Décrets, arrêtés, circulaires

TEXTES GÉNÉRAUX

MINISTÈRE DU TRAVAIL, DE LA SANTÉ ET DES SOLIDARITÉS

Arrêté du 22 mars 2024 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux

NOR : *TSSS2406763A*

Le ministre de l'économie, des finances et de la souveraineté industrielle et numérique et la ministre du travail, de la santé et des solidarités,

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 des articles R. 163-2 et R. 165-1 du code de la sécurité sociale et relatif aux spécialités remboursables et aux produits et prestations mentionnés à l'article L. 165-1 dudit code ;

Vu l'arrêté du 28 janvier 2021 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux (*Journal officiel* de la République française du 5 février 2021) ;

Vu l'avis de la commission de la transparence du 8 novembre 2023 relatif à la spécialité STELARA®, avis communiqué au laboratoire concerné en application de l'article R. 163-16 du code de la sécurité sociale (CSS) et consultable sur le site de la Haute Autorité de santé ;

Considérant enfin qu'aux termes de l'article R. 163-2 (troisième alinéa) du CSS, l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux « peut être assortie, pour certains médicaments particulièrement coûteux, unitairement ou au regard des dépenses globales représentées, et d'indications précises, d'une clause prévoyant qu'ils ne sont remboursés ou pris en charge qu'après information du contrôle médical, selon une procédure fixée par un arrêté du ministre chargé de la sécurité sociale. Dans ce cas, est annexée à l'arrêté d'inscription du médicament sur la liste une fiche d'information thérapeutique établie par la commission mentionnée à l'article R. 163-15 (…) » ;

Considérant que, conformément aux dispositions précitées dudit article R. 163-2 définissant le régime dit du « médicament d'exception », les ministres compétents, comme le recommande également la commission de la transparence dans son avis du 8 novembre 2023, estiment qu'il convient de soumettre la spécialité STELARA® à ce régime en raison du caractère particulièrement coûteux de ce médicament et de l'existence d'indications remboursables précises, étant rappelé à cet égard que son autorisation de mise sur la marché en réserve la prescription aux spécialistes et services hépato/gastro-entérologie et médecine interne,

Arrêtent :

Art. 1er. – 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 28 janvier 2021 susvisé est abrogée.

Art. 3. – Le présent arrêté prend effet à compter du quatrième jour suivant la date de sa publication au *Journal officiel* de la République française.

Art. 4. – Le présent arrêté sera publié au *Journal officiel* de la République française.

Fait le 22 mars 2024.

La ministre du travail,
de la santé et des solidarités,
Pour la ministre et par délégation :

La sous-directrice
du financement
du système de soins,
C. DELPECH

La sous-directrice de la politique
des produits de santé et de la qualité
des pratiques et des soins,
E. COHN

Le ministre de l'économie, des finances et de la souveraineté industrielle et numérique,
Pour le ministre et par délégation :
La sous-directrice du financement du système de soins,
C. DELPECH

ANNEXES

ANNEXE I

(2 inscriptions)

Sont inscrites sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux les spécialités suivantes.

Les seules indications thérapeutiques ouvrant droit à la prise en charge ou au remboursement par l'assurance maladie sont, pour les spécialités visées ci-dessous :

Psoriasis en plaques chez 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 y compris la ciclosporine, le méthotrexate ou la puvathérapie.

Rhumatisme psoriasique

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

Traitement de la maladie de Crohn 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.

Rectocolite hémorragique

Uniquement dans le traitement de 3e 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.

Code CIP	Présentation
34009 302 751 1 5	STELARA 45 mg (ustekinumab), solution injectable en stylo prérempli (B/1) (laboratoires JANSSEN-CILAG)
34009 302 751 2 2	STELARA 90 mg (ustekinumab), solution injectable en stylo prérempli (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 THÉRAPEUTIQUE

La fiche d'information thérapeutique des médicaments princeps ou de référence est applicable à tous les biosimilaires et génériques dans leurs indications de l'AMM respectives.

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) 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).

Laboratoire EXPLOITANT	JANSSEN-CILAG
Classe pharmacothérapeutique	anti IL-12 et IL-23
Conditions de prescription et de délivrance*	**STELARA 130 mg, solution à diluer pour perfusion** – Liste I – Médicament en réserve hospitalière (RH) – Prescription réservée aux spécialistes et services hépato/gastro-entérologie et médecine interne. **STELARA 45 mg, solution injectable, STELARA 45 mg et 90 mg, solution injectable en seringue préremplie, STELARA 45 mg et 90 mg, solution injectable en stylo prérempli** – 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

Présentations concernées pour chaque indication remboursable :

Indications	Présentations (code CIP)
Psoriasis en plaques chez l'adulte	**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 45 mg, solution injectable en stylo prérempli** Boîte de 1 stylo prérempli (CIP : 34009 302 751 1 5) **STELARA 90 mg, solution injectable en seringue préremplie** Boîte de 1 seringue préremplie (CIP : 34009 374 849 5 4) **STELARA 90 mg, solution injectable en stylo prérempli** Boîte de 1 stylo prérempli (CIP : 34009 302 751 2 2)
Psoriasis en plaques chez l'enfant et l'adolescent	**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)
Rhumatisme psoriasique chez l'adulte	**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 45 mg, solution injectable en stylo prérempli** Boîte de 1 stylo prérempli (CIP : 34009 302 751 1 5) **STELARA 90 mg, solution injectable en seringue préremplie** Boîte de 1 seringue préremplie (CIP : 34009 374 849 5 4) **STELARA 90 mg, solution injectable en stylo prérempli** Boîte de 1 stylo prérempli (CIP : 34009 302 751 2 2)
Rectocolite hémorragique chez l'adulte	**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 45 mg, solution injectable en stylo prérempli** Boîte de 1 stylo prérempli (CIP : 34009 302 751 1 5) **STELARA 90 mg, solution injectable en seringue préremplie** Boîte de 1 seringue préremplie (CIP : 34009 374 849 5 4) **STELARA 90 mg, solution injectable en stylo prérempli** Boîte de 1 stylo prérempli (CIP : 34009 302 751 2 2) **STELARA 130 mg, solution à diluer pour perfusion** Boîte de 1 flacon de 26 ml (CIP : 34009 550 278 05)
Maladie de Crohn chez l'adulte	**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 45 mg, solution injectable en stylo prérempli** Boîte de 1 stylo prérempli (CIP : 34009 302 751 1 5) **STELARA 90 mg, solution injectable en seringue préremplie** Boîte de 1 seringue préremplie (CIP : 34009 374 849 5 4) **STELARA 90 mg, solution injectable en stylo prérempli** Boîte de 1 stylo prérempli (CIP : 34009 302 751 2 2) **STELARA 130 mg, solution à diluer pour perfusion** Boîte de 1 flacon de 26 ml (CIP : 34009 550 278 05)

1. **Avis de la commission de transparence**

Le libellé du SMR correspond à l'indication remboursable.

Indications (*)	Avis de la commission de la transparence (**)	
	SMR*** (date de l'avis)	Place dans la stratégie thérapeutique
Psoriasis en plaques chez l'adulte	**Important** dans le 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. (05/05/2021)	Il s'agit d'un traitement systémique de 2e 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 1re 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 Société française de dermatologie.
Psoriasis en plaques chez l'enfant et l'adolescent	**Important** dans le 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. (15/03/2023)	Il s'agit d'un traitement systémique de 2e 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 1re ligne de traitement systémique non biologique ou éventuellement à la photothérapie.
Rhumatisme psoriasique de l'adulte	**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. (22/06/2016)	Il s'agit d'un traitement systémique biologique de 2e 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.
Rectocolite hémorragique	**Important** uniquement dans le traitement de 3e 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. (22/07/2020)	Il s'agit d'un traitement de 3e 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.
Maladie de Crohn	**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. (08/03/2017) **Insuffisant** pour justifier une prise en charge par la solidarité nationale au regard des thérapies disponibles chez les patients naïfs d'anti-TNF. (08/03/2017)	Il s'agit d'un traitement de 3e intention, c'est à dire après échec d'un traitement conventionnel incluant un immunosuppresseur (dont l'azathioprine et la 6- mercaptopurine) ou un corticoïde et au moins un anti-TNF (adalimumab, infliximab).

2. **Prix et remboursement des présentations disponibles**

Coût du traitement :

N° CIP	Présentation	PPTTC
34009 392 586 2 1	STELARA 45 mg (ustekinumab), solution injectable, 0,5 ml en flacon (B/1) (laboratoires JANSSEN-CILAG)	2071,98 €
34009 374 848 9 3	STELARA 45 mg (ustekinumab), solution injectable, 0,5 ml en seringue préremplie (B/1) (laboratoires JANSSEN-CILAG)	2071,98 €
34009 302 751 1 5	STELARA 45 mg (ustekinumab), solution injectable en stylo prérempli (B/1) (laboratoires JANSSEN-CILAG)	2071,98 €
34009 374 849 5 4	STELARA 90 mg (ustekinumab), solution injectable, 1 ml en seringue préremplie (B/1) (laboratoires JANSSEN-CILAG)	2071,98 €
34009 302 751 2 2	STELARA 90 mg (ustekinumab), solution injectable en stylo prérempli (B/1) (laboratoires JANSSEN-CILAG)	2071,98 €

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.* RCP : Accueil - ANSM (sante.fr) et Medicines | European Medicines Agency (europa.eu).

(**) *Cf.* avis de la CT, consultable(s) sur le site de la HAS : https://www.has-sante.fr/jcms/fc_2874832/fr/industriels.

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, 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. 1er. – 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 francaise.

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

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

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

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-TNFα 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) 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-TNFα 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-TNFα 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 débuter 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 1re 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-TNFα 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-TNFα) et l'ustekinumab (anti-IL12 et 23) sont les traitements systémiques biologiques de première intention. La place de l'aprémilast (inhibiteur de phosphodiestérase 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-TNFα, ENBREL) est limitée à l'enfant à partir de 6 ans et celle de l'adalimumab (anti-TNFα, 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-TNFα (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-TNFα, 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 phosphodiestérase 4 peut être proposé.

La Commission considère qu'en cas d'échec d'un traitement de fond conventionnel, les anti-TNFα 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 2e biomédicament peut être envisagé. En l'absence de données ayant comparé l'ustekinumab aux anti-TNFα et de démonstration de son efficacité sur la destruction articulaire en cas d'échec d'un ou plusieurs anti-TNFα, la place de STELARA (ustekinumab) par rapport aux anti-TNFα 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-TNFα. En l'absence de comparaison du tofacitinib aux autres options thérapeutiques disponibles après échec d'au moins un anti-TNFα 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-TNFα (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-TNFα. 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-TNFα voire ajout d'immunosuppresseurs,
- recours à un deuxième anti-TNFα,
- voire reprise du 1er anti-TNFα administré en cas d'échec d'un 2e anti-TNFα.
- recours à un médicament biologique ayant une autre cible que le TNFα.

Jusqu'à l'obtention de l'AMM de STELARA (ustekinumab), le vedolizumab (ENTYVIO), anticorps monoclonal qui cible l'intégrine α4β7 humaine était la seule thérapie ciblée non anti-TNFα à disposer (depuis mai 2014) d'une AMM dans la MC. Elle est agréée aux colllectivités uniquement chez les patients en échec (réponse insuffisante, perte de réponse ou intolérance) des corticoïdes, des immunosuppresseurs et des anti-TNFα.

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 3e 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-TNFα (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 2e 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-TNFα (infliximab, adalimumab et golimumab) sont le traitement de référence, le vedolizumab (anti-intégrine α4β7) peut être aussi prescrit.

Deux situations cliniques particulières doivent toutefois faire préférer un anti-TNFα 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 aigues graves l'infliximab étant la biothérapie recommandée (avis d'expert).

En 3e ligne de traitement, après échec des traitements conventionnels et d'un anti-TNFα, 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-TNFα, il est possible d'augmenter les doses ou la fréquence d'administration de l'anti-TNFα ou de recourir à un autre anti-TNFα 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'alternative.

Les spécialités STELARA 45 mg, 90 mg par voie sous-cutanée et STELARA 130 mg par voie intraveineuse (ustekinumab) sont des traitements de 3e 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-TNFα et le vedolizumab.

Le choix du traitement de 3e 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-TNFα 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-TNFα,
– 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-TNFα,

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-TNFα,
– d'une démonstration sur la destruction articulaire chez les patients naïfs d'anti-TNFα 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-TNFα 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-α dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif chez l'adulte lorsque la réponse à un précédent traitement de fond antirhumatismal non-biologique (DMARD) a été inadéquate.

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-TNFα 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-TNFα.

Amélioration du service médical rendu

– *Patients en échec des traitements conventionnels (corticoïdes ou immunosuppresseurs) et d'au moins un anti-TNFα :*

Compte-tenu :

– de la qualité méthodologique de la démonstration de l'efficacité de STELARA et de la pertinence clinique du bénéfice démontré versus placebo dans une étude spécifiquement réalisée chez des patients en échec du traitement par au moins un anti-TNFα,
– 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-TNFα ou ayant des contre-indications à ces traitements.

– *Patients naïfs d'anti-TNFα :* 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 3e 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-TNFα 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-TNFα et le vedolizumab.

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

Coût du traitement :

N° CIP	Présentation	PPTTC
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.

(**) 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.

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.