance) des corticoïdes, des immunosuppresseurs et des anti-TNF $\alpha$ .

La chirurgie est nécessaire en dernier recours chez certains patients mais ne guérit pas la maladie.

La place de STELARA (ustekinumab) dans la prise en charge de la maladie de Crohn se situe en 3<sup>e</sup> intention au même titre que le vedolizumab 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 $\alpha$  (adalimumab, infliximab).

#### 4.4. Rectocolite hémorragique

Les objectifs du traitement médicamenteux sont, après avoir induit une rémission, le maintien de la rémission sans corticoïde 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<sup>e</sup> ligne du traitement d'une RCH active, modérée à sévère, chez les adultes ayant eu une réponse inadéquate aux traitements conventionnels (5-aminosalicylés, corticoïdes et immunosuppresseurs) ou chez lesquels ce

traitement est contre-indiqué ou mal toléré, les anti-TNF $\alpha$  (infiximab, 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 $\alpha$  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'infiximab étant la biothérapie recommandée (avis d'expert).

En 3<sup>e</sup> ligne de traitement, après échec des traitements conventionnels et d'un anti-TNF $\alpha$ , 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 $\alpha$ , il est possible d'augmenter les doses ou la fréquence d'administration de l'anti-TNF $\alpha$  ou de recourir à un autre anti-TNF $\alpha$  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 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'alternative.

Les spécialités STELARA 45 mg, 90 mg par voie sous-cutanée et STELARA 130 mg par voie intraveineuse (ustekinumab) sont des traitements de 3<sup>e</sup> 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 (5-aminosalicylés, corticoïdes et immunosuppresseurs) et d'au moins un médicament biologique parmi les anti-TNF $\alpha$  et le vedolizumab.

Le choix du traitement de 3<sup>e</sup> 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.

## 5. SMR/ASMR (\*)

### 5.1. Psoriasis en plaques

#### Service médical rendu

La commission de la transparence a évalué STELARA (ustekinumab) dans le psoriasis en plaques le 16/03/2016 (adulte), le 22/06/2016 (adolescent) et le 08/07/2020 (enfant). Elle s'est prononcée de la façon suivante :

Chez l'adulte :

Le service médical rendu par STELARA 45 mg, solution injectable, est important, chez l'adulte, dans le traitement du psoriasis en plaques chronique sévère, défini par :

- un échec (réponse insuffisante, contre-indication ou intolérance) à au moins deux traitements parmi les traitements systémiques non biologiques et la photothérapie
- et une forme étendue et/ou un retentissement psychosocial important.

Pour les autres patients ne répondant pas à ces critères de mise sous traitement, le service médical rendu est insuffisant.

Chez l'adolescent et l'enfant à partir de 6 ans :

Le service médical rendu par les spécialités STELARA est important uniquement dans le traitement du psoriasis en plaques chronique sévère, défini par :

- un échec (réponse insuffisante, contre-indication ou intolérance) à au moins deux traitements parmi les traitements systémiques non biologiques et la photothérapie
- et une forme étendue et/ou un retentissement psychosocial important.

#### Amélioration du service médical rendu

Chez l'adulte :

STELARA 45 mg apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) en termes d'efficacité par rapport à ENBREL chez les patients atteints de psoriasis en plaques chronique grave en échec à au moins deux traitements systémiques parmi la photothérapie, le méthotrexate et la ciclosporine (avis du 13/05/2009).

STELARA 90 mg n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu par rapport à STELARA 45 mg (avis du 15/12/2010).

Chez l'adolescent :

STELARA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge du psoriasis en plaques chronique sévère de l'adolescent à partir de 12 ans, défini par :

- un échec (réponse insuffisante, contre-indication ou intolérance) à au moins deux traitements parmi les traitements systémiques non biologiques et la photothérapie
- et une forme étendue et/ou un retentissement psychosocial important (avis du 22/06/2016).

Chez l'enfant :

STELARA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge du psoriasis en plaques chronique sévère de l'enfant âgé de 6 à 11 ans (avis du 08/07/2020).

## 5.2. Rhumatisme psoriasique

La commission de la transparence a évalué STELARA (ustekinumab) dans le rhumatisme en plaques le 15/10/2014. Elle s'est prononcée de la façon suivante :

### Service médical rendu

Compte tenu :

- d'un rapport efficacité/effets indésirables moyen,
- d'une démonstration sur la destruction articulaire chez les patients naïfs d'anti-TNF $\alpha$  sur un critère de jugement secondaire,
- de l'absence de démonstration de son efficacité sur la destruction articulaire en cas d'échec d'un ou plusieurs anti-TNF $\alpha$ ,
- de l'existence d'alternatives ayant démontré une efficacité sur la destruction articulaire et
- de l'absence de données comparatives permettant de situer la place de STELARA dans la stratégie thérapeutique par rapport aux anti-TNF $\alpha$ ,

la Commission considère que le service médical rendu par STELARA 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.

### Amélioration du service médical rendu

Compte tenu :

- de l'absence de données comparant STELARA aux anti-TNF $\alpha$ ,
- d'une démonstration sur la destruction articulaire chez les patients naïfs d'anti-TNF $\alpha$  sur un critère de jugement secondaire,
- de l'absence de démonstration de son efficacité sur la destruction articulaire en cas d'échec d'un ou plusieurs anti-TNF $\alpha$  et
- de l'existence d'alternatives ayant démontré une efficacité sur la destruction articulaire,

STELARA, seul ou en association au méthotrexate, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) par rapport aux anti-TNF- $\alpha$  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.

## 5.3. Maladie de Crohn

La commission de la transparence a évalué STELARA (ustekinumab) dans la maladie de Crohn le 08/03/2017. Elle s'est prononcée de la façon suivante :

### Service médical rendu

Le service médical rendu par STELARA 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 $\alpha$  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 $\alpha$ .

### Amélioration du service médical rendu

- *Patients en échec des traitements conventionnels (corticoïdes ou immunosuppresseurs) et d'au moins un anti-TNF $\alpha$  :*

Compte-tenu :

- de la qualité méthodologique de la démonstration de l'efficacité de STELARA et de la pertinence clinique du bénéfice démontré versus placebo dans une étude spécifiquement réalisée chez des patients en échec de traitement par au moins un anti-TNF $\alpha$ ,
- du besoin thérapeutique identifié chez ces patients en raison des options thérapeutiques qui sont limitées à ce stade de la stratégie,

la Commission de la transparence considère que STELARA apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la stratégie thérapeutique chez les patients atteints de la maladie de Crohn active modérée à sévère en échec (réponse insuffisante, perte de réponse ou intolérance) des corticoïdes ou immunosuppresseurs et d'au moins un anti-TNF $\alpha$  ou ayant des contre-indications à ces traitements.

- *Patients naïfs d'anti-TNF $\alpha$  :* Sans objet

#### 5.4. Rectocolite hémorragique

La CT a évalué STELARA (ustekinumab) dans la rectocolite hémorragique le 22/07/2020. Elle s'est prononcée de la façon suivante :

##### Service médical rendu

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<sup>e</sup> 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 (5-aminosalicylés, corticoïdes et immunosuppresseurs) et d'au moins un médicament biologique parmi les anti-TNF $\alpha$  et le vedolizumab.

##### Amélioration du service médical rendu

STELARA 45 mg et 90 mg 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 (5-aminosalicylés, corticoïdes et immunosuppresseurs) et d'au moins un médicament biologique parmi les anti-TNF $\alpha$  et le vedolizumab.

#### 6. Prix et remboursement des présentations disponibles

Coût du traitement :

N° CIP	Présentation	PPTC
34009 392 586 2 1	STELARA 45 mg (ustekinumab), solution injectable, 0,5 ml en flacon (B/1) (laboratoires JANSSEN-CILAG)	2313,20 €
34009 374 848 9 3	STELARA 45 mg (ustekinumab), solution injectable, 0,5 ml en seringue préremplie (B/1) (laboratoires JANSSEN-CILAG)	2313,20 €
34009 374 849 5 4	STELARA 90 mg (ustekinumab), solution injectable, 1 ml en seringue préremplie (B/1) (laboratoires JANSSEN-CILAG)	2313,20 €

Taux de remboursement : 65 %

Ce taux ne tient pas compte des exonérations liées aux conditions particulières de prise en charge de l'assuré (ALD, invalidité...)

(\*) Cf. avis de la CT, consultables sur le site de la HAS :

[http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_5267/actes-medicaments-dispositifs-medicaux?cid=c\\_5267](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_5267/actes-medicaments-dispositifs-medicaux?cid=c_5267).

(\*\*) Cf. RCP :

<http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/index.php> ;

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar\\_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d124).

Base de données publique des médicaments :

<http://www.medicaments.gouv.fr>.

Adresser toute remarque ou demande d'information complémentaire à : La Haute Autorité de santé – DEMESP, 5, avenue du Stade de France, 93218, Saint-Denis La Plaine Cedex.

(1) Uniquement disponible à l'hôpital.

(2) Cf. RCP rubriques 4.4 mises en garde spéciales et précautions d'emploi et 4.8 effets indésirables.

(3) Un médicament biologique est une substance produite à partir d'une cellule ou d'un organisme vivant ou dérivée de ceux-ci. Contrairement au médicament chimique, il n'est pas obtenu par la chimie de synthèse.