



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

19 MAI 2021

guselkumab

**TREMFYA 100 mg, solution injectable en seringue préremplie
et en stylo prérempli**

Nouvelle indication

► L'essentiel

Avis favorable au remboursement dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif seul ou en association avec le méthotrexate (MTX), chez les patients adultes ayant eu une réponse inadéquate ou une intolérance à un traitement de fond antirhumatismal (DMARD) antérieur.

► Quel progrès ?

Pas de progrès dans la prise en charge.

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

L'objectif de la prise en charge est de contrôler les symptômes (inflammation, douleur et raideur rachidienne) et prévenir les dommages structuraux afin de préserver ou améliorer les capacités fonctionnelles, l'autonomie, la participation sociale et la qualité de vie des patients ainsi que d'obtenir la rémission clinique ou à défaut un faible niveau d'activité de la maladie.

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) (jusqu'à la dose maximale autorisée) constituent le traitement symptomatique de référence de première intention. Les antalgiques peuvent être utilisés pour les douleurs résiduelles, en association aux autres traitements. Les injections locales de corticoïdes peuvent être envisagées pour les arthrites et les enthésites.

En 1^{ère} ligne de traitement de fond, les traitements conventionnels synthétiques ou csDMARD (méthotrexate, léflunomide, sulfasalazine) doivent être envisagés en cas d'arthrite périphérique réfractaire au traitement symptomatique. Les traitements de fond conventionnels n'ont pas montré d'efficacité sur les manifestations axiales ou enthésitiques isolées.

En 2^{ème} ligne, en cas d'échec, contre-indication ou intolérance aux traitements de fond conventionnels, des traitements biologiques (bDMARD) ou des thérapies ciblées synthétiques (tsDMARD) peuvent être envisagées.

Les traitements biologiques actuellement disponibles comprennent des anti-TNF (adalimumab, etanercept, infliximab et certolizumab pegol) et des inhibiteurs d'interleukines (un anti-IL12/23, l'ustekinumab et deux anti-IL17, le secukinumab et l'ixekizumab). Ces traitements ont une AMM superposable à partir de la 2^{ème} ligne de traitement, néanmoins la Commission a recommandé qu'ils soient utilisés préférentiellement en cas d'échec des anti-TNF (soit en 3^{ème} ligne et plus).

De plus, deux inhibiteurs de JAK (tsDMARD) sont disponibles, le tofacitinib (XELJANZ) et récemment l'upadacitinib (RINVOQ) qui ont également une AMM en échec d'au moins un traitement de fond conventionnel (soit à partir de la 2^{ème} ligne). Compte tenu de l'absence d'études cliniques ayant comparé directement le tofacitinib aux anti-TNF α , de l'absence de supériorité de l'upadacitinib par rapport à l'adalimumab et d'un recul plus important avec les anti-TNF α , ces derniers doivent être privilégiés en 2^{ème} ligne de traitement de fond. En l'absence de données versus les anti-interleukines, la place des anti-JAK ne peut être précisée par rapport à ces médicaments.

Chez les patients atteints de formes non-sévères et peu actives, ayant eu une réponse inadéquate à au moins un csDMARD et chez qui ni les bDMARD ni les inhibiteurs de JAK sont appropriés, l'aprémilast (OTEZLA), un inhibiteur des PDE4, peut être envisagé.

Place du médicament

TREMFYA (guselkumab), anti-IL23, est un traitement de fond du rhumatisme psoriasique actif de l'adulte de 2^{ème} ligne ou de 3^{ème} ligne après échec d'une 1^{ère} ligne de traitement par un traitement de fond conventionnel.

Comme pour les autres anti-interleukines, compte tenu :

- de l'absence de données comparatives directes versus les anti-TNF,
- du recul de plus de 15 ans avec ces médicaments (AMM de l'etanercept datant de 2003),
- de la démonstration de leur efficacité sur la destruction articulaire,

la Commission considère que les anti-TNF doivent être privilégiés en première intention. La place de TREMFYA (guselkumab) se situe principalement après échec d'au moins un anti-TNF (soit en 3^{ème} ligne et plus).

► Recommandations particulières

Compte tenu du risque potentiel rare mais grave de réactions systémiques à l'injection incluant des réactions anaphylactiques avec le guselkumab par voie sous-cutanée mais aussi avec les autres traitements de fond biologiques, la Commission de la Transparence conseille que la 1^{ère} injection sous-cutanée de ce médicament soit réalisée dans une structure de soins adaptée.

Motif de l'examen	Extension
Indication concernée	TREMFYA, seul ou en association avec le méthotrexate (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.
SMR	MODERE
ASMR	En l'absence de données comparatives directes <i>versus</i> les autres médicaments biologiques disponibles dans le traitement du rhumatisme psoriasique, la Commission de la Transparence considère que TREMFYA 100 mg, solution injectable en seringue préremplie et en stylo prérempli, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie de prise en charge du rhumatisme psoriasique actif de l'adulte en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance à un ou plusieurs traitements de fond.
ISP	TREMFYA 100 mg (guselkumab) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	TREMFYA (guselkumab), anti-IL23, est un traitement de fond du rhumatisme psoriasique actif de l'adulte de 2 ^{ème} ligne ou de 3 ^{ème} ligne après échec d'une 1 ^{ère} ligne de traitement par un traitement de fond conventionnel. Comme pour les autres anti-interleukines, compte tenu : <ul style="list-style-type: none"> - de l'absence de données comparatives directes versus les anti-TNF, - du recul de plus de 15 ans avec ces médicaments (AMM de l'etanercept datant de 2003), - de la démonstration de leur efficacité sur la destruction articulaire, la Commission considère que les anti-TNF doivent être privilégiés en première intention. La place de TREMFYA (guselkumab) se situe principalement après échec d'au moins un anti-TNF (soit en 3 ^{ème} ligne et plus).
Population cible	Les données disponibles ne permettent pas d'estimer avec précision la population cible de TREMFYA (guselkumab) dans le rhumatisme psoriasique. Elle serait au maximum de 12 000 patients.
Recommandations	<p>► Recommandations particulières</p> <p>Compte tenu du risque potentiel rare mais grave de réactions systémiques à l'injection incluant des réactions anaphylactiques avec le guselkumab par voie sous-cutanée mais aussi avec les autres traitements de fond biologiques, la Commission de la Transparence conseille que la 1^{ère} injection sous-cutanée de ce médicament soit réalisée dans une structure de soins adaptée.</p> <p>► Demandes particulières inhérentes à la prise en charge</p> <p>La Commission réitère sa recommandation de donner à TREMFYA 100 mg (guselkumab) le statut de médicament d'exception.</p>

01 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription de TREMFYA 100 mg (guselkumab), solution injectable en seringue préremplie et en stylo prérempli, sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités, dans le cadre de son extension d'indication obtenue le 20 novembre 2020 dans le **traitement du rhumatisme psoriasique actif, seul ou en association avec le méthotrexate (MTX), chez les patients adultes ayant présenté une réponse inadéquate ou une intolérance à un traitement de fond antirhumatismal (DMARD) antérieur.**

Cette indication correspond à la 2^{ème} ligne de traitement de fond et plus, après échec d'un ou plusieurs traitements de fond antirhumatismeaux (DMARD¹) c'est-à-dire les traitements ayant un effet symptomatique retardé et théoriquement un effet sur l'évolution de la maladie. Selon la nomenclature adoptée par l'EULAR dans ses recommandations², les DMARD peuvent être classés en 3 catégories :

- les « *conventional synthetic Disease Modifying Antirheumatic Drugs* » (csDMARD) ou traitements de fond classiques obtenus par synthèse chimique ;
- les « *biological DMARD* » (bDMARD) ou traitements de fond biologiques qui sont issus du vivant et ciblent différentes cytokines ;
- les « *targeted synthetic DMARD* » (tsDMARD) ou traitements de fond de synthèse ciblés concernant les nouveaux agents chimiques de type anti-enzymes.

Le guselkumab est un traitement de fond biologique appartenant à la classe des inhibiteurs d'interleukines, il inhibe spécifiquement l'IL23. Il s'administre par voie sous-cutanée et peut être utilisé en monothérapie ou en association au méthotrexate. Ce médicament est le 4^{ème} représentant de la classe des anti-interleukines évalué par la Commission dans cette indication. Celle-ci a en effet évalué STELARA (ustekinumab), un anti-IL12/23, ainsi que COSENTYX (secukinumab) et TALTZ (ixekizumab), deux anti-IL17. Pour ces trois spécialités la Commission a conclu à un service médical rendu (SMR) modéré et une absence d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie de prise en charge du rhumatisme psoriasique actif chez les patients adultes qui ont eu une réponse inadéquate ou une intolérance à un ou plusieurs traitements de fond. La Commission a également souligné être dans l'impossibilité de préciser leur place dans la stratégie thérapeutique par rapport aux anti-TNF en cas d'échec d'un csDMARD (soit en 2^{ème} ligne de traitement) en l'absence de données comparatives.

TREMFYA (guselkumab), dispose déjà d'une AMM dans le psoriasis en plaques modéré à sévère de l'adulte qui nécessite un traitement systémique.

Pour rappel, dans son avis du 4 mars 2020 (réévaluation de l'ASMR), la Commission avait considéré que le service médical rendu par TREMFYA (guselkumab) était :

- important chez les patients ayant une forme chronique sévère définie 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 caractérisée par un retentissement psychosocial important.
- insuffisant dans les autres formes.

Sur la base des résultats d'une étude *versus* secukinumab, la Commission avait considéré que l'amélioration du service médical rendu était devenue mineure (ASMR IV) par rapport à COSENTYX (secukinumab).

¹ Disease-modifying antirheumatic drugs

² Gossec L et al. EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2019 update. *Ann Rheum Dis* 2020;79:700–712.

02 INDICATIONS

« Psoriasis en plaques

TREMFYA est indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'adulte qui nécessite un traitement systémique.

Rhumatisme psoriasique

TREMFYA, seul ou en association avec le méthotrexate (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 (voir rubrique 5.1 du RCP). »

03 POSOLOGIE

« TREMFYA est destiné à être utilisé sous la conduite et la surveillance d'un médecin expérimenté dans le diagnostic et le traitement des pathologies pour lesquelles TREMFYA est indiqué.

Posologie

[...]

« Rhumatisme psoriasique

La dose recommandée de TREMFYA est de **100 mg en injection sous-cutanée aux semaines 0 et 4, suivie d'une dose d'entretien toutes les 8 semaines**. Pour les patients présentant un risque élevé de lésion articulaire selon l'avis clinique, **une dose de 100 mg toutes les 4 semaines** peut être envisagée (voir rubrique 5.1).

L'arrêt du traitement doit être envisagé chez les patients ne présentant pas de réponse au bout de 24 semaines de traitement.

Populations particulières

Personnes âgées (≥ 65 ans)

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire (voir rubrique 5.2 du RCP).

Les données chez les sujets âgés de 65 ans et plus sont limitées, et elles sont très limitées chez les sujets âgés de 75 ans et plus (voir rubrique 5.2).

Insuffisance rénale ou hépatique

TREMFYA n'a pas été étudié chez ces populations de patients. Aucune recommandation posologique ne peut être faite. Pour plus d'informations sur l'élimination du guselkumab, voir rubrique 5.2 du RCP.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de TREMFYA chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. »

Le rhumatisme psoriasique (RP) est une maladie inflammatoire chronique appartenant à la famille des spondyloarthrites. Son tableau clinique et radiologique polymorphe comporte :

- des manifestations articulaires propres aux spondyloarthrites dont des arthrites périphériques, une atteinte axiale, des enthésites et/ou des dactylites pouvant exister isolément, successivement, ou en association chez un même malade,
- des manifestations extra-articulaires comprenant entre autres des atteintes cutanée (psoriasis cutané et/ou unguéal), des uvéites et maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI).

La maladie évolue par poussées, séparées de périodes de rémission. Avec le temps et en l'absence de traitement, l'inflammation persistante des articulations provoque des déformations progressives pouvant entraîner un handicap fonctionnel plus ou moins important en fonction du degré des douleurs, de l'enraidissement et de la déformation des articulations.

En France, la maladie touche 0,19 % de la population adulte⁵. Elle affecte particulièrement les patients atteints de psoriasis (20 à 30 %) et peut survenir à tout âge, avec un pic d'apparition de la maladie entre 30 et 50 ans. Les hommes et les femmes sont touchés de manière égale⁶.

Selon les recommandations en vigueur de la Société française de rhumatologie (SFR) en 2018⁷, l'objectif de la prise en charge est de contrôler les symptômes (inflammation, douleur et raideur rachidienne) et prévenir les dommages structuraux afin de préserver ou améliorer les capacités fonctionnelles, l'autonomie, la participation sociale et la qualité de vie des patients ainsi que d'obtenir la rémission clinique ou à défaut un faible niveau d'activité de la maladie.

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) (jusqu'à la dose maximale autorisée) constituent le traitement symptomatique de référence de première intention. Les antalgiques peuvent être utilisés pour les douleurs résiduelles, en association aux autres traitements. Les injections locales de corticoïdes peuvent être envisagées pour les arthrites et les enthésites.

En 1^{ère} ligne de traitement de fond, les traitements de fond conventionnels synthétiques ou csDMARD (méthotrexate, léflunomide, sulfasalazine) doivent être envisagés en cas d'arthrite périphérique réfractaire au traitement symptomatique. Ils n'ont pas montré d'efficacité sur les manifestations axiales ou enthésitiques isolées.

En 2^{ème} ligne, en cas d'échec, contre-indication ou intolérance aux traitements de fond conventionnels, des traitements biologiques (bDMARD) et des thérapies ciblées synthétiques (tsDMARD) peuvent être envisagés.

Les biothérapies actuellement disponibles comprennent les anti-TNF et les inhibiteurs d'interleukines, à savoir :

- cinq anti-TNF : l'adalimumab, l'etanercept, l'infliximab, le golimumab et le certolizumab pegol, qui disposent d'une AMM dans le RP en cas d'échec au moins un traitement de fond,
- un inhibiteur des interleukines 12 et 23 qui dispose d'une AMM dans le RP en cas d'échec des traitements de fond non biologiques : l'ustekinumab (STELARA),
- deux inhibiteurs de l'interleukine 17-A, le secukinumab (COSENTYX) et l'ixekizumab (TALTZ) qui disposent d'une AMM en cas d'échec des traitements de fond (biologiques ou non).

Les anti-TNF et les anti-interleukines (anti-IL12/23 et anti-IL17) ont une AMM superposable, à partir de la 2^{ème} ligne de traitement de fond, néanmoins la Commission a recommandé que les anti-

³ Wendling et al. Actualisation 2018 des recommandations de la Société française de rhumatologie (SFR) pour la prise en charge en pratique courante des malades atteints de spondyloarthrite.

⁴ Gossec et al. European league against rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update. Ann Rheum Dis

⁵ Sarau A, et al. Prevalence of spondyloarthropathies in France: 2001. Ann Rheum Dis. 2005;64(10):1431-5.

⁶ Fournié B. Rhumatisme psoriasique. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Appareil locomoteur. 2007;14-246-A-10.

⁷ Wendling D et al. 2018 update of French Society for Rheumatology (SFR) recommendations about the everyday management of patients with spondyloarthritis, Joint Bone Spine 2018; 85:275-284

interleukines soient utilisés préférentiellement en cas d'échec des anti-TNF (soit en 3^{ème} ligne et plus). A noter que les recommandations de l'EULAR dans leur dernière version (2020)² ne font plus de hiérarchie entre ces traitements bien que celles-ci évoquent un profil de tolérance à long terme rassurant et bien connu des anti-TNF, certaines incertitudes en termes de tolérance avec les anti-IL17 ainsi qu'une efficacité qui semble inférieure sur la destruction articulaire avec l'anti-IL12/23. Il est cependant précisé qu'en cas d'atteinte cutanée, un anti-interleukine peut être préféré aux anti-TNF.

De plus, deux inhibiteurs de JAK (tsDMARD) sont disponibles, le tofacitinib (XELJANZ) et récemment l'upadacitinib (RINVOQ) qui ont une AMM en échec d'au moins un traitement de fond conventionnel (soit à partir de la 2^{ème} ligne). Compte tenu de l'absence d'études cliniques ayant comparé directement le tofacitinib aux anti-TNF, de l'absence de supériorité de l'upadacitinib par rapport à l'adalimumab et d'un recul plus important avec les anti-TNF, ces derniers doivent être privilégiés en 2^{ème} ligne de traitement de fond. En l'absence de données versus les anti-interleukines, la place des anti-JAK ne peut être précisée par rapport à ces médicaments.

Les recommandations de l'EULAR², indiquent également que chez les patients ayant une réponse inadéquate à au moins un traitement de fond conventionnel et au moins un médicament biologique, ou lorsque l'utilisation d'un médicament biologique n'est pas appropriée un inhibiteur de JAK peut être envisagé.

A noter enfin que chez les patients atteints de formes non-sévères et peu actives, ayant eu une réponse inadéquate à au moins un csDMARD et chez qui ni les bDMARD ni les inhibiteurs de JAK sont appropriés, l'apremilast (OTEZLA), un inhibiteur des PDE4, peut être envisagé.

Le besoin médical dans le traitement du rhumatisme psoriasique est donc actuellement couvert par de nombreux médicaments avec différents mécanismes d'action. Néanmoins, il persiste un besoin médical compte tenu des phénomènes d'échappement, de réponse insuffisante, de contre-indications et d'intolérance aux traitements actuellement disponibles.

05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

L'identification des comparateurs cliniquement pertinents (CCP) a été faite dans le champ de l'AMM. Les comparateurs cliniquement pertinents de TREMFYA (guselkumab) sont les médicaments ou toute autre thérapeutique utilisés seuls ou en association avec le méthotrexate (MTX), dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif chez les patients adultes ayant eu une réponse inadéquate ou une intolérance à un traitement de fond antirhumatismal (DMARD) antérieur, soit à partir de la 2^{ème} ligne de traitement.

05.1 Médicaments

Les médicaments indiqués dans le traitement du RP actif chez les adultes, qui ont eu une réponse inadéquate ou une intolérance à un ou plusieurs DMARD sont décrits dans le tableau 1.

Parmi ces comparateurs on peut distinguer :

- **Médicaments indiqués pour le RP chez les adultes ayant eu une réponse inadéquate, ou une intolérance à un ou plusieurs traitements du fond conventionnels non-biologiques (2^{ème} ligne ou plus)**
 - Biothérapies
 - quatre anti-TNF par voie SC : adalimumab (HUMIRA et ses biosimilaires), etanercept (ENBREL et ses biosimilaires), certolizumab pegol (CIMZIA), golimumab (SIMPONI)
 - un anti-TNF par voie IV : infliximab (REMICADE et ses biosimilaires)
 - trois anti-interleukines dont un anti-IL12/23 par voie IV et SC, ustekinumab (STELARA) et deux anti-IL17 par voie SC, secukinumab (COSENTYX) et ixekizumab (TALTZ)
 - Thérapie ciblée synthétique :
 - un premier anti-JAK par voie orale : tofacitinib (XELJANZ).
- **Médicament indiqué pour le RP chez les adultes ayant eu une réponse inadéquate, ou une intolérance à un traitement biologique (3^{ème} ligne ou plus)**
 - un inhibiteur de PDE4 par voie orale, aprémilast (OTEZLA).

A noter qu'un autre anti-JAK, RINVOQ (upadacitinib), a obtenu une extension d'indication janvier 2021 dans une indication similaire et est en cours d'évaluation par la Commission.

Tableau 1 : Comparateurs cliniquement pertinents de TREMFYA (guselkumab) actuellement disponibles dans le traitement du rhumatisme psoriasique

Spécialité DCI Laboratoire	Indication	Date de l'avis de la CT	SMR	ASMR (Libellé)
Anti-TNF				
ENBREL (etanercept) Pfizer <i>Et biosimilaires</i>	Traitement du RP actif et évolutif de l'adulte en cas de réponse inadéquate au traitement de fond antérieur. Il a été montré qu'ENBREL améliore les capacités fonctionnelles chez les patients atteints de RP, et ralentit la progression des dommages structuraux articulaires périphériques tels que mesurés par la radiographie chez les patients ayant des formes polyarticulaires symétriques de la maladie.	29/10/2003	Important	ENBREL apporte une ASMR importante (niveau II) par rapport au méthotrexate (MTX) chez les patients présentant un RP périphérique, sévère évolutif résistant, répondant incomplètement ou intolérant à ce produit. Cette ASMR ne concerne pas les patients atteints d'un rhumatisme axial exclusif.
HUMIRA (adalimumab) Abbvie <i>Et ses biosimilaires</i>	Traitement du RP actif et évolutif chez l'adulte lorsque la réponse à un traitement de fond antérieur a été inadéquate. Il a été montré qu'HUMIRA ralentit la progression des dommages structuraux articulaires périphériques tels que mesurés par radiographie, chez les patients ayant des formes polyarticulaires symétriques de la maladie et améliore les capacités fonctionnelles.	02/11/2005	Important	HUMIRA partage l'ASMR importante (niveau II) d'ENBREL chez les patients ayant un RP actif et évolutif dont la réponse à un traitement de fond antérieur a été inadéquate.
REMICADE (infliximab) MSD France <i>Et ses biosimilaires</i>	Traitement du RP actif et évolutif chez les patients adultes quand la réponse à un précédent traitement avec les DMARD a été inadéquate. REMICADE doit être administré : - en association avec le MTX ; - ou seul chez les patients qui ont montré une intolérance au MTX ou chez lesquels le MTX est contre-indiqué. Il a été démontré que REMICADE améliorerait la fonction physique chez les patients atteints de rhumatisme psoriasique, et ralentissait l'évolution de l'arthrite périphérique à la radiographie chez les patients présentant des formes polyarticulaires symétriques de la maladie.	26/04/2006	Important	En association au MTX, REMICADE partage l'ASMR importante (niveau II) des autres anti-TNF , chez les patients ayant un RP actif et évolutif dont la réponse à un traitement de fond antérieur a été inadéquate. Cependant, la commission regrette l'absence de comparaison directe vs les autres anti-TNF et vs MTX.
SIMPONI (golimumab) MSD France	SIMPONI, seul ou en association avec le MTX, est indiqué dans le traitement du RP actif et évolutif chez les adultes, lorsque la réponse à un précédent traitement de fond antirhumatismal (DMARD) a été inadéquate. Il a été démontré que SIMPONI ralentit la vitesse de progression de la destruction articulaire périphérique, mesurée par radiographie chez les patients présentant des formes polyarticulaires symétriques de la maladie et améliore la fonction physique.	01/02/2012	Important	SIMPONI n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) par rapport aux autres anti-TNF dans la prise en charge des patients atteints de RP.

CIMZIA (certolizumab pégol) <i>UCB Pharma SA</i>	CIMZIA, en association au MTX, est indiqué dans le traitement du RP actif de l'adulte, lorsque la réponse aux traitements de fond (DMARD) est inadéquate. CIMZIA peut être administré en monothérapie en cas d'intolérance au MTX ou lorsque la poursuite du traitement par le MTX est inadaptée.	04/11/2015	Important	CIMZIA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) par rapport aux autres anti-TNF dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif en échec des traitements de fond (DMARD).
Inhibiteur d'interleukines				
STELARA (ustekinumab) anti-IL 12 et 23 <i>Janssen-Cilag</i>	STELARA, seul ou en association avec le 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.	15/10/2014	Modéré	STELARA, seul ou en association au MTX, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux anti-TNF dans le traitement du RP actif chez l'adulte lorsque la réponse à un précédent DMARD a été inadéquate.
COSENTYX (secukinumab) anti-IL-17 <i>Novartis Pharma</i>	COSENTYX, seul ou en association avec le MTX, est indiqué dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif chez l'adulte lorsque la réponse aux traitements de fond antirhumatismeaux (DMARD) antérieurs a été inadéquate	22/06/2016	Modéré	COSENTYX, seul ou en association au MTX, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux anti-TNF (adalimumab, etanercept, infliximab, golimumab et certolizumab pégol) et par rapport à l'ustekinumab (STELARA) dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif chez l'adulte lorsque la réponse à un précédent traitement de fond antirhumatismal (DMARD) a été inadéquate.
TALTZ (ixekizumab) <i>Lilly</i>	TALTZ, seul ou en association avec le méthotrexate, 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 (DMARD)	04/04/2018	Modéré	ASMR V dans la stratégie de prise en charge du rhumatisme psoriasique actif chez les patients adultes qui ont eu une réponse inadéquate ou une intolérance à un ou plusieurs traitements de fond.
Inhibiteur de la phosphodiesterase 4				
OTEZLA (aprémilast) <i>Celgene</i>	OTEZLA, seul ou en association avec un traitement de fond antirhumatismal (DMARD), est indiqué dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif chez les patients adultes ayant présenté une réponse insuffisante ou une intolérance à un traitement de fond antérieur.	02/12/2015	Insuffisant en monothérapie faible en association avec un DMARD lorsqu'un médicament biologique n'est pas envisagé	ASMR V dans la prise en charge des patients adultes atteints d'un rhumatisme psoriasique actif ayant présenté une réponse insuffisante ou une intolérance à un traitement de fond antirhumatismal (DMARD) antérieur.
Anti-janus kinase				
XELJANZ (tofacitinib) <i>Pfizer PFE France</i>	Le tofacitinib en association au MTX est indiqué dans le traitement du rhumatisme psoriasique (RP) actif chez les patients adultes ayant présenté une réponse inadéquate ou une intolérance à un traitement de fond antirhumatismal (DMARD) antérieur	05/12/2028	Modéré	ASMR V dans la stratégie de prise en charge du rhumatisme psoriasique actif chez les patients adultes qui ont eu une réponse inadéquate ou une intolérance à un ou plusieurs traitements de fond.

A noter que la spécialité ORENCIA (abatacept, inhibiteur sélectif de la co-stimulation des lymphocytes T) du laboratoire Bristol-Myers Squibb dispose d'une AMM dans l'indication du traitement du rhumatisme psoriasique actif chez l'adulte lorsque la réponse à un traitement DMARD antérieur incluant le MTX a été inadéquate, et pour lequel une thérapie systémique additionnelle pour les lésions cutanées psoriasiques n'est pas requise, seul ou en association avec le MTX, depuis le 25 juillet 2017 mais aucune demande de prise en charge correspondante n'a été sollicitée par le laboratoire (avis de la Commission de la Transparence du 24 janvier 2018).

RINVOQ (upadacitinib, anti-JAK) du laboratoire Abbvie a obtenu une AMM le 22/01/2021 dans l'indication du 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 (DMARD). RINVOQ peut être utilisé en monothérapie ou en association au méthotrexate. Son évaluation par la Commission de la Transparence est en cours à la date du présent avis. Il est retenu comme un comparateur cliniquement pertinent dans l'attente de cette évaluation et sous réserve des conclusions de la Commission.

05.2 Comparateurs non médicamenteux

Des thérapies complémentaires telles que la kinésithérapie, le traitement physique avec exercices supervisés (notamment avec balnéothérapie) peuvent être considérées dans les formes sévères, en particulier axiales.

► Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents de TREMFYA (guselkumab) dans l'indication AMM évaluée sont l'ensemble des médicaments cités au paragraphe 5.1.

Compte tenu d'un développement concomitant, il n'est pas attendu de comparaison directe avec RINVOQ (upadacitinib) à la date de la présente évaluation.

06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

► Prise en charge en Europe

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :

Pays	PRISE EN CHARGE	
	Oui/Non/En Cours Si non pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	En cours	-
Allemagne	Oui	AMM
Pays-Bas	Oui	AMM
Belgique	Non, soumission pour Q1 2021	-
Espagne	En cours	-
Italie	En cours	-

► AMM aux Etats-Unis

TREMFYA (guselkumab) a obtenu une AMM aux Etats-Unis le 14 juillet 2020 dans l'indication « for the treatment of adult patients with active psoriatic arthritis. »

07 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La demande d'inscription de TREMFYA (guselkumab) dans l'extension d'indication au rhumatisme psoriasique repose sur 3 études cliniques randomisées, en double aveugle, *versus* placebo :

- DISCOVER 2⁸ : étude de phase III ayant comparé le guselkumab selon deux schémas posologiques (toutes les 4 semaines ou toutes les 8 semaines pour le traitement d'entretien) au placebo chez des patients ayant eu une réponse inadéquate aux traitements conventionnels (y compris les DMARD non biologiques, l'aprémilast et/ou les AINS) et **naïfs de traitement biologiques**.
- DISCOVER 1⁹ : étude de phase III ayant comparé le guselkumab selon deux schémas posologiques (toutes les 4 semaines ou toutes les 8 semaines pour le traitement d'entretien) au placebo chez des patients ayant eu une réponse inadéquate aux traitements systémiques non biologiques (DMARD non biologiques, aprémilast ou AINS) et **ayant reçu ou non un traitement par anti-TNF**.
- COSMOS : étude de phase IIIb ayant comparé le guselkumab (administration toutes les 8 semaines) au placebo chez des patients ayant eu une **réponse inadéquate ou une intolérance aux anti-TNF**.

Afin de disposer de données comparatives *versus* les autres DMARD indiqués dans le rhumatisme psoriasique, une méta-analyse en réseau a été effectuée. Les résultats de cette comparaison indirecte sont présentés dans cette section au 8.1.4.

07.1 Efficacité

7.1.1 Chez les patients en échec des traitements conventionnels et naïfs de traitements biologiques (DISCOVER 2)

Référence	DISCOVER 2 Versus placebo Patients en échec des traitements conventionnels et naïfs de traitements biologiques
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT03158285
Objectif principal de l'étude	Démontrer la supériorité du guselkumab par voie sous-cutanée (SC) par rapport au placebo chez des patients atteints de rhumatisme psoriasique actif en échec des traitements systémiques non biologiques et naïfs de traitements biologiques, en évaluant la réduction des signes et symptômes de rhumatisme psoriasique.
Type de l'étude	Etude de phase III randomisée, en double aveugle, versus placebo, multicentrique, en groupes parallèles (3 groupes, randomisation 1 :1 :1). La randomisation était stratifiée selon l'utilisation de DMARD non-biologiques (oui, non) et sur la valeur de la CRP la plus récente disponible avant la randomisation (< 2,0 mg/dl versus ≥ 2,0 mg/dl) :
Date et durée de l'étude	Début du recrutement (1 ^{er} patient inclus) : 13 juillet 2017 Date de l'extraction des données pour l'analyse principale : 06 mars 2019 Date de l'extraction des données pour l'analyse à S52 : 10 septembre 2019. Etude réalisée dans 118 centres dans 13 pays ayant inclus 684 patients (aucun centre français).
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none">▪ âge ≥ 18 ans ;

⁸ Mease P. J. et al. Guselkumab in biologic-naïve patients with active psoriatic arthritis (DISCOVER-2): a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2020;395:1126-1136.

⁹ Deodhar A. et al. Guselkumab in patients with active psoriatic arthritis who were biologic-naïve or had previously received TNF α inhibitor treatment (DISCOVER-1): a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2020;395:1115-1125.

	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Diagnostic de rhumatisme psoriasique au moins 6 mois avant la première administration du traitement et répondant aux critères de classification CASPAR¹⁰ à l'inclusion ; ▪ Rhumatisme psoriasique actif défini par ≥ 5 articulations douloureuses et ≥ 5 gonflées et une CRP $\geq 0,6$ mg/dl à l'inclusion¹¹ ; ▪ Réponse inadéquate ou intolérance documentées aux traitements conventionnels du rhumatisme psoriasique, y compris DMARD non biologiques (≥ 3 mois), aprémilast (≥ 4 mois) et/ou AINS (≥ 4 semaines) ; ▪ Rhumatisme psoriasique classé dans au moins l'un des sous-groupes suivants : <ul style="list-style-type: none"> - atteinte interphalangienne distale (IPD), - forme polyarticulaire avec absence de nodules rhumatoïdes, - arthrite mutilante, - arthrite périphérique asymétrique ou spondylarthrite avec arthrite périphérique ; ▪ Psoriasis en plaques actif avec au moins 1 plaque psoriasique de ≥ 2 cm de diamètre ou modifications des ongles compatibles avec le psoriasis ou des antécédents documentés de psoriasis en plaques ; ▪ Les seuls traitements conventionnels autorisés au cours de l'étude [et seulement aux doses stables spécifiées depuis ≥ 4 semaines à l'inclusion] étaient : les DMARD non biologiques avec le méthotrexate (MTX) [≤ 25 mg/semaine], la sulfasalazine (SSZ) [≤ 3 g/j], l'hydroxychloroquine (HCQ) [≤ 400 mg/j] ou le léflunomide (LEF) [≤ 20 mg/j] ; les corticoïdes à faible dose [≤ 10 mg/j de prednisone ou équivalent] ou les AINS/autre analgésiques à doses stables depuis ≥ 2 semaines. ▪ Si les patients n'utilisaient pas ces traitements à l'inclusion, ils devaient les avoir arrêtés ≥ 4 semaines (pour le MTX, la SSZ ou l'HCQ), ≥ 12 semaines pour le LEF, ou ≥ 2 semaines (pour les AINS et autres analgésiques ou corticostéroïdes oraux) avant la première administration du traitement de l'étude.
<p>Principaux critères de non-inclusion</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Autres maladies inflammatoires pouvant perturber l'évaluation du bénéfice du traitement par guselkumab telles que la polyarthrite rhumatoïde (PR), la spondylarthrite axiale, le lupus érythémateux disséminé ou la maladie de Lyme, ou une forme de psoriasis non en plaques ou induit par un médicament (liste non limitative) ; ▪ Traitement par anti-TNF (adalimumab, etanercept, infliximab, golimumab SC ou IV, certolizumab pegol) ou autres, traitements biologiques (guselkumab, ustekinumab, abatacept) ; ▪ Exposition aux inhibiteurs de JAK ; ▪ Utilisation simultanée ≥ 2 DMARD non biologiques autorisés (MTX, SSZ, HCQ et LEF) ; ▪ Utilisation dans les 4 semaines précédant l'étude des traitements suivants : <ul style="list-style-type: none"> - DMARD non biologiques autres que MTX, SSZ, HCQ et LEF, - immunosuppresseurs systémiques ; - aprémilast ; - corticostéroïdes périoduraux, intra-articulaires, intramusculaires ou IV ; - lithium ; - photothérapie ; - tous les médicaments systémiques pouvant affecter les évaluations du psoriasis. ▪ Utilisation d'anti-psoriasiques systémiques dans les 4 semaines précédant l'étude et topiques dans les 2 semaines précédant l'étude ; ▪ Risque suicidaire élevé ; ▪ Infection grave ou zona dans les 2 mois précédant l'inclusion ou signes d'infection active en cours ou antécédents d'infection granulomateuse latente ou active (y compris la tuberculose), d'infection mycobactérienne non tuberculeuse ou d'infection opportuniste, de maladie infectieuse chronique ou récurrente ou

¹⁰ Classification CASPAR (« CIASSification criteria for Psoriatic ARthritis ») : cette classification tient compte de l'atteinte rhumatologique inflammatoire (périphérique, axiale ou enthésique), de la présence explicitée de psoriasis à l'examen ou dans les antécédents, de l'atteinte unguéale, de la négativité du facteur rhumatoïde, de la présence ou antécédent de dactylite et de l'aspect radiologique des constructions osseuses.

¹¹ Ce critère a été introduit afin d'enrichir la population des patients ayant une progression radiographique et d'augmenter ainsi la puissance de détection d'un effet sur le critère de jugement radiographique.

	<p>d'infection par le VIH, l'hépatite B ou l'hépatite C, ou des antécédents de prothèse articulaire infectée (sauf si la prothèse a été retirée ou remplacée) ;</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Antécédents de tumeur maligne (dans les 5 ans), de maladie lymphoproliférative, de maladie cardiovasculaire instable ou d'autres affections sévères, progressives ou non contrôlées.
Principaux critères d'exclusion post-randomisation	<p>L'arrêt du traitement de l'étude par un patient n'a pas entraîné de retrait automatique du patient de l'étude.</p> <p>L'administration du traitement à l'étude devait être interrompue si l'un des événements suivants se produisait :</p> <ul style="list-style-type: none"> - L'investigateur a estimé que l'arrêt du traitement était dans l'intérêt du patient pour des raisons de sécurité ou de tolérance. - Grossesse. - Diagnostic d'une tumeur maligne. - Le patient considéré comme inéligible selon les critères de dépistage de la tuberculose. - Instauration de médicaments/thérapies interdits par le protocole. - Retrait du consentement. - Non-respect du calendrier des visites ou exigences du protocole. - Réaction allergique ou des réactions de type maladie sérique consécutivement à l'administration du traitement à l'étude. <p>L'arrêt du traitement de l'étude devait également être envisagé si un patient développait une infection grave ou opportuniste, ou avait un comportement suicidaire.</p>
Schéma de l'étude	<p>L'étude comportait :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ une phase de sélection allant jusqu'à 6 semaines, ▪ une phase comparative vs placebo de S0 à S24, ▪ une phase de traitement actif de S25 à S100 pour tous les patients : les patients des groupes guselkumab poursuivent leur traitement et les patients du groupe placebo reçoivent le guselkumab (toutes les 4 semaines) ▪ une phase de suivi de tolérance de 12 semaines après la dernière administration du traitement de l'étude.
Traitements étudiés	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Guselkumab 100 mg SC toutes les 4 semaines (Q4W) ▪ Guselkumab 100 mg SC toutes les 8 semaines (Q8W) après un traitement d'attaque à S0 et S4 avec injections de placebo en alternance toutes les 8 semaines pour maintenir l'aveugle ▪ Placebo SC : toutes les 4 semaines de S0 à S20 et à partir de S24, guselkumab 100 mg SC Q4W de S24 à S100. <p>À S16, les patients des trois groupes avec une amélioration < 5 % du nombre d'articulations douloureuses et gonflées par rapport à l'inclusion étaient considérés comme satisfaisant aux critères d'arrêt précoce (EE).</p> <p>Les patients répondant aux critères EE étaient autorisés à débiter ou à augmenter la dose de l'un des médicaments concomitants autorisés jusqu'à dose maximale autorisée telle que spécifiée ci-dessous et à la discrétion de l'investigateur.</p> <p><u>Traitements concomitants :</u> L'utilisation concomitante d'AINS/d'autres analgésiques, de corticostéroïdes oraux (jusqu'à 10 mg/j de prednisone ou équivalent) et de certains DMARD non biologiques (limités au MTX [≤ 25 mg / semaine], SSZ [≤ 3 g/j], HCQ [≤ 400 mg/j] et LEF [≤ 20 mg/j]) étaient autorisés s'ils étaient utilisés à l'inclusion et la dose/voie d'administration devait être stable jusqu'à la semaine 24. Un seul DMARD était autorisé pendant l'étude.</p> <p>Après la semaine 24, une diminution unique de la dose de corticoïdes oraux a été autorisée.</p>
Critère de jugement principal	Pourcentage de répondeurs ACR 20¹² à la semaine 24.

¹² **Réponse ACR** : critère de L'« American College of Rheumatology ». La réponse ACR 20 est définie comme une amélioration ≥ 20 % et l'ACR 50, une amélioration ≥ 50 % sur :

- le nombre d'articulations douloureuses (parmi 68) ET
- le nombre d'articulations gonflées (parmi 66) ET

<p>Critères secondaires hiérarchisés</p>	<p><u>Critères secondaires principaux hiérarchisés :</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Variation du score HAQ-DI¹³ (Disability Index of the Health Assessment Questionnaire) à la semaine 24. 2. Taux de réponse ACR 50 à la semaine 24. 3. Taux de répondeurs IGA¹⁴ à la semaine 24 parmi les patients présentant une surface corporelle psoriasique atteinte (BSA) ≥ 3 % et un score IGA ≥ 2 (léger) à l'inclusion. La réponse IGA était définie comme un score IGA de 0 [blanchi] ou 1 [minime] ET une réduction de ≥ 2 points par rapport au score à l'inclusion) 4. Taux de réponse ACR 20 à la semaine 16. 5. Modification du score vdH-S (van der Heijde-Sharp)¹⁵ à la semaine 24. 6. Taux de résolution de l'enthésite à la semaine 24 parmi les patients présentant une enthésite à l'inclusion. 7. Taux de résolution de la dactylite à la semaine 24 parmi les patients avec dactylite à l'inclusion. 8. Variation du score d'enthésite (LEI¹⁶) à la semaine 24 parmi les patients présentant une enthésite à l'inclusion. 9. Variation des scores de dactylite¹⁷ à la semaine 24 parmi les patients atteints de dactylite à l'inclusion. 10. Variation du score SF-36 PCS¹⁸ à la semaine 24. 11. Variation du DAS 28 (CRP)¹⁹ à la semaine 24. 12. SF-36 composante mentale (MCS)¹⁸ à la semaine 24. 13. Taux de réponse ACR 50 à la semaine 16. 14. Taux de réponse ACR 70 à la semaine 24. <p><u>Autres critères de jugements secondaires :</u> Le protocole prévoyait l'évaluation d'un très grand nombre de critères de jugement secondaires non hiérarchisés (46 critères). Etant donné le caractère exploratoire de ces critères de jugement pour lesquels la multiplicité des tests n'a pas été prise en compte, ces critères ne sont pas présentés.</p>
<p>Taille de l'échantillon</p>	<p>La taille de l'échantillon a été déterminée en fonction du critère de jugement principal, le pourcentage de patients ayant obtenu une réponse ACR 20 à la semaine 24, et</p>

- au moins 3 des 5 domaines suivants :
 - activité de la maladie évaluée par le patient (sur une échelle visuelle analogique [EVA] de 0 à 100),
 - activité de la maladie évaluée par le médecin (sur une EVA de 0 à 100),
 - douleur liée au rhumatisme psoriasique évaluée par le patient (sur une EVA de 0 à 100),
 - score du Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI),
 - Protéine C ultrasensibilité [HsCRP] ou vitesse de sédimentation des érythrocytes [ESR]).

¹³ **HAQ-DI (« Health Assessment Questionnaire- Disability Index »)** : score compris entre 0 et 3 ; plus la valeur est élevée plus l'invalidité est importante. Une diminution $> 0,25$ est considérée comme une amélioration cliniquement pertinente

¹⁴ **IGA (« Investigator's Global Assessment »)** : évaluation globale par l'investigateur sur les symptômes d'induration et d'érythème, cotée de 0 (aucun signe) à 4 (symptômes sévères).

¹⁵ **vdH-S** : score de Sharp modifié par van der Heijde, compris entre 0 et 528. Il évalue l'érosion articulaire au niveau des pieds et des mains ainsi que la présence d'un pincement articulaire. Plus le score est important, plus l'érosion articulaire est importante.

¹⁶ **LEI (« Leeds Enthesitis Index »)** : évalue la présence ou l'absence de douleur à l'application d'une pression aux enthèses suivantes : épicondyle latéral de l'humérus droit et gauche, condyle fémoral médian droit et gauche, insertion du tendon d'Achille droit et gauche. Le score est coté de 0 à 6.

¹⁷ **Score de dactylite** : la présence et la sévérité de dactylite a été évaluée aux deux mains et aux deux pieds avec un score coté de 0 à 3 (0 : aucune dactylite ; 1 : dactylite légère ; 2 : dactylite modérée et 3 : dactylite sévère). La somme des résultats permet d'obtenir un score de 0 à 60.

¹⁸ **SF36** : score qui explore la santé physique, émotionnelle et sociale. Les items sont réunis pour distinguer un domaine physique (PCS : « Physical Component Summary ») et un domaine mental (MCS : « Mental Component Summary »). Plus le score est élevé, plus la qualité de vie est bonne. Une amélioration de 5 points ou plus du score SF36 est considérée comme une amélioration de la qualité de vie cliniquement pertinente. Les scores sommaires de chaque domaine sont transformés linéairement pour obtenir un score compris entre 0 (négatif à la santé) et 100 (favorable à la santé). Une amélioration ≥ 5 points est considérée comme cliniquement pertinente.

¹⁹ **DAS 28 (CRP) (« Disease Activity Index score 28 using C Reactive protein »)** : score d'activité de la maladie portant sur 28 articulations douloureuses, 28 articulations gonflées, la CRP et l'évaluation globale par le patient de l'activité de la maladie.

Un répondeur DAS 28 doit avoir une réponse bonne ou modérée au DAS 28 à une visite ou une amélioration du DAS 28 à cette visite par rapport à l'inclusion. La rémission DAS 28 (CRP) est définie par un score DAS 28 $< 2,4$, une faible activité de la maladie par $2,4 \leq \text{DAS 28} \leq 2,9$, une activité modérée par $2,9 < \text{DAS 28} \leq 5,1$ et une activité forte de la maladie par un score DAS 28 $> 5,1$.

	<p>du critère de jugement secondaire principal qui correspond à la modification du score vdH-S à la semaine 24.</p> <p>Critère de jugement principal - Réponse ACR 20 à la semaine 24 : En supposant un taux de réponse ACR 20 de 45 % dans le groupe guselkumab et un taux de réponse ACR 20 de 25 % dans le groupe placebo, un échantillon de 228 patients par groupe de traitement (684 au total) fournirait une puissance d'environ 99 % pour détecter une différence de traitement significative à un niveau de significativité bilatérale de 5 %.</p> <p>Critère de jugement secondaire principal - Modification du score vdH-S à la semaine 24 : En supposant une modification moyenne globale de 0,9 par rapport à l'inclusion du score vdH-S dans le groupe placebo, et une modification moyenne globale de 0,3 dans le groupe guselkumab, et un écart-type (ET) de 2,5 pour chaque groupe de traitement, une taille d'échantillon de 228 patients par groupe de traitement (684 au total) fournirait une puissance d'environ 90 % pour détecter une différence de traitement avec un niveau de significativité bilatérale de 5 %.</p>
<p>Méthode statistique</p>	<p><u>Populations principales d'analyse :</u> Population en intention de traiter 1 (ITT1) : patients randomisés ayant reçu au moins 1 dose (complète ou partielle) du traitement à l'étude.</p> <p>Population ITT2-SD : patients randomisés toujours sous traitement à la semaine 24.</p> <p><u>Méthode d'analyse :</u></p> <p>Critères binaires : Pour les critères d'évaluation de l'efficacité de la réponse binaire, les comparaisons de traitement ont généralement été effectuées à l'aide d'un test de Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) stratifié par des facteurs de stratification à l'inclusion (utilisation de DMARD non biologiques [oui, non] et la valeur de CRP la plus récente avant la randomisation [$< 2,0$ mg/dl, $\geq 2,0$ mg/dl]), sauf indication contraire. L'amplitude de la différence de traitement a été estimée par la différence des taux de réponse entre les groupes guselkumab et placebo avec un intervalle de confiance (IC) à 95 % calculé sur la base des statistiques Wald. Dans ces analyses, les patients avec des données manquantes ont été imputés comme non-répondeurs.</p> <p>Le critère de jugement principal, la réponse ACR 20 à la semaine 24, a été analysé sur la base de l'estimation composite dans la population d'analyse ITT1. Les patients qui répondaient à tous les critères d'échec du traitement avant la semaine 24 étaient considérés comme non répondeurs à la semaine 24, quel que soit le statut de réponse ACR 20 observé. Les données manquantes ont été imputées comme non-répondeurs à la semaine 24.</p> <p>Le critère Mantel Fleiss a été utilisé pour déterminer la pertinence d'utiliser le test CMH à chaque visite pour chaque paire de traitement à comparer. Si le critère Mantel Fleiss n'était pas satisfait, le test exact de Fisher a été utilisé à la place du test CMH pour comparer les 2 groupes de traitement.</p> <p>Principaux critères continus : Les comparaisons de traitement ont été effectuées à l'aide d'un modèle d'analyse de covariance (ANCOVA) basé sur des données d'imputation multiple (IM). La méthode d'IM a été appliquée pour imputer la valeur manquante sous l'hypothèse des données manquantes aléatoirement (MAR). Le modèle ANCOVA incluait le groupe de traitement, le score à l'inclusion, les facteurs de stratification à l'inclusion (utilisation de DMARD non biologiques [oui, non] et la valeur de CRP la plus récente avant la randomisation [$< 2,0$ mg/dl $\geq 2,0$ mg/dl]) comme facteurs explicatifs. Le modèle comprenait des données des trois groupes de traitement.</p> <p><u>Ajustement de la multiplicité :</u> En raison des différences régionales des exigences réglementaires en matière de contrôle de la multiplicité des autorités sanitaires, 2 procédures de contrôle de la</p>

multiplicité ont été prédéfinies, l'une pour tous les pays hors-Etats-Unis et l'autre uniquement pour les Etats-Unis.

Pour les procédures de test globales (hors Etats-Unis) et spécifiques aux Etats-Unis, la comparaison globale de l'erreur de type I pour le critère principal, ACR 20 à la semaine 24, des 2 doses de guselkumab par rapport au placebo a été contrôlée à un niveau de significativité $\leq 0,05$ en utilisant une procédure à séquence fixe, dans un ordre de 1) guselkumab 100 mg Q4W groupe *versus* placebo, et 2) guselkumab 100 mg Q8W groupe *versus* placebo.

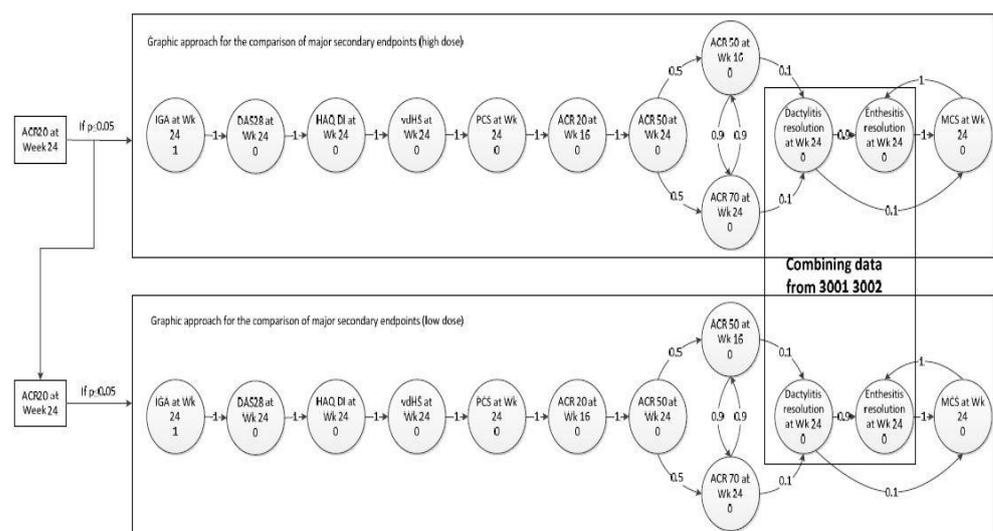
La procédure de test de multiplicité globale (hors Etats-Unis) présentée dans la Figure 1.

Pour chaque groupe de dose de guselkumab, l'erreur de type I de la comparaison du traitement pour les 12 principaux critères de jugement secondaires a été contrôlée à un niveau de significativité $\leq 0,05$ étant donné que le critère de jugement principal était significatif pour la dose. Ceux-ci incluent tous les principaux critères de jugement secondaires, à l'exception de la variation du score de dactylite à la semaine 24 et la variation du score d'enthésite à la semaine 24 chez les patients atteints de dactylite et d'enthésite, respectivement, à l'inclusion :

- Taux de répondeurs IGA à la semaine 24 parmi les patients présentant une surface corporelle psoriasique atteinte (BSA) $\geq 3\%$ et un score IGA ≥ 2 (léger) à l'inclusion
- Variation du DAS 28 (CRP) à la semaine 24
- Variation du score HAQ-DI à la semaine 24
- Modification du score vdH-S à la semaine 24
- Variation du score SF-36 PCS à la semaine 24
- Taux de réponse ACR 20 à la semaine 16
- Taux de réponse ACR 50 à la semaine 24
- Taux de réponse ACR 50 à la semaine 16
- Taux de réponse ACR 70 à la semaine 24
- Taux de résolution de la dactylite à la semaine 24 parmi les patients avec dactylite à l'inclusion
- Variation du score d'enthésite (LEI) à la semaine 24 parmi les patients présentant une enthésite à l'inclusion
- Modification du SF-36 MCS à la semaine 24

Par ailleurs le protocole prévoyait l'évaluation d'un très grand nombre de critères de jugement secondaires non hiérarchisés (46 critères). Etant donné le caractère exploratoire de ces critères de jugement pour lesquels la multiplicité des tests n'a pas été prise en compte, ces critères ne sont pas présentés.

Figure 1 : Procédure globale de test de la multiplicité (hors Etats-Unis)



Principaux amendements au protocole :

Il y a eu un amendement substantiel comprenant les changements clés suivants :

- les critères d'échec du traitement ont été modifiés pour inclure la fin de l'étude pour quelque raison que ce soit, et pour supprimer le critère « Satisfait aux critères d'EE à la semaine 16 et initié ou augmenté la dose de l'un des médicaments concomitants autorisés. »,
 - permettre une diminution unique de la dose de corticoïdes oraux après la semaine 24 et jusqu'à la semaine 52.
- Une note au dossier (01 avril 2019) a été émise pour le protocole afin de préciser que les critères d'échec du traitement ont été mis à jour dans le plan d'analyse statistique mais le protocole n'a pas été modifié pour inclure ce changement. Le critère d'échec du traitement dans la version actuelle du protocole qui prend en compte les patients qui ont interrompu les injections du traitement de l'étude en raison d'un manque d'efficacité comprend désormais les patients qui ont interrompu les injections du traitement à l'étude pour une raison quelconque comme un échec du traitement, sur la base d'une demande de la Food and Drug Administration des Etats-Unis (FDA).

Résultats :

► Effectifs

Au total, 741 patients ont été randomisés dans l'étude, dont 2 l'ont été par erreur et n'ont jamais reçu le traitement.

Sur les 739 patients randomisés restant, 245 ont été randomisés dans le groupe guselkumab 100 mg Q4W, 248 dans le groupe guselkumab 100 mg Q8W et 246 dans le groupe placebo.

Jusqu'à la semaine 24, 23 patients (3,1 %) ont arrêté le traitement de l'étude : 9 (3,7 %) patients dans le groupe guselkumab 100 mg Q4W, 8 (3,2 %) patients dans le groupe guselkumab 100 mg Q8W et 6 (2,4 %) patients dans le groupe placebo.

Les raisons les plus courantes d'arrêt du traitement à l'étude ont été des événements indésirables (n = 12) et le manque d'efficacité (n = 6).

► Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Les caractéristiques démographiques des patients à l'inclusion étaient comparables entre les 3 groupes de traitement.

Dans la population totale de l'étude, la majorité des patients de l'étude étaient des hommes (52,5 %), cependant les hommes ne représentaient que 47,6 % des patients du groupe placebo.

L'âge moyen des patients était de 45,7 ans.

La durée moyenne de la maladie était de 5,46 ans.

Les principaux sous-types de rhumatisme psoriasique étaient l'arthrite polyarticulaire avec absence de nodules rhumatoïdes (38,0 %), la spondylarthrite avec arthrite périphérique (34,9 %) et l'arthrite périphérique asymétrique (19,9 %).

Des antécédents d'enthésite ont été signalés pour 265 patients (35,9 %) avec une durée médiane de 0,9 an.

Des antécédents de dactylite ont été signalés pour 330 patients (44,7 %) avec une durée médiane de 1,0 an.

Le score DAS 28 (CRP) à l'inclusion était de 5,20, traduisant une activité importante de la maladie, et le score vdH-S était de 24,65.

Selon les critères de l'ACR, l'activité de la maladie était modérée à sévère et comparable entre les groupes de traitements (voir Tableau 1).

Tableau 1 : Sévérité de la maladie selon les critères de l'ACR à l'inclusion – DISCOVER 2

ITT1	Groupe placebo (N = 246)	Guselkumab 100 mg			Total (N = 739)
		Q8W (N = 248)	Q4W (N = 245)	combiné (N = 493)	
Nb articulations gonflées (0-66)					
Moyenne (ET)	12,3 (6,86)	11,7 (6,82)	12,9 (7,83)	12,3 (7,36)	12,3 (7,19)
Médiane	10,0	9,5	11,0	10,0	10,0
Nb articulations douloureuses (0-68)					
Moyenne (ET)	21,6 (13,06)	19,8 (11,86)	22,4 (13,54)	21,1 (12,78)	21,3 (12,87)
Médiane	18,0	16,0	19,0	18,0	18,0
Evaluation de la douleur par le patient (EVA, 0-10cm)					
Moyenne (ET)	6,28 (1,773)	6,31 (1,958)	6,15 (1,987)	6,23 (1,972)	6,25 (1,907)
Médiane	6,50	6,45	6,50	6,50	6,50
Evaluation globale de l'activité de la maladie par le patient (EVA, 0-10 cm)					
Moyenne (ET)	6,51 (1,790)	6,53 (2,005)	6,39 (1,943)	6,46 (1,937)	6,48 (1,888)
Médiane	6,65	6,60	6,70	6,60	6,60
Evaluation globale l'activité de la maladie par le médecin (EVA, 0-10 cm)					
Moyenne (ET)	6,65 (1,490)	6,56 (1,606)	6,62 (1,538)	6,59 (1,571)	6,61 (1,544)
Médiane	6,70	6,70	6,80	6,70	6,70
Score HAQ-DI (0-3)					
Moyenne (ET)	1,2949 (0,55755)	1,2848 (0,62676)	1,2490 (0,56732)	1,2670 (0,59762)	1,2763 (0,58439)
Médiane	1,3750	1,2500	1,2500	1,2500	1,2500
Taux de CRP (mg/dL)					
Moyenne (ET)	2,116 (2,6652)	2,036 (2,3528)	1,807 (2,2247)	1,922 (2,2906)	1,986 (2,4217)
Médiane	1,155	1,310	1,160	1,210	1,200

Antécédents de traitement :

Le pourcentage de patients ayant reçu au moins un traitement antérieur non biologique était :

- AINS : 93,2 %
- Tout traitement parmi les DMARD non biologiques (csDMARD), les immunosuppresseurs et l'aprémilast : 90,9 % dont :
 - csDMARD : 90,8 % dont 85 % par méthotrexate
 - corticoïdes systémiques : 47,0 %
 - immunosuppresseurs : 3,4 % (ciclosporine uniquement)
 - aprémilast : 1,8 %

Les autres csDMARD précédemment reçus étaient la sulfasalazine (21,7 % des patients), le léflunomide (12,9 % des patients), l'hydroxychloroquine (1,9 % des patients), la chloroquine (1,1 % des patients) et les préparations à base d'or (0,3 % des patients).

Les principales causes d'arrêt du méthotrexate étaient une efficacité insuffisante (41,6 %) et la survenue d'un événement indésirable (44,3 %) et 10,8 % des patients avaient eu une contre-indication.

▸ Traitements concomitants

Les patients inclus pouvaient poursuivre leur traitement par DMARD non biologique (méthotrexate, sulfasalazine, hydroxychloroquine ou léflunomide), par corticoïde oral à faible dose ou par AINS ou d'autres analgésiques, si celui-ci était à dose stable et à dose limitée selon le protocole.

A l'inclusion, 69,3 % des patients ont poursuivi leur traitement par DMARD non biologique (dont 59,9 % par méthotrexate, 4,7 % par léflunomide, 4,2 % par sulfasalazine), 19,6 % par corticoïde oral et 68,2 % par AINS.

▸ Critères de jugement principal (ITT1) : réponse ACR 20 à S24

A S24, le pourcentage de répondeurs ACR 20 a été plus important dans les groupes guselkumab 100 mg Q4W (63,7 %) et Q8W (64,1 %) que dans le groupe placebo (32,9 %) au risque d'erreur alpha de 5 % (p ajusté < 0,001 pour les deux comparaisons).

► Critères de jugement secondaires avec gestion de la multiplicité des analyses (selon la procédure « hors Etats-Unis », population ITT1, valeurs manquantes imputées)

Selon la procédure hiérarchisée des critères de jugement secondaires, une différence significative a été mise en évidence en faveur du guselkumab 100 mg Q4W *versus* placebo pour l'ensemble des critères de la hiérarchie (voir Tableau 2) au risque d'erreur alpha 5 %.

Pour la dose 100 mg Q8W, la supériorité du guselkumab par rapport au placebo a été mise en évidence uniquement pour les 3 premiers critères de la hiérarchie. En raison d'un résultat non significatif sur le 4^{ème} critère hiérarchisé (vdH-S à S24), la séquence hiérarchique a été rompue et les analyses suivantes sont considérées comme exploratoires.

Tableau 2 : Résultats sur les critères de jugement secondaires avec gestion de la multiplicité des analyses (selon la procédure « hors Etats-Unis », population ITT1, valeurs manquantes imputées) – DISCOVER 2

Critères de jugement secondaires hiérarchisés	Placebo	Guselkumab 100 mg Q4W	Guselkumab 100 mg Q8W
Réponse IGA à S24 chez les patients avec BSA ≥ 3 % et IGA ≥ 2 (léger) à l'inclusion N n (%) p ajusté	183 35 (19,1) -	184 126 (68,5) < 0,001	176 124 (70,5) < 0,001
Variation du DAS 28 (CRP) à S24 par rapport à l'inclusion N Score à l'inclusion (ET) Variation moyenne (ET) p ajusté	246 5,26 (0,905) -0,98 (0,070) -	245 5,19 (0,987) -1,61 (0,065) < 0,001	248 5,14 (0,987) -1,56 (0,069) < 0,001
Variation du score HAQ-DI (0 à 3) à S24 par rapport à l'inclusion N Score à l'inclusion (ET) Variation moyenne (ET) p ajusté	246 1,2949 (0,55755) -0,1557 (0,03280) -	245 1,2490 (0,56732) -0,4097 (0,03200) < 0 001	248 1,2848 (0,62676) -0,3891 (0,03407) < 0,001
Variation du score vdH-S (0 à 528) à S24 par rapport à l'inclusion N Score à l'inclusion (ET) Variation moyenne (ET) P ajusté	246 23,75 (37,788) 0,90 (0,201) -	245 27,17 (42,251) 0,28 (0,163) 0,006	248 23,04 (37,746) 0,46 (0,151) NS
Variation du score SF-36 PCS (0 à 100) à S24 par rapport à l'inclusion N Score à l'inclusion (ET) Variation moyenne (ET) p ajusté	246 32,4 (7,03) 3,630 (0,4374)	245 33,3 (7,07) 6,935 (0,4458) 0,006	-
Réponse ACR 20 à S16 N n (%) p ajusté	246 83 (33,7) -	245 137 (55,9) 0,006	-
Réponse ACR 50 à S24 N n (%) p ajusté	246 35 (14,2)	245 81 (33,1) < 0,001	-
Réponse ACR 50 à S16 N n (%) p ajusté	246 23 (9,3) -	245 51 (20,8) 0,006	-
Réponse ACR 70 à S24 N n (%) p ajusté	246 10 (4,1) -	245 32 (13,1) < 0,001	-
Patients ayant une résolution des dactylites à S24 parmi les patients avec dactylites à l'inclusion			

N n (%) p ajusté	99 38 (38,4) -	121 77 (63,6) < 0,001	-
Patients ayant une résolution des enthésites (basée sur le score LEI) à S24 parmi les patients avec enthésite à l'inclusion N n (%) p (test CMH)	178 54 (30,3) -	170 74 (43,5) 0,017	-
Variation du score SF-36 MCS à S24 par rapport à l'inclusion N Score à l'inclusion (ET) Moyenne (ET) p ajusté	246 47,2 (11,96) 2,198 (0,6097) -	245 48,4 (11,02) 3,793 (0,5742) 0,006	-

Données exploratoires à S52 en termes de réponse ACR 20

Les données jusqu'à la semaine 52 (n = 692) ont suggéré le maintien de la réponse ACR 20 jusqu'à ce terme dans les groupes guselkumab 100 mg Q4W et Q8W, toutefois, ces données doivent être considérées à titre exploratoire en l'absence de gestion de l'inflation du risque liée à la multiplicité des tests.

7.1.2 Chez les patients en échec des traitements conventionnels et naïfs ou non d'anti-TNF (DISCOVER 1).

Référence	DISCOVER 1 Patients naïfs ou non d'anti-TNF
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT03162796
Objectif principal de l'étude	Démontrer la supériorité du guselkumab par voie sous-cutanée (SC) par rapport au placebo chez des patients atteints de rhumatisme psoriasique actif en échec des traitements systémiques non biologiques, naïfs ou non d'anti-TNF, en évaluant la réduction des signes et symptômes de rhumatisme psoriasique.
Type de l'étude	Étude de phase III, de supériorité <i>versus</i> placebo, multicentrique, randomisée, en double-aveugle, en groupes parallèles (3 groupes, randomisation 1 : 1 : 1). La randomisation était stratifiée en fonction de l'utilisation à l'inclusion de DMARD non-biologiques (oui, non) et d'une exposition antérieure aux anti-TNF (oui, non).
Date et durée de l'étude	Début du recrutement (1 ^{er} patient inclus) : 28 août 2017. Date de l'extraction des données pour l'analyse principale à la semaine 24 : 14 mars 2019. Date de l'extraction des données pour l'analyse à la semaine 60 : 14 novembre 2019. Étude réalisée dans 86 centres dans 13 pays ayant inclus 381 patients (aucun centre français).
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> ▪ âge ≥ 18 ans ; ▪ Diagnostic de rhumatisme psoriasique datant d'au moins 6 mois et répondant aux critères de classification CASPAR ; ▪ Rhumatisme psoriasique actif défini par ≥ 3 articulations douloureuses et ≥ 3 gonflées et une CRP ≥ 0,3 mg/dl à l'inclusion ; ▪ Réponse inadéquate ou intolérance documentée aux traitements standards du rhumatisme psoriasique, y compris DMARD non biologiques (≥ 3 mois), aprémilast (≥ 4 mois) et/ou AINS (≥ 4 semaines) ; ▪ Exposition jusqu'à 2 anti-TNF ; mais limitée à environ 30 % de la population ; ▪ Rhumatisme psoriasique classé dans au moins l'un des sous-groupes suivants : <ul style="list-style-type: none"> - atteinte interphalangienne distale (IPD), - forme polyarticulaire avec absence de nodules rhumatoïdes, - arthrite mutilante, - arthrite périphérique asymétrique ou spondylarthrite avec arthrite périphérique ;

	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Psoriasis en plaques actif avec au moins 1 plaque psoriasique de diamètre ≥ 2 cm ou modifications des ongles compatibles avec le psoriasis ou des antécédents documentés de psoriasis en plaques ; ▪ Les seuls traitements conventionnels autorisés au cours de l'étude [et seulement aux doses stables spécifiées depuis ≥ 4 semaines à l'inclusion] étaient : les DMARD non biologiques avec le méthotrexate (MTX) [≤ 25 mg/semaine], la sulfasalazine (SSZ) [≤ 3 g/j], l'hydroxychloroquine (HCQ) [≤ 400 mg/j] ou le leflunomide (LEF) [≤ 20 mg/j] ; les corticoïdes à faible dose [≤ 10 mg/j de prednisone ou équivalent] ou les AINS/autre analgésiques à doses stables depuis ≥ 2 semaines. ▪ Si les patients n'utilisaient pas ces traitements à l'inclusion, ils devaient les avoir arrêtés ≥ 4 semaines (pour le MTX, la SSZ ou l'HCQ), ≥ 12 semaines pour le LEF, ou ≥ 2 semaines (pour les AINS et autres analgésiques ou corticostéroïdes oraux) avant la première administration du traitement de l'étude. ▪ Contraception efficace.
<p>Principaux critères de non-inclusion</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Autres maladies inflammatoires pouvant perturber l'évaluation du bénéfice du traitement par guselkumab telles que la polyarthrite rhumatoïde (PR), la spondylarthrite axiale, le lupus érythémateux disséminé ou la maladie de Lyme, ou une forme de psoriasis non en plaques ou induit par un médicament (liste non limitative) ; ▪ Traitement par > 2 agents anti-TNF ou autres, traitements biologiques (guselkumab, ustekinumab, abatacept, secukinumab, tildrakizumab, ixekizumab, brodalumab, risankizumab) ; ▪ Traitement par des agents anti-TNF, infliximab ou golimumab IV < 8 semaines : golimumab SC, adalimumab ou certolizumab pegol < 6 semaines ; ou etanercept < 4 semaines avant la première administration du traitement à l'étude ; ▪ Exposition aux inhibiteurs de JAK ; ▪ Utilisation simultanée ≥ 2 DMARD non biologiques autorisés (MTX, SSZ, HCQ et LEF) ; ▪ Utilisation dans les 4 semaines précédant l'étude des traitements suivants : <ul style="list-style-type: none"> - DMARD non biologiques autres que MTX, SSZ, HCQ et LEF, - immunosuppresseurs systémiques ; - aprémilast ; - corticostéroïdes périoduraux, intra-articulaires, intramusculaires ou IV ; - lithium ; - photothérapie ; - tous les médicaments systémiques qui pourraient affecter les évaluations du psoriasis. ▪ Utilisation d'anti-psoriasiques topiques dans les 2 semaines précédant l'étude ; ▪ Risque suicidaire élevé ; ▪ Infection grave ou un zona dans les 2 mois précédant l'inclusion ou signes d'infection active en cours ou antécédents d'infection granulomateuse latente ou active (y compris la tuberculose), d'infection mycobactérienne non tuberculeuse ou d'infection opportuniste, de maladie infectieuse chronique ou récurrente ou d'infection par le VIH, l'hépatite B ou l'hépatite C, ou des antécédents de prothèse articulaire infectée (sauf si la prothèse a été retirée ou remplacée) ; ▪ Antécédents de tumeur maligne (dans les 5 ans), de maladie lymphoproliférative, de maladie cardiovasculaire instable ou d'autres affections sévères, progressives ou non contrôlées.
<p>Principaux critères d'exclusion post-randomisation</p>	<p>L'arrêt du traitement de l'étude par un patient n'a pas entraîné de retrait automatique du patient de l'étude.</p> <p>L'administration du traitement à l'étude devait être interrompue si l'un des événements suivants se produisait :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ L'investigateur estimait que l'arrêt du traitement était dans l'intérêt du patient pour des raisons de sécurité ou de tolérance. ▪ Grossesse. ▪ Diagnostic d'une tumeur maligne. ▪ Le patient considéré comme inéligible selon les critères de dépistage de la tuberculose. ▪ Instauration de médicaments/thérapies interdits par le protocole. ▪ Retrait du consentement. ▪ Non-respect du calendrier des visites ou exigences du protocole.

	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Réaction allergique ou réactions de type maladie sérique consécutivement à l'administration du traitement à l'étude. <p>L'arrêt du traitement de l'étude devait également être envisagé si un patient développait une infection grave ou opportuniste, ou tout comportement suicidaire.</p>
Schéma de l'étude	<p>L'étude comportait :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ une phase de screening de 6 semaines maximum ▪ une phase comparative vs placebo de S0 à S24, ▪ une phase de traitement actif de S25 à S52 pour tous les patients : les patients des groupes guselkumab poursuivent leur traitement et les patients du groupe placebo reçoivent le guselkumab (toutes les 4 semaines) ▪ une phase de suivi de tolérance de 8 semaines après la dernière administration du traitement de l'étude.
Traitements étudiés	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Guselkumab 100 mg SC toutes les 4 semaines (Q4W) ▪ Guselkumab 100 mg SC toutes les 8 semaines (Q8W) après un traitement d'attaque à S0 et S4 avec injections de placebo en alternance toutes les 8 semaines pour maintenir l'aveugle ▪ Placebo : injection SC toutes les 4 semaines de S0 à S20 et à partir de S24, guselkumab 100 mg SC Q4W de S24 à S100. <p>À la semaine 16, les patients avec une amélioration < 5 % du nombre d'articulations douloureuses et gonflées par rapport à l'inclusion étaient considérés comme satisfaisant aux critères d'arrêt précoce (« Early Escape »).</p> <p>À la semaine 16, les patients répondant aux critères d'arrêt précoce étaient autorisés à débiter ou à augmenter la dose de l'un des médicaments concomitants autorisés jusqu'à dose maximale autorisée telle que spécifiée ci-dessous et à la discrétion de l'investigateur.</p> <p><u>Traitements concomitants :</u> L'objectif était de maintenir les patients dans un schéma thérapeutique stable pour la poursuite des traitements antérieurs autorisés pour le rhumatisme psoriasique (voir les critères d'inclusion) jusqu'à la semaine 24. La dose de médicament concomitant a pu être réduite ou temporairement interrompue en raison de constantes biologiques anormales, d'effets indésirables ou d'intolérance, d'une maladie concomitante ou d'une intervention chirurgicale, mais le changement et la raison de ce changement devaient être documentés dans le dossier médical du patient.</p> <p>L'administration d'un seul DMARD était autorisée pendant la durée de l'étude.</p> <p>Après la semaine 24, des corticoïdes topiques ou intralésionnels de faible et moyenne puissance (classes III-VII) pouvaient être utilisés pour le psoriasis.</p>
Critère de jugement principal	Pourcentage de répondeurs ACR 20 à la semaine 24.
Critères de jugement secondaires hiérarchisés	<p><u>Critères secondaires hiérarchisés :</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Taux de répondeurs IGA à la semaine 24 parmi les patients présentant une surface corporelle atteinte (BSA) ≥ 3 % et un score IGA ≥ 2 (léger) à l'inclusion. La réponse IGA était définie comme un score IGA de 0 [blanchi] ou 1 [minime] ET une réduction de ≥ 2 points par rapport au score à l'inclusion) 1. Variation du score HAQ-DI à la semaine 24. 2. Variation du DAS 28 (CRP) à la semaine 24. 3. Variation du score SF-36 PCS à la semaine 24. 4. Pourcentage de répondeurs ACR 20 à la semaine 16. 5. Pourcentage de répondeurs ACR 50 à la semaine 24. 6. Pourcentage de répondeurs ACR 70 à la semaine 24. 7. Pourcentage de répondeurs ACR 50 à la semaine 16. <p><u>Autres critères de jugements secondaires :</u> Le protocole prévoyait l'évaluation d'un très grand nombre de critères de jugement secondaires non hiérarchisés (46 critères). Etant donné le caractère exploratoire de ces critères de jugement pour lesquels la multiplicité des tests n'a pas été prise en compte, ces critères ne sont pas présentés.</p>
Taille de l'échantillon	Le critère d'évaluation principal de cette étude est le pourcentage de patients ayant obtenu une réponse ACR 20 à la semaine 24. Afin d'assurer une puissance statistique > 90 % avec un niveau de significativité bilatérale de 0,05, en supposant

	<p>un pourcentage de réponse ACR 20 de 40 % dans le groupe guselkumab et de 20 % dans le groupe placebo à la semaine 24, un total de 360 patients devaient être randomisés dans un rapport 1: 1: 1 pour chacun des groupes de traitement.</p>
<p>Méthode d'analyse des résultats</p>	<p><u>Populations d'analyse :</u></p> <p>Population ITT1 : patients randomisés ayant reçu au moins 1 dose (complète ou partielle) du traitement à l'étude. Pour les critères d'évaluation de l'enthésite/dactylite, seuls les patients ayant une enthésite/dactylite à l'inclusion ont été inclus dans les analyses (n = 222 et n = 142, respectivement). Pour les critères d'évaluation IGA PASI, seuls les patients avec une BSA ≥ 3 % et un IGA ≥ 2 à l'inclusion ont été inclus dans les analyses (n = 249). Pour les critères d'évaluation BASDAI, seuls les patients qui avaient une spondylarthrite avec arthrite périphérique comme manifestation arthritique primaire du rhumatisme psoriasique à l'inclusion ont été inclus dans les analyses (n = 75).</p> <p>Population ITT2 (pour les analyses de S24 à S52) : patients randomisés toujours sous traitement à la semaine 24.</p> <p><u>Méthode générale d'analyse :</u></p> <p>Les comparaisons statistiques entre chaque groupe de guselkumab (100 mg Q4W ou 100 mg Q8W) et le groupe placebo ont été réalisées par visite jusqu'à la semaine 24. Des valeurs de p ajustés et nominales (non ajustés) ont été fournies pour les paramètres contrôlés. Dans le cas où une valeur de p ajusté n'était pas significative, la valeur de p nominale ne devait être interprétée que comme exploratoire. Des valeurs de p nominales (non ajustés) ont été fournies pour les autres critères secondaires.</p> <p><i>Critères d'évaluation de l'efficacité de réponse binaire :</i></p> <p>Pour les critères d'évaluation de l'efficacité de réponse binaire, les comparaisons de traitement ont généralement été effectuées à l'aide d'un test de Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) stratifié selon les facteurs de stratification à la randomisation (utilisation de DMARD non biologiques [oui, non] et exposition préalable aux anti-TNF [oui, non]). L'amplitude de la différence entre traitements a été estimée par la différence des pourcentages de réponse entre les groupes guselkumab et placebo avec un IC à 95 % calculé sur la base des statistiques de Wald. Dans ces analyses, les patients avec des données manquantes ont été imputés comme n'ayant pas obtenu de réponse. Le critère Mantel Fleiss a été utilisé pour déterminer la pertinence de l'utilisation du test CMH à chaque visite pour chaque paire de traitements à comparer. Si le critère de Mantel Fleiss n'était pas satisfait, le test exact de Fisher a été utilisé à la place du test CMH pour comparer les 2 groupes de traitement.</p> <p>Le critère de jugement principal (taux de réponse ACR 20 à la semaine 24) a été analysé dans la population ITT1. Les patients qui répondaient à tous les critères d'échec au traitement avant la semaine 24 étaient considérés comme non répondeurs à la semaine 24, quelle que soit la réponse ACR 20 observée. Les données manquantes ont été imputées en tant que non-répondeurs à la semaine 24. La différence de traitement entre chaque groupe de guselkumab par rapport au groupe placebo a été testée à l'aide d'un test Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) stratifié selon l'utilisation initiale de DMARD non biologiques (oui, non) et d'une exposition antérieure aux anti-TNF (oui, non). L'amplitude de la différence de traitement a été estimée par la différence des taux de réponse ACR 20 entre les groupes guselkumab et placebo avec un IC à 95 % calculé sur la base des statistiques de Wald.</p> <p><i>Principaux critères secondaires continus d'évaluation de l'efficacité :</i></p> <p>Pour les principaux critères secondaires continus d'évaluation (modification par rapport à l'inclusion de : score HAQ-DI, DAS 28 [CRP], score SF-36 PCS, score SF-36 MCS, score d'enthésite et score de dactylite), les comparaisons de traitement ont été effectuées à l'aide d'un modèle d'analyse de covariance (ANCOVA) basé sur des données d'imputation multiple (IM). La méthode d'IM a été appliquée pour imputer la valeur manquante sous l'hypothèse des données manquantes aléatoirement (MAR : « Missing At Random »).</p>

Le modèle ANCOVA incluait le groupe de traitement, le score à l'inclusion, les facteurs de stratification à l'inclusion comme facteurs explicatifs. Le modèle comprenait les données des trois groupes de traitement.

Autres critères continus d'efficacité :

Pour tous les autres critères continus d'efficacité, les comparaisons des traitements ont été effectuées en utilisant un modèle de mesures répétées du modèle à effets mixtes (MMRM : « Mixed-Effect Model Repeated Measures »). Le modèle comprenait toutes les données disponibles des 3 groupes de traitement jusqu'à la semaine 24. Les données manquantes n'ont pas été imputées. Dans l'hypothèse MAR, les données manquantes ont été prises en compte par la corrélation de mesures répétées dans le modèle. La différence de traitement entre un groupe guselkumab et le groupe placebo a été estimée par la différence des moyennes des moindres carrées. Les IC à 95 % pour les différences de moyennes de moindre carré et les valeurs de p ont été calculés.

Ajustement de la multiplicité :

En raison des différences d'exigences réglementaires des autorités sanitaires en matière de contrôle de la multiplicité, 2 procédures de contrôle de la multiplicité ont été prédéfinies : une pour les pays hors-Etats-Unis (désignée ci-après « procédure globale - hors Etats-Unis ») et une pour les Etats-Unis.

Pour les procédures de test globales (hors Etats-Unis) et spécifiques aux Etats-Unis, la comparaison globale de l'erreur de type I pour le critère principal, ACR 20 à la semaine 24, des 2 doses de guselkumab par rapport au placebo a été contrôlée à un niveau de significativité $\leq 0,05$ en utilisant une procédure à séquence fixe, dans un ordre de

- 1) guselkumab 100 mg Q4W groupe *versus* placebo, et
- 2) guselkumab 100 mg Q8W groupe *versus* placebo.

Procédure de test de multiplicité globale (hors Etats-Unis) (Figure 2) :

Pour chaque groupe de dose de guselkumab, l'erreur de type I de la comparaison du traitement pour le critère de jugement principal et les critères de jugement secondaires sélectionnés a été contrôlée à un niveau de significativité $\leq 0,05$:

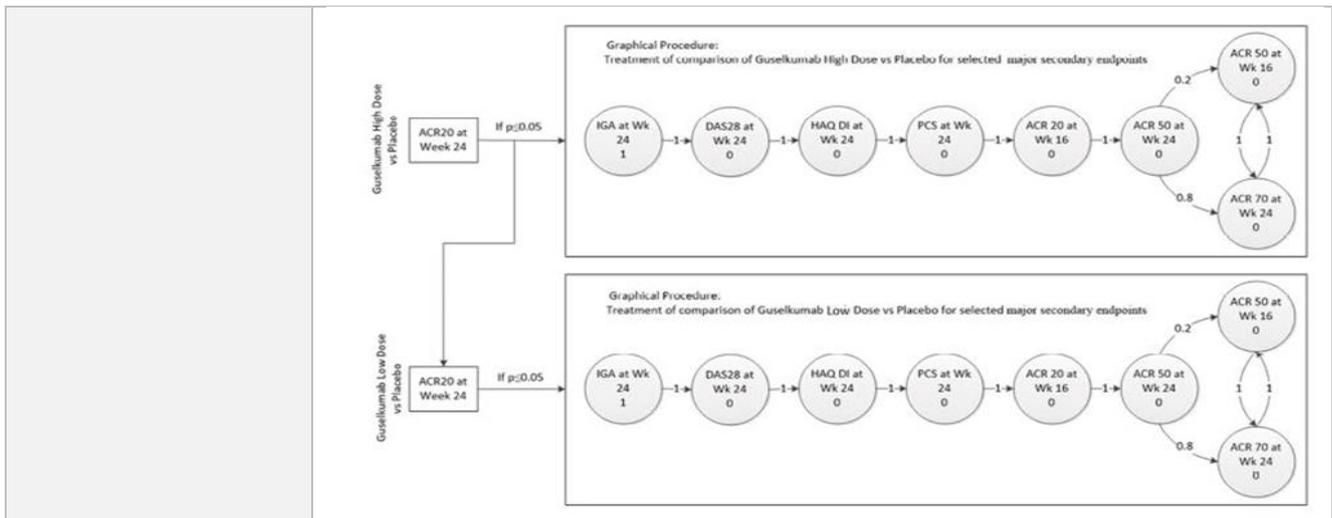
- Pourcentage de répondeurs IGA à la semaine 24 parmi les patients présentant une surface corporelle atteinte (BSA) ≥ 3 % et un score IGA ≥ 2 (léger) à l'inclusion
- Variation du DAS 28 (CRP) à la semaine 24
- Variation du score HAQ-DI à la semaine 24
- Variation du score SF-36 PCS à la semaine 24
- Pourcentage de répondeurs ACR 20 à la semaine 16
- Pourcentage de répondeurs ACR 50 à la semaine 24
- Pourcentage de répondeurs ACR 70 à la semaine 24
- Pourcentage de répondeurs ACR 50 à la semaine 16

Principaux amendements au protocole :

Il y a eu un amendement global au protocole. L'amendement (publié le 25 janvier 2018) a été jugé substantiel et comprenait les changements clés suivants :

- Toutes les références à l'indice de qualité de vie en dermatologie (DLQI) et à l'indice composite d'activité psoriasique modifié (mCPDAI) ont été supprimées car ces évaluations n'étaient pas complétées dans l'étude.
- Les critères d'échec au traitement ont été modifiés pour inclure l'arrêt de l'étude pour quelque raison que ce soit, et supprimer le critère « Satisfait aux critères d'EE à la semaine 16 et a initié ou augmenté la dose de l'un des médicaments concomitants autorisés ».

Figure 2 : Procédure globale de test de la multiplicité (hors Etats-Unis) – Discover 1



Résultats :

Effectifs

Au total, 382 patients ont été randomisés dans l'étude, dont 1 par erreur et qui n'a jamais reçu le traitement.

Sur les 381 patients randomisés restant, 128 ont été randomisés dans le groupe guselkumab 100 mg Q4W, 127 dans le groupe guselkumab 100 mg Q8W et 126 dans le groupe placebo.

Jusqu'à la semaine 24, 19 patients (5,1 %) ont arrêté le traitement de l'étude : 3 (2,3 %) patients dans le groupe guselkumab 100 mg Q4W, 4 (3,1 %) patients dans le groupe guselkumab 100 mg Q8W et 12 (9,5 %) patients dans le groupe placebo.

Les raisons les plus fréquentes d'arrêt du traitement à l'étude ont été des événements indésirables parmi les patients traités par guselkumab (n = 4), le manque d'efficacité (n = 3 dans les groupes guselkumab et n = 4 dans le groupe placebo) et le retrait du consentement pour 3 patients du groupe placebo.

Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Les caractéristiques démographiques des patients à l'inclusion étaient comparables entre les 3 groupes de traitement.

Dans la population totale de l'étude, la répartition entre hommes et femmes était homogène (51,2 % et 48,8 % respectivement).

La durée moyenne de la maladie était de 6,75 ans.

Les principaux sous-types de rhumatisme psoriasique étaient une arthrite polyarticulaire avec absence de nodules rhumatoïdes (43,6 %), une arthrite périphérique asymétrique (28,9 %), une spondylarthrite avec arthrite périphérique (19,7 %).

Le DAS 28 (CRP) moyen était de 4,78 (4,65 et 4,92 dans les groupes guselkumab 100 mg Q4W et Q8W et 4,94 dans le groupe placebo), traduisant une activité modérée de la maladie.

Des antécédents d'enthésite ont été signalés pour 110 patients (28,9 %) avec une durée médiane de 1,5 an.

Des antécédents de dactylite ont été signalés pour 137 patients (36,0 %) avec une durée médiane de 1,7 an (1 an dans le groupe guselkumab 100 mg Q4W, 2,9 ans dans le groupe guselkumab 100 mg Q8W et 1,1 an dans le groupe placebo).

L'activité de la maladie à l'inclusion, selon les critères de l'ACR, était modérée à sévère et comparable entre les groupes de traitements (voir Tableau 3).

Tableau 3 : Sévérité de la maladie selon les critères de l'ACR à l'inclusion – DISCOVER 1

FAS1	Groupe placebo (N = 126)	Guselkumab 100 mg			Total (N = 381)
		q8w (N = 127)	q4w (N = 128)	combiné (N = 255)	
Nb articulations gonflées (0-66)					
Moyenne (ET)	10,1 (7,07)	10,9 (9,26)	8,6 (5,82)	9,7 (7,80)	9,8 (7,56)
Médiane	8,0	8,0	7,0	8,0	8,0
Nb articulations douloureuses (0-68)					
Moyenne (ET)	19,8 (14,39)	20,2 (14,48)	17,7 (13,08)	19,0 (13,83)	19,3 (14,00)
Médiane	15,0	15,0	13,0	14,0	14,2
Evaluation de la douleur par le patient (EVA, 0-10 cm)					
Moyenne (ET)	5,80 (2,223)	5,98 (2,100)	5,87 (1,953)	5,92 (2,024)	5,89 (2,090)
Médiane	6,15	6,20	6,10	6,10	6,10
Evaluation globale de l'activité de la maladie par le patient (EVA, 0-10 cm)					
Moyenne (ET)	6,11 (2,226)	6,53 (2,005)	6,10 (2,044)	6,32 (2,032)	6,25 (2,097)
Médiane	6,40	6,70	6,40	6,50	6,50
Evaluation globale de l'activité de la maladie par le médecin (EVA, 0-10 cm)					
Moyenne (ET)	6,26 (1,692)	6,22 (1,675)	6,21 (1,619)	6,21 (1,644)	6,23 (1,658)
Médiane	6,35	6,20	6,25	6,20	6,20
Score HAQ-DI (0-3)					
Moyenne (ET)	1,2391 (0,66408)	1,2057 (0,59772)	1,0938 (0,65150)	1,1495 (0,62658)	1,1791 (0,63975)
Médiane	1,3750	1,3750	1,1250	1,2500	1,2500
Taux de CRP (mg/dl)					
Moyenne (ET)	1,435 (1,8874)	1,557 (2,3671)	1,139 (1,5295)	1,347 (1,9983)	1,376 (1,9602)
Médiane	0,787	0,663	0,571	0,631	0,666

Le score de qualité de vie SF-36 était de 34,6 pour le domaine des activités physiques (SF-36 PCS) et de 47,4 pour le domaine émotionnel (SF-36 MCS) pour l'ensemble de la population.

Antécédents de traitements non biologiques :

Le pourcentage de patients ayant reçu au moins un traitement antérieur non biologique était :

- AINS : 85,3 %
- Tout traitement parmi les DMARD non biologiques (csDMARD), les immunosuppresseurs et l'aprémilast : 91,3 % dont :
 - csDMARD : 90,3 % dont 80,8 % par méthotrexate
 - corticoïdes systémiques : 41,5 %
 - immunosuppresseurs : 4,5 % (ciclosporine principalement)
 - aprémilast : 3,1 %

Les autres csDMARD précédemment reçus étaient la sulfasalazine (29,4 % des patients), le léflunomide (18,4 % des patients), l'hydroxychloroquine (1,6 % des patients), la chloroquine (0,8 % des patients), les préparations à base d'or (0,4 % des patients) et la pénicillamine (0,4 %).

Les principales causes d'arrêt du méthotrexate étaient une efficacité insuffisante (45,4 %) et la survenue d'un événement indésirable (34,0 %) et 13,4 % des patients avaient eu une contre-indication au méthotrexate.

Traitements antérieurs par anti-TNF :

A l'inclusion, 31 % des patients avaient été traités au maximum par 2 anti-TNF, de façon comparable entre les groupes. Parmi ces patients, 86,4 % avaient été traités par un seul anti-TNF et 13,6 % par deux anti-TNF. Les anti-TNF le plus fréquemment utilisés étaient l'etanercept (33,9 %) et l'adalimumab (31,4 %). Les patients ont arrêté leur traitement par anti-TNF en raison d'une réponse inadéquate dans 37,3 % des cas.

► Traitements concomitants

Les patients inclus pouvaient poursuivre leur traitement par csDMARD (méthotrexate, sulfasalazine, hydroxchloroquine ou léflunomide), par corticoïde oral à faible dose ou par AINS ou d'autres analgésiques, si celui-ci était à dose stable et à dose limitée selon le protocole.

A l'inclusion, 64,8 % des patients ont poursuivi leur traitement par DMARD non biologique (dont 55,4 % par méthotrexate, 5,5 % par sulfasalazine, 3,9 % par léflunomide), 14,2 % par corticoïde oral et 57,0 % par AINS.

► Critères de jugement principal (ITT1) : réponse ACR 20 à S24

A S24, le pourcentage de répondeurs ACR 20 a été plus important dans les groupes guselkumab 100 mg Q4W (59,4 %) et Q8W (52,0 %) que dans le groupe placebo (22,2 %) au risque d'erreur alpha 5 % (p ajusté < 0,001 pour les deux comparaisons).

Analyse en sous-groupe en fonction d'un antécédent de traitement par anti-TNF :

La randomisation était stratifiée en fonction d'un antécédent ou non de traitement par anti-TNF, avec un effectif maximum de 30 % pour les patients ayant un antécédent de traitement par anti-TNF, et une analyse en sous-groupe était prévue dans ces deux sous-populations.

Chez les patients ayant un antécédent de traitement par anti-TNF, le pourcentage de répondeurs ACR 20 à la semaine 24 a été de 57,9 % et 56,1 % dans les groupes guselkumab 100 mg Q4W et Q8W respectivement et de 17,9 % dans le groupe placebo.

Chez les patients naïfs d'anti-TNF, le pourcentage de répondeurs ACR 20 à la semaine 24 a été de 60,0 % et 50,0 % dans les groupes guselkumab 100 mg Q4W et Q8W respectivement et de 24,1 % dans le groupe placebo.

Toutefois, en l'absence d'analyse statistique robuste, ces résultats purement descriptifs doivent être considérés à titre exploratoire.

► Critères de jugement secondaires avec gestion de la multiplicité des analyses (selon la procédure « hors Etats-Unis », population ITT1, valeurs manquantes imputées)

Selon la procédure hiérarchisée des critères de jugement secondaires, une différence significative a été mise en évidence en faveur du guselkumab 100 mg Q4W *versus* placebo pour l'ensemble des critères de la hiérarchie au risque d'erreur alpha 5 % (voir Tableau 4).

Pour la dose 100 mg Q8W, la supériorité du guselkumab par rapport au placebo a été mise en évidence pour l'ensemble des critères de la séquence hiérarchique, excepté les deux derniers critères (réponse ACR 70 à S24 et réponse ACR 50 à S16).

Tableau 4 : Résultats sur les critères de jugement secondaires avec gestion de la multiplicité des analyses (selon la procédure « hors Etats-Unis », population ITT1, valeurs manquantes imputées) – DISCOVER 1

Critères de jugement secondaires hiérarchisés	Placebo	Guselkumab 100 mg Q4W	Guselkumab 100 mg Q8W
Réponse IGA à S24 chez les patients avec BSA ≥ 3 % et IGA ≥ 2 (léger) à l'inclusion			
N	78	82	89
n (%)	12 (15,4)	47 (57,3)	67 (75,3)
p ajusté	-	< 0,001	< 0,001
Variation du DAS 28 (CRP) à S24 par rapport à l'inclusion			
N	126	128	127
Score à l'inclusion (ET)	4,94 (0,988)	4,65 (1,058)	4,92 (1,079)
Variation moyenne (ET)	-0,72 (0,090)	-1,53 (0,094)	-1,44 (0,101)
p ajusté	-	< 0,001	< 0,001
Variation du score HAQ-DI (0 à 3) à S24 par rapport à l'inclusion			
N	126	128	127
Score à l'inclusion (ET)	1,1101 (0,63119)	0,9775 (0,60539)	1,0482 (0,56849)
Variation moyenne (ET)	-0,0873 (0,04333)	-0,3248 (0,05002)	-0,3652 (0,04041)
p ajusté	-	< 0 001	< 0,001

Variation du score SF-36 PCS (0 à 100) à S24 par rapport à l'inclusion			
N	126	128	127
Score à l'inclusion (ET)	33,8 (8,48)	35,9 (8,28)	34,1 (7,56)
Variation moyenne (ET)	2,175 (0,5962)	6,419 (0,6826)	6,213 (0,6800)
p ajusté	-	< 0,001	< 0,001
Réponse ACR 20 à S16			
N	126	128	127
n (%)	32 (25,4)	77 (60,2)	66 (52,0)
p ajusté	-	< 0,001	< 0,001
Réponse ACR 50 à S24			
N	126	128	127
n (%)	11 (8,7)	46 (35,9)	38 (29,9)
p ajusté	-	< 0,001	< 0,001
Réponse ACR 70 à S24			
N	126	128	127
n (%)	7 (5,6)	26 (20,3)	15 (11,8)
p ajusté	-	< 0,001	NS
Réponse ACR 50 à S16			
N	126	127	-
n (%)	23 (9,3)	34 (26,6)	
p ajusté	-	0,006	

Données exploratoires à S52 en termes de réponse ACR 20

Les données jusqu'à la semaine 52 (n = 362) ont suggéré le maintien de la réponse ACR 20 jusqu'à ce terme dans les groupes guselkumab 100 mg Q4W et Q8W, toutefois, ces données doivent être considérées à titre exploratoire en l'absence de gestion de l'inflation du risque liée à la multiplicité des tests.

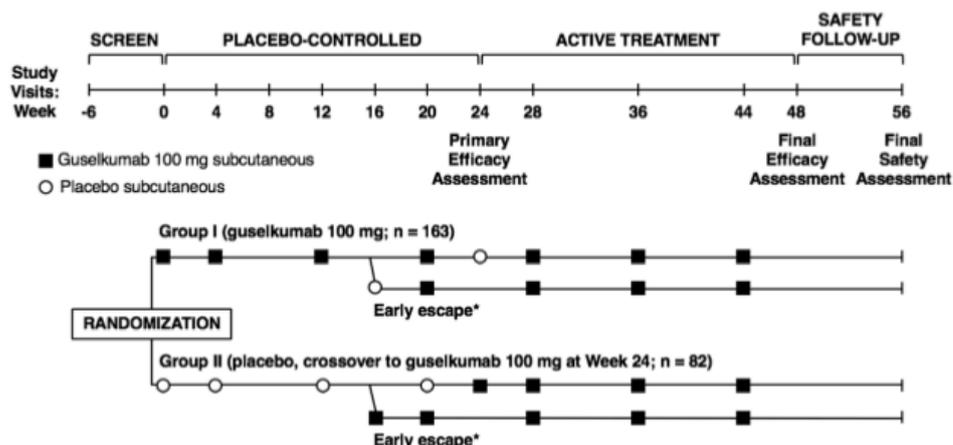
7.1.3 Chez les patients en échec des anti-TNF (COSMOS)

Référence	Etude COSMOS Patients en échec des anti-TNF (réponse inadéquate ou intolérance)
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT03796858
Objectif principal de l'étude	Démontrer la supériorité du guselkumab par rapport au placebo chez des patients atteints de rhumatisme psoriasique actif ayant eu une réponse inadéquate ou une intolérance au traitement par anti-TNF.
Type de l'étude	Etude de phase IIIb, de supériorité <i>versus</i> placebo, randomisée, en double-aveugle, en groupes parallèles, multicentrique. La randomisation était stratifiée en fonction de l'utilisation à l'inclusion de DMARD non-biologiques (oui/non) et d'une exposition antérieure à 1 ou 2 anti-TNF.
Date et durée de l'étude	Début du recrutement (1 ^{er} patient inclus) : 22 mars 2019 Date de l'extraction des données pour l'analyse principale : 3 août 2020 Etude réalisée dans 84 centres dans 13 pays dont 3 centres français ayant inclus 6 patients.
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Homme et femme âgés d'au moins 18 ans ; ▪ Diagnostic de rhumatisme psoriasique au moins 6 mois avant la première administration du traitement répondant aux critères de classification (CASPAR) à l'inclusion ; ▪ Rhumatisme psoriasique actif défini par ≥ 3 articulations douloureuses et ≥ 3 gonflées à l'inclusion ; ▪ Rhumatisme psoriasique classé dans au moins l'un des sous-groupes suivants : <ul style="list-style-type: none"> - atteinte interphalangienne distale (IPD), - forme polyarticulaire avec absence de nodules rhumatoïdes, - arthrite mutilante, - asymétrique arthrite périphérique ou spondylarthrite avec arthrite périphérique ; ▪ Psoriasis en plaques actif avec au moins 1 plaque psoriasique de ≥ 2 cm de diamètre ou modifications des ongles compatibles avec le psoriasis ou des antécédents documentés de psoriasis en plaques ;

	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Avoir une réponse inadéquate au traitement par anti-TNF, définie comme la présence de rhumatisme psoriasique actif malgré un traitement antérieur par 1 ou 2 anti-TNF ET l'un des éléments suivants : <ul style="list-style-type: none"> - Absence de bénéfice du traitement par anti-TNF après au moins 12 semaines de traitement par etanercept, adalimumab, golimumab ou certolizumab pegol (ou biosimilaire) et/ou au moins 14 semaines (c'est-à-dire au moins 4 doses) par infliximab (ou biosimilaire). - Intolérance à un traitement par anti-TNF [etanercept, adalimumab, golimumab, certolizumab pegol ou infliximab (ou biosimilaires)]. ▪ Les seuls traitements conventionnels autorisés au cours de l'étude [et seulement aux doses stables spécifiées depuis ≥ 4 semaines] étaient : les csDMARD comprenant le méthotrexate (MTX) [≤ 25 mg/semaine], la sulfasalazine (SSZ) [≤ 3 g/j], l'hydroxychloroquine (HCQ) [≤ 400 mg/j] ou le leflunomide (LEF) [≤ 20 mg/j] ; les corticoïdes à faible dose [≤ 10 mg/j de prednisone ou équivalent] ou les AINS/autre analgésiques à doses stables depuis ≥ 2 semaines. ▪ Si les patients n'utilisaient pas ces DMARD à l'inclusion, ils devaient les avoir arrêtés ≥ 4 semaines (pour le MTX, la SSZ ou l'HCQ), ≥ 12 semaines pour le LEF, ou ≥ 2 semaines (pour les AINS et autres analgésiques ou corticostéroïdes oraux) avant la première administration du traitement de l'étude.
<p>Principaux critères de non-inclusion</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Autres maladies inflammatoires pouvant perturber l'évaluation du bénéfice du traitement par guselkumab telles que la polyarthrite rhumatoïde, la spondylarthrite axiale (qui n'inclut pas un diagnostic primaire de rhumatisme psoriasique avec spondylarthrite), le lupus érythémateux systémique ou la maladie de Lyme ; ▪ Traitement antérieur par plus de 2 agents anti-TNF ; ▪ Traitement par un anti-TNF dans les délais suivants : <ul style="list-style-type: none"> - infliximab (ou biosimilaire), golimumab IV : 8 semaines avant la 1^{ère} administration du traitement de l'étude - golimumab SC, adalimumab (ou biosimilaire), certolizumab pegol : 6 semaines avant la 1^{ère} administration du traitement de l'étude - etanercept (ou biosimilaire) : 4 semaines avant la 1^{ère} administration du traitement de l'étude ▪ Traitement antérieur avec guselkumab ; ▪ Traitement biologique antérieur (autre que les anti-TNF) ; ▪ Traitement antérieur par tofacitinib, baricitinib, filgotinib, peficitinib (ASP015K), decernotinib (VX-509) ou tout autre inhibiteur de JAK ; ▪ Traitement antérieur par des immunosuppresseurs systémiques dans les 4 semaines précédant la 1^{ère} administration du traitement de l'étude ; ▪ Traitement antérieur par des DMARD non biologiques (autres que MTX, SSZ, HCQ, LEF) dans les 4 semaines avant la 1^{ère} administration du traitement de l'étude ; ▪ Utilisation simultanée ≥ 2 DMARD non biologiques autorisés (MTX, SSZ, HCQ et LEF) ; ▪ Administration d'apremilast dans les 4 semaines avant la 1^{ère} administration du traitement de l'étude ; ▪ Photothérapie ou médicaments/traitements systémiques antérieur qui pourraient affecter les évaluations du psoriasis dans les 4 semaines suivant la 1^{ère} administration du traitement de l'étude ; ▪ Utilisation antérieure de médicaments/traitements topiques qui pourraient affecter les évaluations du psoriasis dans les 2 semaines avant la 1^{ère} administration du traitement de l'étude ; ▪ Administration antérieure de corticostéroïdes épiduraux, intra-articulaires, intramusculaires ou IV au cours des 4 semaines avant la première administration du traitement de l'étude ; ▪ Administration de lithium dans les 4 semaines avant la première administration du traitement de l'étude ; ▪ Traitement antérieur par un anticorps expérimental ou une thérapie biologique (autres que les agents anti-TNF décrits dans les critères d'inclusion) ou traitement antérieur par toute autre thérapie expérimentale dans les 90 jours ou les 5 demi-vies (selon la période la plus longue) avant la première administration du traitement de l'étude ou est actuellement inscrit pour une autre étude pour un traitement expérimental ;

	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Antécédents ou signes ou symptômes actuels de troubles rénaux, hépatiques, cardiaques, vasculaires, pulmonaires, gastro-intestinaux, endocriniens, neurologiques, hématologiques, rhumatologiques (sauf rhumatisme psoriasique), psychiatriques, génito-urinaires ou métaboliques graves, progressifs ou incontrôlés ; ▪ Idées suicidaires instables ou comportement suicidaire au cours des 6 derniers mois et confirmé comme étant à risque par l'investigateur sur la base d'une évaluation par un professionnel de la santé mentale.
<p>Principaux critères d'exclusion post-randomisation</p>	<p>L'administration du traitement de l'étude devait être interrompue si l'un des événements suivants se produisait :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ L'investigateur a estimé que l'arrêt du traitement était dans l'intérêt du patient pour des raisons de sécurité ou de tolérance. ▪ Grossesse ou désir de grossesse ▪ Diagnostic de tumeur maligne ▪ Patient considéré comme inéligible selon les critères de dépistage de la tuberculose ▪ Instauration de médicaments / thérapies interdits par le protocole ▪ Retrait du consentement ▪ Non-respect du calendrier des visites ou exigences du protocole. ▪ Réaction allergique telle qu'un bronchospasme avec une respiration sifflante et/ou une dyspnée nécessitant une assistance respiratoire, ou une hypotension symptomatique qui survient à la suite de l'administration d'une intervention de l'étude. ▪ Réaction entraînant une myalgie et/ou une arthralgie avec fièvre et/ou éruption cutanée (suggérant une maladie sérique et non représentative des signes et symptômes d'autres syndromes cliniques reconnus) survenant 1 à 14 jours après l'injection du traitement de l'étude. Ces réactions peuvent s'accompagner d'autres événements, notamment de prurit, d'œdème du visage, des mains ou des lèvres, de dysphagie, d'urticaire, de maux de gorge et/ou de céphalées. <p>L'arrêt du traitement de l'étude devait être envisagé pour les patients qui déclaraient un niveau 4 d'idées suicidaires (intention d'agir, pas de plan), un niveau 5 (plan et intention spécifiques) ou un comportement suicidaire (tentatives de suicide réelles, tentatives interrompues, tentatives avortées ou actions préparatoires) lors d'une évaluation eC-SSRS après la semaine 0, et qui étaient considérés comme étant à risque par l'investigateur sur la base d'une évaluation par un professionnel de la psychiatrie. La décision finale sur l'aptitude de poursuivre l'étude devait être prise par l'investigateur.</p>
<p>Schéma de l'étude</p>	<p>L'étude comportait (Figure 3) :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ une période de traitement <i>versus</i> placebo de S0 à S24, ▪ une phase de traitement actif pour tous les patients de S24 à S48 (avec la dernière dose du traitement à l'étude à la semaine 44), ▪ une période supplémentaire de suivi de tolérance de 8 semaines de S48 à S56. <p><u>Arrêt précoce (« Early Escape ») :</u></p> <p>À la semaine 16, les patients de chacun des groupes ayant une amélioration < 5 % du nombre d'articulations douloureuses et gonflées par rapport à l'inclusion étaient considérés comme satisfaisant au critère « d'arrêt précoce ». Afin de maintenir le double aveugle pour l'affectation initiale au groupe de traitement, ces patients recevaient :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Groupe guselkumab : placebo à S16 et guselkumab à S20, puis guselkumab Q8W ; - Groupe placebo : guselkumab aux S16 et S20, puis guselkumab Q8W. <p>Ils étaient autorisés à commencer ou à augmenter la dose d'un des médicaments concomitants autorisés (voir ci-dessous) jusqu'à la dose maximale autorisée, à la discrétion de l'investigateur.</p>

Figure 3 : Schéma de l'étude COSMOS



<p>Traitements étudiés</p>	<p>Les patients ont été randomisés dans un rapport de 2 : 1. Dans les groupes suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Guselkumab 100 mg SC toutes les 8 semaines (Q8W)²⁰ après un traitement d'attaque à S0 et S4 avec injections SC de placebo en alternance toutes les 8 semaines pour maintenir l'aveugle. ▪ Placebo : injection SC toutes les 4 semaines de S0 à S20 et à partir de S24, guselkumab 100 mg SC Q4W de S24 à S100. <p>Traitements concomitants : Les traitements concomitants étaient des thérapies pour le traitement du rhumatisme psoriasique (DMARD, immunosuppresseurs, AINS, corticostéroïdes systémiques) ou du psoriasis (agents topiques, photothérapie, ciclosporine, acitrétine) et autres thérapies non pharmacologiques (telles que les émoullients). L'objectif était de maintenir les patients dans un schéma thérapeutique concomitant stable pour le rhumatisme psoriasique jusqu'à la semaine 24. La dose de médicament concomitant a pu être réduite ou temporairement interrompu en raison de constantes biologiques anormales, d'effets indésirables ou d'intolérance, d'une maladie concomitante ou d'une intervention chirurgicale, mais le changement et la raison de ce changement devait être documentés dans le dossier médical du patient.</p>
<p>Critère de jugement principal</p>	<p>Pourcentage de répondeurs ACR 20 à la semaine 24.</p>
<p>Critères secondaires hiérarchisés</p>	<p><u>Critères secondaires hiérarchisés :</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Variation du score HAQ-DI à la semaine 24 2. Pourcentage de répondeurs ACR 50 à la semaine 24 3. Variation du score SF-36 PCS à la semaine 24 4. Taux de réponse PASI 100 à la semaine 24 parmi les patients ayant une surface corporelle atteinte $\geq 3\%$ et un score IGA ≥ 2 (léger) à l'inclusion. <p><u>Autres critères de jugements secondaires :</u> Le protocole prévoyait l'évaluation d'un très grand nombre de critères de jugement secondaires non hiérarchisés (43 critères). Etant donné le caractère exploratoire de ces critères de jugement pour lesquels la multiplicité des tests n'a pas été prise en compte, ces critères ne sont pas présentés.</p>
<p>Taille de l'échantillon</p>	<p>En l'absence de données sur le guselkumab pour la réponse ACR 20 chez les non-répondeurs aux anti-TNF, la taille de l'échantillon a été estimée à partir des données d'une étude avec l'ustekinumab dans le rhumatisme psoriasique, pour laquelle plus de 70 % des patients inclus étaient en échec des anti-TNF et les pourcentages de répondeurs ACR 20 à la semaine 24 avaient été de 20,2 %, 43,7 % et 43,8 %, respectivement, pour les groupes de traitement placebo, ustekinumab 45 mg et ustekinumab 90 mg.</p>

²⁰ Au moment de la conception de l'étude COSMOS, les résultats des études DISCOVER ayant évalué également la dose de guselkumab de 100 mg Q4W à la demande de la FDA n'étaient pas encore disponibles. La modélisation des données en amont n'ayant pas montré de différence significative entre ces deux schémas posologiques en termes de propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques, il a été choisi d'utiliser la posologie validée dans le traitement du psoriasis en plaques soit un schéma d'administration Q8W.

	<p>Avec un pourcentage de répondeurs ACR20 supposé de 41 % dans le groupe guselkumab et de 20 % dans le groupe placebo, des échantillons de 163 patients dans le groupe guselkumab et de 82 dans le groupe placebo devaient permettre d'atteindre une puissance de 90 % avec un niveau de significativité bilatérale de 5 %, en tenant compte d'une randomisation dans un rapport 2 :1. L'étude devait donc inclure approximativement 245 patients.</p>
<p>Méthode d'analyse des résultats</p>	<p><u>Population principale d'analyse :</u> Population ITT : patients randomisés ayant reçu au moins 1 dose (complète ou partielle) du traitement à l'étude.</p> <p><u>Analyse des critères de jugement/analyses intermédiaires et finales</u></p> <p>Analyse du critère de jugement principal : L'effet du traitement par guselkumab par rapport au placebo a été testé à l'aide du test Cochran-Mantel Haenszel stratifié sur l'utilisation de DMARD non biologiques à l'inclusion (oui/non) et sur l'exposition antérieure à 1 ou 2 anti-TNF. L'ampleur de l'effet sera estimée par la différence des taux de réponse ACR 20 entre les groupes de traitements avec un intervalle de confiance à 95 % calculé sur la base des statistiques de Wald.</p> <p>Dans l'analyse primaire d'efficacité, les données de tous les patients randomisés qui ont reçu au moins une administration du traitement à l'étude (FAS) seront analysées en fonction du groupe de traitement qui leur a été attribué, quel que soit le traitement reçu. En général, les patients pour lesquels des données sont manquantes pour l'ACR 20 à la semaine 24 sont considérés comme des non-répondeurs.</p> <p>Analyses des critères de jugement secondaires : Pour contrôler le taux global d'erreurs de type 1, le critère de jugement principal et les critères secondaires ont été testés selon la séquence hiérarchisée suivante :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Réponse ACR 20 à la semaine 24 2. Variation du score HAQ-DI à la semaine 24 3. Répondeurs ACR 50 à la semaine 24 4. Variation du score SF-36 PCS à la semaine 24 5. Réponse PASI 100 à la semaine 24 parmi les patients ayant une surface corporelle atteinte ≥ 3 % et un score IGA ≥ 2 (léger) à l'inclusion. <p>Un critère donné ne pouvait être testé que si l'hypothèse nulle était rejetée pour les précédents.</p> <p>Autres analyses : Jusqu'au 20 décembre 2019, 20 patients (8 dans le groupe placebo et 12 dans le groupe guselkumab) ont été considéré en « arrêt précoce » (EE) à tort à la semaine 16 et ont été imputés en non-répondeurs dans l'analyse principale. Deux analyses supplémentaires ont été ajoutées de façon prospective au plan d'analyse afin d'évaluer l'impact de cette erreur sur les résultats :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ <u>Analyse supplémentaire 2</u> : Dans cette analyse l'erreur due aux EE a été corrigée en ignorant le critère EE « échec au traitement » à S16 pour les 20 patients. En conséquence, les 8 patients EE du groupe placebo ont été considérés comme non-répondeurs (puisque'ils étaient traités avec guselkumab dans la voie EE), tandis que les 12 patients sous guselkumab ont été inclus dans l'analyse « comme observés » (puisque'ils recevaient le même traitement que s'ils n'avaient pas été des patients EE). ▪ <u>Analyse supplémentaire 2a</u> : cette analyse a corrigé l'erreur EE par le remplacement des données affectées à l'aide de la méthode des imputations multiples (Multiple imputations – MI). Les données de ces 20 patients des semaines 16 à 24 ont été considérées comme manquantes et imputées selon la méthode MI.

Résultats :

Effectifs

Au total, 285 patients ont été randomisés dont 189 dans le groupe guselkumab et 96 dans le groupe placebo.

Parmi ces patients, 5 (2 [2,1 %] dans le groupe placebo et 3 [1,6 %] dans le groupe guselkumab) avaient interrompu leur participation à l'étude à la semaine 24.

Dans le groupe placebo, 1 patient a retiré son consentement et 1 patient a arrêté l'étude pour une « autre raison ». Dans le groupe guselkumab, 2 patients ont retiré leur consentement et 1 a été perdu de vue.

Avant la visite de la semaine 24, respectivement 10 (10,4 %) et 15 (7,9 %) avaient arrêté le placebo et le guselkumab :

- les raisons d'arrêt du placebo ont été des événements indésirables (3,1 %, n = 3), l'instauration d'un médicament interdit, manque/perte d'efficacité et « autre raison » (chacun, 2,1 %, n = 2). Un (1,0 %) patient a également retiré son consentement.
- les raisons d'arrêt du guselkumab ont été le retrait du consentement (2,6 %, n = 5), le manque d'efficacité et des événements indésirables (chacun, 2,1 %, n = 4). Un patient (0,5 %) a débuté un médicament interdit et un patient (0,5 %) a été perdu de vue.

Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Les patients inclus étaient âgés de 49 ans en moyenne et la répartition hommes/femmes était équilibrée (48,4 % et 51,6 % respectivement).

Les sous-types de rhumatisme psoriasique les plus fréquents étaient les suivants :

- arthrite polyarticulaire sans nodules rhumatoïdes : 41,7 % dans le groupe placebo et 39,4 % dans le groupe guselkumab ;
- arthrite périphérique asymétrique : 37,5 % dans le groupe placebo et 35,1 % dans le groupe guselkumab

A l'inclusion, les patients des groupes placebo et guselkumab avaient été diagnostiqués d'un rhumatisme psoriasique depuis en moyenne 8,7 ans et 8,3 ans, respectivement.

Le score DAS 28 moyen à l'inclusion était de 4,57 dans le groupe placebo et de 4,90 dans le groupe guselkumab traduisant une activité modérée de la maladie.

La sévérité de la maladie selon les critères de l'ACR sont présentés dans le tableau 5.

Tableau 5 : Sévérité de la maladie selon les critères de l'ACR à l'inclusion – COSMOS

ITT1	Placebo (N = 96)	Guselkumab 100 mg Q8W (N = 189)	Total (N = 285)
Nb articulations gonflées (0-66)			
Moyenne (ET)	9,0 (5,69)	10,2 (6,75)	9,8 (6,43)
Médiane	8,0	8,0	8,0
Nb articulations douloureuses (0-68)			
Moyenne (ET)	18,2 (10,68)	21,0 (13,21)	20,1 (12,47)
Médiane	16,0	18,0	17,0
Evaluation de la douleur par le patient (EVA, 0-10 cm)			
Moyenne (ET)	6,03 (1,813)	6,46 (1,873)	6,32 (1,861)
Médiane	6,10	6,60	6,50
Evaluation globale de l'activité de la maladie par le patient (EVA, 0-10 cm)			
Moyenne (ET)	6,22 (1,739)	6,52 (1,749)	6,42 (1,748)
Médiane	6,30	6,70	6,60
Evaluation globale l'activité de la maladie par le médecin (EVA, 0-10 cm)			
Moyenne (ET)	6,42 (1,743)	6,87 (1,511)	6,72 (1,604)
Médiane	6,55	7,00	6,90
Score HAQ-DI (0-3)			
Moyenne (ET)	1,2227 (0,59747)	1,3305 (0,60157)	1,2940 (0,60131)
Médiane	1,2500	1,3750	1,2500
Taux de CRP (mg/dl)			
Moyenne (ET)	1,154 (2,5358)	1,225 (1,9583)	1,201 (2,1665)
Médiane	0,366	0,498	0,415

Un psoriasis en plaques était également observé chez 63,5 % des patients du groupe placebo et chez 63,4 % des patients du groupe guselkumab.

La surface corporelle atteinte était ≥ 3 % pour :

- 65,6 % des patients du groupe placebo (dont 27,1 % avec une surface ≥ 3 % et < 10 %, 14,6 % avec une surface ≥ 10 % et < 20 % et 24,0 % avec une surface ≥ 20 %) et
- 77,8 % des patients du groupe guselkumab (dont 29,1 % avec une surface ≥ 3 % et < 10 %, 16,9 % avec une surface ≥ 10 % et < 20 % et 31,7 % avec une surface ≥ 20 %)

Le score IGA pour psoriasis était ≥ 2 pour 69,8 % des patients du groupe placebo et 78,8 % des patients du groupe guselkumab et ≥ 3 pour 38,5 % des patients du groupe placebo et 41,7 % des patients du groupe guselkumab.

Antécédents de traitement :

- 94,0 % des patients avaient eu au moins un traitement antérieur par csDMARD, immunosuppresseurs ou aprémilast, parmi lesquels 57,9 % avait reçu 1 traitement, 25,3 % ont reçu 2 traitements et 10,9 % ont reçu ≥ 3 traitements ;
- 94,0 % des patients avaient eu au moins un traitement antérieur par csDMARD, parmi lesquels 60,4 % avaient reçu 1 traitement, 24,6 % 2 traitements et 9,1 % ≥ 3 traitements ;
- parmi les csDMARD, le méthotrexate était le plus fréquemment utilisé (90,9 % des patients) puis le léflunomide (21,4 %) et la sulfasalazine (16,5 %) ;
- **la totalité des patients (100 %) avait eu au moins un traitement antérieur par anti-TNF, 88,4 % des patients avaient reçu un anti-TNF et 11,6 % en avaient reçu deux ;**
- **84 % des patients avaient arrêté le traitement anti-TNF en raison d'une efficacité insuffisante et 16 % en raison d'une intolérance ;**
- les immunosuppresseurs avaient été peu utilisés avant l'inclusion, uniquement la ciclosporine chez 4,2 % des patients ;
- seuls 2,1 % des patients avaient eu un traitement antérieur par aprémilast.

Les données fournies ne permettent pas de connaître le pourcentage de patients qui étaient en échec des DMARD non biologiques, notamment du méthotrexate, néanmoins, 58,0 % des patients du groupe guselkumab et 61,4 % des patients du groupe placebo ont poursuivi leur traitement par méthotrexate pendant l'étude.

► **Critère de jugement principal (ITT) : réponse ACR 20 à S24**

A S24, le pourcentage de répondeurs ACR 20 a été plus important dans le groupe guselkumab 100 mg Q8W (44,4 %) que dans le groupe placebo (19,8 %) au risque d'erreur alpha 5 % ($p < 0,001$).

Analyse supplémentaire 2 (corrigeant l'erreur due aux EE en ignorant le critère EE « échec au traitement ») :

Cette analyse a montré que 7 patients sur les 12 patients EE du groupe guselkumab étaient répondeurs ACR 20 à S24. Par conséquent, en considérant ces 7 patients comme étant répondeurs, le pourcentage de répondeurs ACR 20 à S24 a été inchangé dans le groupe placebo et de 48,1 % dans le groupe guselkumab.

► **Critères de jugement secondaires hiérarchisés**

L'analyse des critères de jugement secondaires hiérarchisés à la semaine 24 a montré la supériorité du guselkumab 100 mg Q8W sur les 4 critères de la séquence hiérarchique, comportant 2 critères d'évaluation de l'efficacité sur le rhumatisme psoriasiques (variation du score HAQ-DI et réponse ACR 50), un critère de qualité de vie (SF-36 composante physique) et un critère d'évaluation de l'efficacité sur le psoriasis chez les patients qui avaient une surface corporelle atteinte par le psoriasis ≥ 3 % et un score IGA ≥ 2 (léger) à l'inclusion (voir Tableau 6).

Tableau 6 : Résultats sur les critères de jugement secondaires hiérarchisés (ITT)

Critères de jugement secondaires hiérarchisés	Placebo	Guselkumab 100 mg Q8W
Variation du score HAQ-DI (0 à 3) à S24 par rapport à l'inclusion		
N	96	189
Score à l'inclusion (ET)	1,2227 (0,59747)	1,3305 (0,60157)
Variation moyenne (ET)	-0,052 (0,3553)	-0,249 (0,5218)
p ajusté	-	0,003
Réponse ACR 50 à S24		
N	96	189
n (%)	5 (5,2)	37 (19,6)
p ajusté	-	0,001
Variation du score SF-36 PCS (0 à 100) à S24 par rapport à l'inclusion		
N	126	127
Score à l'inclusion (ET)	33,93 (7,737)	33,0 (6,99)
Variation moyenne (ET)	2,175 (0,5962)	6,213 (0,6800)
p ajusté	-	< 0,001
Réponse PASI 100 à S24 chez les patients ayant une surface corporelle atteinte ≥ 3 % et un score IGA ≥ 2 (léger) à l'inclusion		
N	53	133
n (%)	2 (3,8)	41 (30,8)
p ajusté	-	< 0,001

7.1.4 Méta-analyse de comparaison indirecte en réseau

► Objectif

Cette analyse de comparaison indirecte en réseau avait pour objectif de comparer le guselkumab aux autres DMARD dans le rhumatisme psoriasique.

► Méthode

Une revue systématique de la littérature (jusqu'en juillet 2020) a été réalisée à partir de plusieurs bases de données (notamment EMBASE et MEDLINE® (Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE® Daily et Ovid MEDLINE®) et Cochrane Central sur la plateforme OVID). Des recherches dans la littérature grise de ClinicalTrials.gov ont également été effectuées, parallèlement aux recherches dans les bases de données.

Les études incluses devaient être de phase II, II/III et III, comparatives, randomisées, d'une durée ≥ 12 semaines et ayant évalué le guselkumab et d'autres médicaments biologiques ou thérapies ciblées utilisées dans le traitement du rhumatisme psoriasique de l'adulte.

Les médicaments concernés étaient les anti-TNF, les anti-interleukines (anti-IL-12/23, anti-IL-23, anti-IL-17), les anti PDE-4, un anti-JAK (tofacitinib), un agent CTLA-4 (abatacept) et les DMARD non biologiques.

L'analyse a porté sur des populations de patients naïfs ou non de traitements biologiques.

Les critères de jugement de l'efficacité évalués pour l'analyse principale étaient les scores ACR, PsARC²¹, PASI et HAQ-DI.

²¹ **PsARC (« Modified Psoriasis Arthritis Responder Criteria »)** : définit un répondeur obtenant une amélioration d'au moins 2 des critères suivants, incluant au moins 1 des critères portant sur les articulations et avec aucune détérioration des autres critères :

- ≥ 30 % de diminution du nombre des articulations gonflées (66 articulations)
- ≥ 30 % de diminution du nombre des articulations douloureuses (68 articulations)
- ≥ 20 % d'amélioration de l'appréciation globale du patient sur la maladie (arthrite) sur une échelle visuelle analogique (EVA)
- ≥ 20 % d'amélioration de l'appréciation globale du médecin sur la maladie sur une EVA.

Les différentes méta-analyses ont été effectuées selon une méthode bayésienne utilisant des modèles à effets aléatoires ou à effets fixes ont été réalisées dans toutes les analyses. Le traitement de référence choisi pour toutes les analyses était le placebo, étant donné sa présence comme comparateur dans toutes les études et les résultats évalués. Les résultats expriment, pour chacun des critères étudiés, la probabilité que la réponse d'un médicament soit supérieure à celle des autres comparateurs.

Deux analyses distinctes ont été effectuées pour les populations bio-prétraitées sur la base des données utilisées dans l'essai COSMOS :

- les données utilisant les données de l'analyse primaire (appelée "analyse primaire"), et
- les données amendées par l'analyse corrigeant l'erreur d'arrêt précoce (« Early escape ») en ignorant le critère d'échec du traitement par arrêt précoce.

► Résultats

Après sélection des études, 28 ont été retenues pour la méta-analyse de comparaison indirecte.

Les critères d'éligibilité des études étaient similaires dans l'ensemble des études. La population incluse étaient les adultes (âge ≥ 18 ans) ayant un diagnostic de rhumatisme psoriasique actif. Les définitions du rhumatisme psoriasique actif variaient selon les études, mais les patients inclus avaient généralement au moins trois articulations gonflées et trois articulations sensibles. La présence de psoriasis était un autre critère d'inclusion commun, que la plupart des études ont confirmé par un ou plusieurs des critères suivants : une surface corporelle d'au moins 3 % affectée par le psoriasis en plaques, une ou plusieurs lésions cutanées psoriasiques actives (d'au moins deux centimètres de diamètre) ou des antécédents de psoriasis. L'activité de la maladie a également été mesurée par une CRP élevée, avec des concentrations allant de $> 0,2$ à $> 0,6$ mg/dl dans les différentes études. De nombreuses études ont stipulé que les patients répondaient aux critères de classification de l'arthrite psoriasique (CASPAR).

La durée de l'évaluation du critère de jugement principal variait d'une étude à l'autre :

- semaine 12 pour l'adalimumab, le certolizumab pegol et le tofacitinib,
- semaine 14 pour le golimumab et l'infliximab,
- semaine 16 pour l'aprémilast,
- semaine 24 pour abatacept, etanercept, guselkumab, ixekizumab et ustekinumab, et
- semaine 16 ou 24 pour le sécukinumab

Le critère de jugement principal pour 24 études était la réponse ACR 20. Deux études avaient des co-critères de jugement principaux de l'ACR 20 et une modification du score HAQ-DI, une étude avait des co-critères de jugement principaux de l'ACR 20 et une modification du score vdH-S modifié, et une étude avait des critères co-primaires de ACR 50 et PASI 100. Toutes les études ont rapporté des données pour l'ACR 20 et l'ACR 50. Deux études n'ont pas rapporté le score HAQ-DI. Des événements indésirables, des EIG et PASI 75 ont été signalés dans la plupart des études. Cependant, plusieurs des résultats (par exemple, PASI 50) ont été rapportés par seulement environ la moitié des études.

Les médicaments évalués dans ces études ont été :

- Anti-TNF : adalimumab, etanercept, certolizumab pegol, golimumab et infliximab
- IL-12/23 : ustekinumab
- IL-23 : guselkumab
- IL-17 : secukinumab, ixekizumab
- Anti-JAK : tofacitinib
- PDE-4 : aprémilast
- CTLA-4 : abatacept

Plusieurs posologies d'un même médicament pouvaient être évaluées.

Résultats sur la réponse ACR (méta-analyse comportant le plus de traitements évalués) :

Chez les patients naïfs de traitements biologiques (8713 patients, 25 études ayant évalué 20 traitements) :

Toutes les études ont évalué la réponse ACR 20, 21 études ont évalué la réponse ACR 50 et 18 études ont évalué la réponse ACR 70.

La probabilité que le guselkumab soit supérieur est de 70 % ou plus *versus* ustekinumab, tofacitinib, aprémilast et abatacept et inférieure à 30 % *versus* golimumab, infliximab, secukinumab et ixekizumab 80 mg Q2W.

La probabilité est comprise entre 30 et 70 % *versus* adalimumab, etanercept, certolizumab, secukinumab, ixekizumab 80 mg Q4W et 80 mg Q2W/Q4W.

Chez les patients avec antécédent de traitements biologiques (2376, 14 études ayant évalué 14 traitements) :

Toutes les études ont évalué la réponse ACR 20, 11 études ont évalué la réponse ACR 50 et 9 ont évalué la réponse ACR 70.

La probabilité que le guselkumab Q4W soit supérieur est de 70 % ou plus *versus* ustekinumab, secukinumab 150 mg, tofacitinib, aprémilast, abatacept et de 16 % *versus* certolizumab.

La probabilité est de l'ordre de 40-60 % *versus* secukinumab 300 mg et ixekizumab.

Les probabilités sont globalement plus faibles avec le guselkumab Q4W qu'avec le guselkumab Q8W.

Les résultats ont été similaires dans l'analyse tenant compte des erreurs sur les patients considérés en arrêt précoce.

Néanmoins, compte tenu des limites méthodologiques inhérentes à ce type d'étude, de la multiplicité des critères d'évaluation et de l'absence de résultats permettant d'apprécier la quantité d'effet du guselkumab par rapport à ses comparateurs, alors que des comparaisons directes étaient réalisables, les résultats ne permettent pas de conclure à la démonstration d'une différence ou à l'absence de différence en termes d'efficacité par rapport aux autres bDMARD et tsDMARD.

07.2 Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans les études de phase III randomisées en double aveugle DISCOVER 1 et 2 et COSMOS dans des analyses hiérarchisées à l'aide du questionnaire SF-36 pour la composante physique (PCS) ou la composante émotionnelle (MCS) et à l'aide du score d'invalidité fonctionnelle HAQ-DI.

Dans l'étude DISCOVER 2 (patients naïfs d'anti-TNF) :

▪ Score SF-36 :

Le guselkumab 100 mg Q4W a été supérieur au placebo sur la variation moyenne des scores SF-36 PCS et SF-36 MCS à la semaine 24 par rapport à l'inclusion ($p = 0,006$ pour les deux critères) (voir Tableau 2).

Selon la séquence d'analyse des tests prédéfinie, la comparaison entre le guselkumab 100 mg Q8W et le placebo n'a pu être effectuée pour le schéma d'administration Q8W pour aucun de ces deux composants du score SF-36.

▪ Score HAQ-DI :

Le guselkumab 100 mg Q4W et Q8W a été supérieur au placebo sur la variation du score HAQ-DI à la semaine 24 par rapport à l'inclusion ($p < 0,001$) (voir Tableau 2).

Dans l'étude DISCOVER 1 (patients avec antécédent ou non d'anti-TNF) :

▪ Score SF-36 :

Le guselkumab 100 mg Q4W et Q8W a été supérieur au placebo sur la variation moyenne du score SF-36 PCS à la semaine 24 par rapport à l'inclusion ($p < 0,001$ pour les deux schéma posologiques) (voir Tableau 4).

▪ Score HAQ-DI :

Le guselkumab 100 mg Q4W et Q8W a été supérieur au placebo sur la variation du score HAQ-DI à la semaine 24 par rapport à l'inclusion ($p < 0,001$) (voir Tableau 4).

Dans l'étude COSMOS (patients en échec des anti-TNF) :

▪ Score SF-36 :

Le guselkumab 100 mg Q8W a été supérieur au placebo sur la variation moyenne du score SF-36 PCS à la semaine 24 par rapport à l'inclusion ($p < 0,001$) (voir Tableau 6). Dans cette étude, le schéma posologique.

▪ Score HAQ-DI :

Le guselkumab 100 mg Q8W a été supérieur au placebo sur la variation moyenne du score HAQ-DI à la semaine 24 par rapport à l'inclusion ($p = 0,03$) (voir Tableau 6).

Dans cette étude, le schéma Q4W n'a pas été évalué.

Les autres analyses portant sur les autres critères de jugement ayant évalué la qualité de vie, notamment les pourcentages de patients ayant eu une amélioration cliniquement pertinente du score SF-36 PCS et MCS et du score FACIT-Fatigue à la semaine 24 par rapport à l'inclusion ne sont pas présentés dans la mesure où il s'agit de critères de jugement exploratoires sans prise en compte de la multiplicité de tests.

07.3 Tolérance

7.3.1 Données issues des études cliniques

7.3.1.1 Etudes DISCOVER 1 (naïfs d'anti-TNF) et DISCOVER 2 (avec antécédent ou non d'anti-TNF)

Les résultats de tolérance à la semaine 24 et à la date de clôture des données (1^{er} mai 2019) des deux études DISCOVER 1 et 2 ont été regroupés.

Au 1^{er} mai 2019, un total de 1 100 patients avaient été exposés au guselkumab, dont 978 (88,9 %) traités pendant au moins 6 mois (364 patients par guselkumab 100 mg Q8W et 614 patients par guselkumab 100 mg Q4W), et 518 (47,1%) traités pendant au moins 1 an (253 patients par guselkumab 100 mg Q8W, 235 patients par guselkumab 100 mg Q4W, et 30 patients qui sont passés du groupe placebo au groupe guselkumab Q4W).

► Tolérance jusqu'à la semaine 24 (phase comparative versus placebo)

Cette analyse a porté sur 375 patients dans le groupe guselkumab 100 mg Q8W, 373 dans le groupe guselkumab 100 mg Q4W et 372 patients dans le groupe placebo.

Le pourcentage de patients ayant eu au moins un événement indésirable (EI) a été similaire dans les trois groupes de traitement : 48,5 % et 48,8 % dans les groupes guselkumab Q8W et Q4W et 47,3 % dans le groupe placebo.

Les infections ont été l'EI le plus fréquemment rapporté dans les trois groupes : 19,5 % et 21,4 % dans les groupes guselkumab Q8W et Q4W et 20,7 % dans le groupe placebo. Une infection grave a été rapportée chez 3 patients des groupes placebo (psoriasis pustuleux, pneumonie bactérienne, pneumonie et IVRS chez 1 patient ; infection d'un abcès chez 1 patient et fistule post-opératoire chez 1 patient) et guselkumab Q4W (hépatite B aiguë, oophorite et pneumonie grippale) et chez 1 patient (0,5 %) du groupe guselkumab Q8W (pyrexie). Aucun cas d'infection opportuniste n'a été observé.

Une rhinopharyngite a été rapportée chez 6,9 % des patients du groupe guselkumab Q8W, 5,1 % des patients du groupe guselkumab Q4W et 4,6 % des patients du groupe placebo.

Une infection des voies respiratoires supérieures a été rapportée chez 3,5 % des patients du groupe guselkumab Q8W, 6,2 % des patients dans le groupe guselkumab Q4W et 4,6 % des patients du groupe placebo.

Les autres EI fréquemment rapportés chez les patients traités par guselkumab ont été une augmentation des transaminases :

- augmentation de l'ALAT chez 6,1 % des patients du groupe guselkumab Q8W, 7,5 % des patients du groupe guselkumab Q4W et 3,8 % des patients du groupe placebo.

- augmentation de l'ASAT chez 6,1 % des patients du groupe guselkumab Q8W, 3,8 % des patients du groupe guselkumab Q4W et 2,4 % des patients du groupe placebo.
- Il a également été noté la présence d'enthésopathie chez 3,2 % des patients sous guselkumab *versus* 3,5 % dans le groupe placebo et la survenue de céphalée chez 2,0 % des patients sous guselkumab *versus* 0,8 % dans le groupe placebo.

Dans le groupe placebo, d'autres EI ont été fréquents par rapport aux groupes guselkumab avec 3,2 % de dactylites *versus* 1,9 % dans le groupe guselkumab combiné, 3,0 % de rhumatisme psoriasique *versus* 0,5 % sous guselkumab et 3,2 % de lymphopénie *versus* 0,1 % sous guselkumab.

Le nombre de patients ayant eu des EI graves a été de 7 (1,9 %), 8 (2,1 %) et 12 (3,2 %) patients dans les groupes guselkumab 100 mg Q8W, guselkumab 100 mg Q4W et placebo, respectivement. Un décès a été rapporté chez un patient du groupe placebo qui n'avait pas reçu de guselkumab.

EI d'intérêt particulier :

- **Réactions au site d'injection** : 5 (1,3 %) et 4 (1,1 %) patients dans les groupes guselkumab 100 mg Q8W et Q4W *versus* 1 (0,3 %) patient dans le groupe placebo.
- **Tumeurs malignes** : 2 (0,5 %) patients du groupe guselkumab 100 mg Q8W (myélome à plasmocytes [rapporté 15 jours après la première administration du traitement] et mélanome malin in situ [rapporté 41 jours après le traitement]) et 1 patient du groupe placebo (carcinome rénal à cellules claires). Aucun cas de cancer cutané de type non-mélanome (CCNM) n'a été signalé jusqu'à la semaine 24.
- **EI cardiovasculaires majeurs** : un AVC ischémique non fatal chez un patient du groupe guselkumab 100 mg Q4W et une insuffisance cardiaque fatale chez un patient du groupe placebo.
- **Idées et comportements suicidaires** : 4 patients ont déclaré des idées suicidaires de niveau 1 (eC-SSRS : « electronic Columbia-Suicide Severity Rating Scale ») rapportant un "désir de mourir" jusqu'à la semaine 24 : 1 patient dans chaque groupes guselkumab 100 mg Q8W et Q4W et 2 patients dans le groupe placebo.

► **Tolérance au 1^{er} mai 2019 (environ 1 an de traitement)**

Les résultats de tolérance présentés ci-après concernent les patients traités par guselkumab depuis le début de l'étude, soit 375 patients dans le groupe guselkumab 100 mg Q8W et 373 patients dans le groupe guselkumab 100 mg Q4W. Les résultats de tolérance observés à ce terme ont été similaires à ceux observés à la semaine 24 dans les groupes guselkumab ;

Le pourcentage de patients ayant eu au moins un événement indésirable (EI) a été similaire dans les deux groupes guselkumab 100 mg Q8W (64,8 %) et Q4W (64,1 %).

Les infections ont été l'EI le plus fréquemment rapporté : 33,9 % dans le groupe guselkumab Q8W et 31,1 % dans le groupe guselkumab Q4W.

Une infection grave a été rapportée chez 5 patients du groupe guselkumab Q8W et chez 4 patients du groupe guselkumab Q4W. Aucun cas d'infection opportuniste n'a été observé.

Le nombre de patients ayant eu des EI graves a été de 20 (5,3 %) dans le groupe guselkumab 100 mg Q8W et 18 (4,8 %) patients dans le guselkumab 100 mg Q4W.

Un décès a été rapporté chez un patient du groupe placebo qui n'avait pas reçu de guselkumab.

EI d'intérêt particulier :

- **Réactions au site d'injection** : 8 patients (2,1 %) dans le groupe guselkumab 100 mg Q8W et 11 (2,9 %) patients dans le groupe guselkumab 100 mg Q4W.
- **Tumeurs malignes** : un carcinome épidermoïde in situ et un mélanome malin in situ ont été rapportés chez un patient de 65 ans du groupe placebo → guselkumab 100 mg Q4W qui avait

un antécédent de kératoses actiniques et de carcinome épidermoïde in situ 3 mois avant son inclusion ainsi qu'un antécédent maternel de 2 lésions de mélanome malin.

- **EI cardiovasculaires majeurs** : aucun nouveau cas n'est survenu entre la semaine 24 et la date de clôture du 1^{er} mai 2019.
- **Idées et comportements suicidaires** : 4 autres patients ont déclaré des idées suicidaires de niveau 1 (eC-SSRS), à savoir "désir de mourir", jusqu'à la date de clôture : 2 patients dans le groupe guselkumab 100 mg Q8W, 1 patient dans le groupe guselkumab 100 mg Q4W, et 1 patient dans le groupe placebo → guselkumab 100 mg Q4W. Il n'y a pas eu de scores anormaux à l'eC-SSRS pour les cas de comportement suicidaire ou de comportement d'automutilation sans intention suicidaire. Deux des six cas de scores eC-SSRS anormaux chez les patients traités au guselkumab ont également été signalés comme des événements indésirables. Des antécédents d'idées suicidaires ont été signalés avant l'inclusion chez 2 des 6 patients traités par guselkumab. Des antécédents de dépression ou d'autres facteurs favorisants de type social ou économique (par exemple, perte d'emploi) ont été notés chez 4 des 6 patients traités au guselkumab.

7.3.1.2 Etude COSMOS (patients ayant une réponse inadéquate ou une intolérance aux anti-TNF)

Dans cette étude, 45 patients du groupe placebo (n = 96) en « échec précoce » ont été traités par guselkumab à partir de la semaine 16.

Les résultats présentés ci-après correspondent à ceux des patients du groupe guselkumab 100 mg Q8W (patients randomisés à l'inclusion, n = 189) et ceux des patients du groupe placebo ayant eu un EI avant la semaine 16 (n = 45).

Le pourcentage de patients ayant eu au moins un EI au cours des 24 premières semaines de l'étude a été de 42,3 % dans le groupe guselkumab 100 mg Q8W et de 47,9 % dans le groupe placebo. Les EI ont été considérés comme grave pour 3,7 % des patients du groupe guselkumab 100 mg Q8W (parmi lesquels des EI d'intérêt : 2 cas de troubles psychiatriques, 1 cas de pneumonie, 1 cas d'augmentation d'ALAT et 1 cas de cancer de la prostate) et 3,1 % des patients du groupe placebo.

Sur les 2 cas de troubles psychiatriques graves, un cas de dépression a été considéré par l'investigateur comme lié au guselkumab. Ce patient avait un antécédent de dépression et une dépression concomitante et avait reçu du guselkumab à S0 et S4.

Le patient ayant développé une pneumonie avait des antécédents de BPCO et de maladie cardiaque chronique.

Dans le cas de cancer de la prostate, compte tenu des antécédents de prostatite chronique (> 4 ans) du patient et l'intervalle relativement court entre le début du traitement par guselkumab (environ 3 doses sur 2 mois de traitement) et le diagnostic de cancer confirmé, la causalité du cancer de la prostate a été évaluée par l'investigateur comme non liée au guselkumab. Le traitement a été arrêté. Le patient chez lequel une augmentation du taux d'ALAT a été observé, classée comme EI grave, avait des taux d'enzymes hépatiques élevés dès l'inclusion compatibles avec une hépatite auto-immune. L'investigateur n'a pas considéré cet EI comme lié au traitement.

Les infections ont été les EI les plus fréquemment rapportés dans les deux groupes : 17,1 % dans le groupe guselkumab 100 mg Q8W et 17,7 % dans le groupe placebo. Aucune infection opportuniste n'a été rapportée au cours de l'étude.

Aucun décès n'a été rapporté dans l'étude.

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

Dans le PGR de TREMFYA (guselkumab) V6.1 du 21/10/2020), les risques importants identifiés et potentiels de même que les informations manquantes sont les suivants :

Risques importants identifiés	Aucun
Risques importants potentiels	Infections graves Tumeurs malignes Maladie sérique Événements cardiovasculaires majeurs (MACE)
Informations manquantes	Exposition pendant la grossesse Utilisation chez les patients ≥ 65 ans Tolérance à long terme du guselkumab

7.3.4 Données issues des PSUR

Le laboratoire a fourni les 3 derniers PSUR²² de TREMFYA (guselkumab) couvrant la période du 13/01/2019 au 11/02/2021.

PSUR n°4 (13/01/2019 au 12/07/2019) :

Au cours de cette période, deux signaux, myalgie/douleurs musculosquelettiques et asthme/exacerbation de l'asthme, ont été clôturés en tant que signaux non confirmés. Le PRAC²³ n'a pas souhaité la clôture du signal de myalgie/douleurs musculosquelettiques en raison de données insuffisantes. Le laboratoire s'engage à surveiller les myalgies et les douleurs musculosquelettiques via les activités de pharmacovigilance de routine.

Trois nouveaux effets indésirables ont été identifiés dans les études dans le rhumatisme psoriasique après la clôture des données : « **infection des voies respiratoires (y compris bronchite)** », « **diminution du nombre neutrophiles** » et « **augmentation des transaminases** ». Le document de référence laboratoire sur le médicament (« Core Company Data Sheet ») va être mis à jour.

PSUR n°5 (13/07/2019 au 12/01/2020) :

Au cours de cette période, 2 nouveaux effets indésirables, « **anaphylaxie** » et « **réaction au site d'injection** », ont été identifiés à partir de cas post-marketing et 4 nouveaux effets indésirables, « **infection des voies respiratoires** », « **bronchite** », « **diminution du nombre de neutrophiles** » et « **augmentation des transaminases** », ont été identifiés au cours des études cliniques sur le rhumatisme psoriasique. Le document de référence sur le médicament a été mis à jour. Concernant le Plan de Gestion des Risques le risque potentiel important « Anaphylaxie et maladie sérique » a été actualisé en « Maladie sérique », l'anaphylaxie étant considérée comme un effet indésirable.

PSUR n°6 (13/01/2020 au 12/07/2020) :

Ce PSUR est en cours d'évaluation par la PRAC.

Aucun nouvel effet indésirable n'a été identifié sur la période de ce PSUR.

Aucun nouveau signal de tolérance n'a été confirmé.

7.3.5 Données issues du RCP

Le RCP précise que les infections sont l'effet indésirable le plus fréquent (≥ 1/10), viennent ensuite, l'augmentation des transaminases (ALAT et ASAT), la céphalée, la diarrhée, une arthralgie et les réactions au site d'injection (≥ 1/100, < 1/10).

Dans la description de certains effets indésirables, il est fait mention :

²² PSUR : « Periodic Safety Update Report »

²³ PRAC : « Pharmacovigilance Risk Assessment Committee »

- de l'augmentation des transaminases, dans deux études de phase III dans le rhumatisme psoriasique, plus fréquente avec le guselkumab comparativement au placebo (8,6 % dans le groupe guselkumab Q4W et 8,3 % dans le groupe guselkumab Q8W *versus* 4,6 % dans le groupe placebo) ; la plupart des augmentations des transaminases étaient ≤ 3 x la limite supérieure de la normale (LSN) et les augmentations des transaminases situées entre > 3 et ≤ 5 x LSN et > 5 x LSN étaient peu fréquentes, survenant plus souvent dans le groupe guselkumab Q4W que dans le groupe guselkumab Q8W ;
- d'une diminution de nombre de neutrophiles, dans deux études de phase III sur le rhumatisme psoriasique, plus fréquente avec le guselkumab comparativement avec le placebo (0,9 % avec le guselkumab *versus* 0 % avec le placebo), cette diminution étant légère, transitoire, non associée à une infection et n'ayant pas entraîné d'arrêt du traitement ;
- de la survenue de gastro-entérites (non graves), dans deux études de phase III sur le psoriasis, plus fréquente avec le guselkumab (1,1 %) qu'avec le placebo (0,7 %), jusqu'à 4,9% dans le groupe guselkumab à la semaine 156 ;
- du risque de développement d'anticorps anti-médicaments dans les études sur le psoriasis en plaques, sans être associés à une réduction de l'efficacité ou la survenue de réactions au site d'injection, et dans les études sur le rhumatisme psoriasique, pour lesquelles le faible nombre de patients concernés ne permet pas de tirer de conclusions sur l'impact de l'immunogénicité sur la pharmacocinétique, l'efficacité ou la sécurité du guselkumab chez les patients atteints de rhumatisme psoriasique.

07.4 Résumé & discussion

► Efficacité

La demande d'inscription de TREMFYA (guselkumab) dans l'extension d'indication au rhumatisme psoriasique repose sur 3 études cliniques de phase III, randomisées, en double aveugle, multicentriques *versus* placebo. Ces études ont été réalisées dans 3 types de populations d'adultes atteints de rhumatisme psoriasique, répondant aux critères de la classification CASPAR, qui différaient par leurs antécédents de traitement :

- patients ayant eu une réponse inadéquate aux traitements conventionnels (comprenant csDMARD, aprémilast ou AINS) et **naïfs de traitement biologiques** (étude DISCOVER 2, n = 741, randomisation 1 :1 :1) ;
- patients ayant eu une réponse inadéquate aux traitements conventionnels (comprenant csDMARD, aprémilast ou AINS) et **ayant reçu ou non un traitement par anti-TNF** - jusqu'à 2 anti-TNF, population limitée à 30 % de l'effectif (étude DISCOVER 1, n = 382, randomisation 1 :1 :1) ;
- patients, ayant eu une **réponse inadéquate ou une intolérance aux anti-TNF** (étude COSMOS, n = 285, randomisation 2 :1).

Dans les études DISCOVER 1 et 2, le guselkumab a été utilisé à la dose de 100 mg selon deux schémas d'administration, toutes les 4 semaines (Q4W) ou toutes les 8 semaines (Q8W) après un traitement d'attaque à la semaine 0 puis à la semaine 4. Dans l'étude COSMOS, seul le schéma Q8W a été évalué. Ces deux posologies sont validées par l'AMM, le schéma Q4W étant réservé aux patients ayant un risque élevé de lésion articulaire selon l'avis clinique du médecin.

Dans les trois études, les patients étaient autorisés à poursuivre leur traitement par DMARD non biologique (méthotrexate, sulfasalazine, hydroxychloroquine ou leflunomide, corticoïdes à faible dose ou AINS/autre analgésiques) uniquement s'il était utilisé à dose stable depuis au moins 4 semaines avant l'inclusion et pendant l'étude.

Dans les trois études, le critère de jugement principal était le pourcentage de répondeurs ACR 20 à la semaine 24. Le protocole de ces études prévoyait également l'analyse d'un certain nombre de critères de jugements secondaires (variable en fonction des études), analysés selon une séquence hiérarchique afin de prendre en compte la multiplicité des tests.

Dans l'étude COSMOS, les patients des groupes guselkumab et placebo ayant une amélioration < 5 % du nombre d'articulations douloureuses et gonflées à la semaine 16 par rapport à l'inclusion satisfaisaient au critère d'arrêt précoce et n'étaient pas inclus dans la population d'analyse. Ces patients poursuivaient néanmoins l'étude avec un traitement par guselkumab (administration à S16, S20 puis toutes les 8 semaines). Une analyse supplémentaire a été réalisée intégrant 7 de ces patients sur les 12 patients du groupe guselkumab considérés en « arrêt précoce » par erreur car répondeurs ACR 20 à la semaine 24.

Dans les études DISCOVER 1 et 2, environ 90 % des patients avaient un antécédent de traitement par csDMARD, immunosuppresseur et/ou AINS. A l'inclusion, 69 % des patients de l'étude DISCOVER 2 et 65 % des patients de l'étude DISCOVER 1 ont poursuivi leur traitement, très majoritairement le méthotrexate (60 % et 55 % des patients respectivement).

Dans l'étude COSMOS, 94 % des patients avaient un antécédent de traitement par csDMARD.

Par conséquent, très peu de patients devaient recevoir uniquement des AINS, soit des patients qui nécessitaient une 1^{ère} ligne de traitement.

Dans les 3 populations évaluées, le guselkumab 100 mg a été supérieur au placebo en termes de pourcentage de répondeurs ACR 20 à la semaine 24, quel que soit le schéma d'administration, chez :

- **patients naïfs de traitement biologiques** : 63,7 % (Q4W) et 64,1 % (Q8W) *versus* 32,9 % dans le groupe placebo (p ajusté < 0,001 pour les deux comparaisons) ;
- **patients ayant reçu ou non un traitement par anti-TNF** : 59,4 % (Q4W) et 52,0 % (Q8W) *versus* 22,2 % dans le groupe placebo (p ajusté < 0,001 pour les deux comparaisons) ;
- **patients ayant eu une réponse inadéquate ou une intolérance aux anti-TNF** : 44,4 % (Q8W) *versus* 19,8 % dans le groupe placebo (p < 0,001) ; Dans l'analyse supplémentaire, le pourcentage de répondeurs dans le groupe guselkumab était de 48,1 %.

Concernant les critères de jugement secondaires hiérarchisés, le guselkumab 100 mg Q4W a été supérieur au placebo sur l'ensemble des critères évalués dans les trois études, notamment :

- **patients naïfs de traitement biologiques** : réponse ACR 50 à S24 (20,8 % *versus* 9,3 % respectivement), réponse ACR 70 à S24 (20,3 % *versus* 5,6 %), variation du score DAS 28 à S24 (-1,61 *versus* -0,98 respectivement, p < 0,001), variation du score HAQ-DI à S24 (-0,41 *versus* -0,16, p < 0,001) et variation du score vdH-S à S24 (+0,28 *versus* +0,90, p = 0,006), patients ayant une résolution des enthésites (LEI) à S24 (43,5 % *versus* 30,3 %, p = 0,017) et patients ayant une résolution des dactylites à S24 (63,6 % *versus* 38,4 %, p < 0,001).
- **patients ayant reçu ou non un traitement par anti-TNF** : réponse ACR 20 à S16 (60,2 % *versus* 25,4 % respectivement, p < 0,001), réponse ACR 50 à S24 (35,9 % *versus* 8,7 % respectivement, p < 0,001), réponse ACR 50 à S16 (26,6 % *versus* 9,3 % respectivement, p = 0,006), réponse ACR 70 à S24 (13,1 % *versus* 4,1 %), variation du score DAS 28 (CRP) à S24 (-1,53 *versus* -0,72 respectivement, p < 0,001), variation du score HAQ-DI à S24 (-0,32 *versus* -0,08 respectivement, p < 0,001) ;

Une différence significative en faveur du guselkumab 100 mg Q8W par rapport au placebo a été mise en évidence sur 3 critères de jugement secondaires hiérarchisés sur 12 dans l'étude DISCOVER 2, sur 7 critères sur 8 dans l'étude DISCOVER 1 et sur les 4 critères secondaires hiérarchisés de l'étude COSMOS, notamment :

- **patients naïfs de traitement biologiques** : variation du score DAS 28 à S24 (-1,56 *versus* -0,98 respectivement, p < 0,001) et variation du score HAQ-DI à S24 (-0,39 *versus* -0,16 respectivement, p < 0,001) ;
- **patients ayant reçu ou non un traitement par anti-TNF** : réponse ACR 20 à S16 (52,0 % *versus* 25,4 % respectivement, p < 0,001), réponse ACR 50 à S24 (29,9 % *versus* 8,7 % respectivement, p < 0,001), variation du score DAS 28 (CRP) à S24 (-1,44 *versus* -0,72 respectivement, p < 0,001), variation du score HAQ-DI à S24 (-0,37 *versus* -0,09 respectivement, p < 0,001) ;

- **patients ayant eu une réponse inadéquate ou une intolérance aux anti-TNF** : réponse ACR 50 à S24 (19,6 % *versus* 5,2 % respectivement, $p = 0,001$), variation du score HAQ-DI à S24 (-0,25 *versus* -0,05 respectivement, $p = 0,003$) et la réponse PASI 100 (30,8 % *versus* 3,8 % respectivement, $p < 0,001$).

Les résultats avec environ 1 an de suivi ont suggéré le maintien des réponses cliniques jusqu'à ce terme chez les patients traités par guselkumab, toutefois, il s'agit de résultats exploratoires sans comparaison au placebo.

Par ailleurs, parmi les critères de jugement secondaires hiérarchisés des trois études, figurait l'évaluation de la qualité de vie des patients par l'intermédiaire de la variation moyenne du score de qualité de vie SF-36 à S24 par rapport à l'inclusion pour la composante physique (SF-36 PCS) et la composante émotionnelle (SF-36 MCS) :

- **patients naïfs d'anti-TNF** : le guselkumab 100 mg a été supérieur au placebo, uniquement pour le schéma posologique Q4W, pour les 2 composantes :
 - composante physique : variation moyenne de 6,9 dans le groupe Q4W *versus* 3,6 pour des scores initiaux de 33,3 et 32,4, respectivement ($p = 0,006$) ;
 - composante émotionnelle : variation moyenne de 3,8 dans le groupe Q4W *versus* 2,2 dans le groupe placebo pour des scores initiaux de 48,4 et 47,2 respectivement ($p = 0,006$) ;
- **patients avec antécédent ou non d'anti-TNF** : le guselkumab 100 mg (Q4W et Q8W) été supérieur au placebo pour la composante physique : variation moyenne de 6,4 (Q4W) et 6,2 (Q8W) *versus* 2,1 dans le groupe placebo pour des scores initiaux de 35,9, 34,1 et 33,8 respectivement ($p < 0,001$ pour les 2 comparaisons *versus* placebo) ;
- **patients ayant une réponse inadéquate ou une intolérance aux anti-TNF** : le guselkumab 100 mg Q8W a été supérieur au placebo pour la composante physique : variation moyenne de 6,2 *versus* 2,2 pour des scores initiaux de 33,0 et 33,9 respectivement ($p < 0,001$).

► Tolérance

Dans ces trois études chez des patients ayant un rhumatisme psoriasique, la tolérance du guselkumab a été conforme au profil de tolérance connu du guselkumab dans le psoriasis en plaques, principalement marqué par des infections, notamment des rhinopharyngites et des infections des voies respiratoires hautes. Aucun cas d'infection opportuniste n'a été rapporté dans les études.

Cependant, il convient de noter spécifiquement dans les études sur le rhumatisme psoriasique :

- la survenue plus fréquente d'augmentation des transaminases chez les patients traités par guselkumab comparativement à ceux sous placebo (8,6 % et 8,3 % dans les groupes guselkumab Q4W et Q8W *versus* 4,6 % dans le groupe placebo) ; la plupart étaient ≤ 3 x la limite normale supérieure (ces événements indésirables ont été intégrés au RCP) ;
- la survenue d'une dizaine de cas de troubles psychiatriques (dépression, idées suicidaires), dont la majorité sont survenus chez des patients ayant des antécédents de dépression ou des facteurs favorisants sociaux ou économique (ces événements indésirables de type psychiatrique n'ont pas été intégrés au RCP et ne font pas l'objet d'une surveillance particulière dans le PGR) ;
- la survenue peu fréquente de cas de diminution de neutrophiles qui ont été ajoutés au RCP.

Quelques cas de tumeur ont été observés au cours des études DISCOVER 1 et 2 et COSMOS, toutefois, ils ont été observés soit très tôt après le début de l'étude soit chez des patients ayant des antécédents pouvant expliquer le développement de la tumeur.

Dans le Plan de gestion des risques, les tumeurs sont toujours considérées comme un risque important potentiel, de même que les événements cardiovasculaires majeurs.

On ne dispose pas de données de tolérance au-delà d'un an chez les patients atteints de rhumatisme psoriasique.

► Discussion

Le guselkumab, anti-IL23, a été évalué dans l'indication du rhumatisme psoriasique de l'adulte dans trois études cliniques de phase III dont la méthodologie est conforme aux standards actuels avec

notamment prise en compte de l'inflation du risque alpha dû à la multiplicité des tests pour l'analyse de critères de jugements secondaires, à l'aide d'une analyse hiérarchisée.

Le guselkumab, en association ou non à un traitement conventionnel (principalement le méthotrexate), a montré sa supériorité par rapport au placebo sur :

- le critère de jugement principal de ces trois études (réponse ACR 20 à la semaine 24) chez des patients qui nécessitaient, pour une grande majorité, une 2^{ème} ou une 3^{ème} ligne de traitement de fond ;
- sur de nombreux critères de jugements secondaires hiérarchisés, notamment la réponse ACR 50, la réponse ACR 70 (Q4W uniquement), le score d'activité de la maladie DAS28 (CRP), le score cutané PASI 100 (étude COSMOS, Q8W), le score d'invalidité fonctionnelle HAQ-DI et la qualité de vie appréciée à l'aide du score SF-36 composant physique et SF-36 composante émotionnelle (Q4W) ;
- sur l'érosion articulaire (Q4W), spécifiquement évaluée dans l'étude DISCOVER 2 (patients naïfs d'anti-TNF), en termes de variation du score de Sharp modifié vdH-S à la semaine 24, avec une méthodologie robuste dans la mesure où les patients devaient avoir une CRP $\geq 0,6$ mg/dl à l'inclusion, ce critère ayant été introduit pour enrichir la population des patients ayant une progression radiographique et améliorer la puissance de détection des variations, où il avait été tenu compte de ce critère pour le calcul de l'effectif de l'étude et où ce critère faisait partie des critères de jugement secondaires hiérarchisés.

Il convient, toutefois, de relever que :

- Dans ces trois études, le guselkumab a été comparé uniquement au placebo alors que de nombreux comparateurs sont disponibles en 2^{ème} ou 3^{ème} ligne de traitement de fond et que des comparaisons directes avec ces médicaments, notamment avec les anti-TNF, étaient réalisables, ce qui est regrettable.
- La réponse ACR 20 à la semaine 24 (critère de jugement principal), représente un objectif très modeste (amélioration de 20 % des signes et symptômes de la maladie par rapport à l'état basal) comme cela a déjà été souligné par la Commission dans ses précédentes évaluations. Cependant, la supériorité du guselkumab en termes de réponse ACR 50 (Q4W et Q8W) ou ACR 70 (Q4W) à la semaine 24, traduisant une réponse clinique plus pertinente a aussi été démontrée.
- Cependant, les améliorations significatives observées *versus* placebo, notamment sur les réponses ACR 20, ACR 50 et ACR 70 ont été modérées voire modestes (différences *versus* placebo de 25 à 37 % pour la réponse ACR 20, de 12 à 27 % pour la réponse ACR 50 et 9 à 15 % pour la réponse ACR 70),
- Les différences observées *versus* placebo en termes de variation moyenne des scores SF-36 composante physique et composante émotionnelle, bien que statistiquement significatives n'ont pas été cliniquement pertinentes (< 5 points).
- Compte tenu de la démonstration d'un effet structural (score vdH-S) uniquement avec le schéma Q4W, celui-ci a été retenu par l'AMM pour les patients ayant un risque élevé de lésions articulaires. Le schéma Q8W est le schéma d'administration de 1^{ère} intention.
- Les résultats ont suggéré un maintien de l'efficacité jusqu'à 52 semaines de traitement mais des données d'efficacité comparatives à long terme sont nécessaires pour confirmer le maintien de l'efficacité dans le cadre d'une utilisation chronique dans la mesure où il s'agit d'un traitement de fond.

Des données de tolérance à plus long terme (au-delà d'un an) sont nécessaires pour évaluer la tolérance du guselkumab, notamment au regard du risque immunogène et du risque cancérigène liés à l'activité immunosuppressive de ce médicament. Le risque potentiel d'événement cardiovasculaire majeur fait également l'objet d'une surveillance particulière dans le PGR.

Compte tenu de ces éléments, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire de TREMFYA (guselkumab) sur la morbidité ou sur la qualité de vie par rapport aux médicaments

disponibles chez l'adulte en cas d'échec des traitements de fond conventionnels du rhumatisme psoriasique (anti-TNF, anti-interleukines, anti-JAK, inhibiteur de PDE4).

En conséquence, TREMFYA (guselkumab) est susceptible d'apporter, une réponse partielle au besoin médical partiellement couvert identifié en raison des phénomènes d'échappement thérapeutique et/ou de tolérance associés à ces médicaments.

07.5 Programme d'études

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

Sans objet.

7.5.2 Dans d'autres indications

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
Maladie de Crohn		
GALAXI	Etude de phase II/III, randomisée, multicentrique, en double aveugle, <i>versus</i> placebo et traitement actif, évaluant l'efficacité et la tolérance de guselkumab chez des patients atteints de maladie de Crohn active modérée à sévère	2024
Rectocolite hémorragique		
QUASAR	Etude de phase IIb/III, randomisée, multicentrique, en double aveugle, <i>versus</i> placebo, évaluant l'efficacité et la tolérance de guselkumab chez des patients atteints de rectocolite hémorragique active modérée à sévère	2025
VEGA	Etude de phase IIa randomisée, en double aveugle, <i>versus</i> traitement actif, multicentrique, étude clinique de preuve de concept pour évaluer l'efficacité et la tolérance d'une combothérapie de guselkumab avec golimumab chez des patients atteints de rectocolite hémorragique active modérée à sévère	2021
Néphropathie Lupique		
CNT01959LN2001	Etude de phase 2, multicentrique, randomisée, en double-aveugle, <i>versus</i> placebo évaluant le guselkumab chez les patients atteints de néphropathie lupique.	2024

08 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Selon les recommandations en vigueur de la SFR en 2018⁷, l'objectif de la prise en charge est de contrôler les symptômes (inflammation, douleur et raideur rachidienne) et prévenir les dommages structuraux afin de préserver ou améliorer les capacités fonctionnelles, l'autonomie, la participation sociale et la qualité de vie des patients ainsi que d'obtenir la rémission clinique ou à défaut un faible niveau d'activité de la maladie.

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) (jusqu'à la dose maximale autorisée) constituent le traitement symptomatique de référence de première intention. Les antalgiques peuvent être utilisés pour les douleurs résiduelles, en association aux autres traitements. Les injections locales de corticoïdes peuvent être envisagées pour les arthrites et les enthésites.

En 1^{ère} ligne de traitement de fond, les traitements conventionnels ou csDMARD (méthotrexate, léflunomide, sulfasalazine) doivent être envisagés en cas d'arthrite périphérique réfractaire au traitement symptomatique. Les traitements de fond conventionnels n'ont pas montré d'efficacité sur les manifestations axiales ou enthésitiques isolées.

En 2^{ème} ligne, en cas d'échec, contre-indication ou intolérance aux traitements de fond conventionnels, des traitements biologiques (bDMARD) et des thérapies ciblées synthétiques (tsDMARD) peuvent être envisagés.

Les biothérapies actuellement disponibles comprennent les anti-TNF et les inhibiteurs d'interleukines, à savoir :

- cinq anti-TNF : l'adalimumab, l'etanercept, l'infliximab, le golimumab et le certolizumab pegol, qui disposent d'une AMM dans le RP en cas d'échec au moins un traitement de fond,
- un inhibiteur des interleukines 12 et 23 qui dispose d'une AMM dans le RP en cas d'échec des traitements de fond non biologiques : l'ustekinumab (STELARA),
- deux inhibiteurs de l'interleukine 17-A, le secukinumab (COSENTYX) et l'ixekizumab (TALTZ) qui disposent d'une AMM en cas d'échec des traitements de fond (biologiques ou non).

Les anti-TNF et les anti-interleukines ont une AMM superposable, à partir de la 2^{ème} ligne de traitement de fond, néanmoins la Commission a recommandé que les anti-interleukines soient utilisés préférentiellement en cas d'échec des anti-TNF (soit en 3^{ème} ligne et plus). A noter que les recommandations de l'EULAR dans leur dernière version (2020)² ne font plus de hiérarchie entre ces traitements bien que celles-ci évoquent un profil de tolérance à long terme rassurant et bien connu des anti-TNF, certaines incertitudes en termes de tolérance avec les anti-IL17 ainsi qu'une efficacité qui semble inférieure sur la destruction articulaire avec l'anti-IL12/23. Il est cependant précisé qu'en cas d'atteinte cutanée, un anti-interleukine peut être préféré aux anti-TNF.

De plus, deux inhibiteurs de JAK (tsDMARD) sont disponibles, le tofacitinib (XELJANZ) et récemment l'upadacitinib (RINVOQ) qui ont une AMM en échec d'au moins un traitement de fond conventionnel (soit à partir de la 2^{ème} ligne). Compte tenu de l'absence d'études cliniques ayant comparé directement le tofacitinib aux anti-TNF, de l'absence de supériorité de l'upadacitinib par rapport à l'adalimumab et d'un recul plus important avec les anti-TNF, ces derniers doivent être privilégiés en 2^{ème} ligne de traitement de fond. En l'absence de données versus les anti-interleukines, la place des anti-JAK ne peut être précisée par rapport à ces médicaments.

Les recommandations de l'EULAR (2020)², indiquent également que chez les patients ayant une réponse inadéquate à au moins un traitement de fond conventionnel et au moins un médicament biologique, ou lorsque l'utilisation d'un médicament biologique n'est pas appropriée un inhibiteur de JAK peut être envisagé.

A noter enfin que chez les patients atteints de formes non-sévères et peu actives, ayant eu une réponse inadéquate à au moins un csDMARD et chez qui ni les bDMARD ni les inhibiteurs de JAK sont appropriés, l'aprémilast (OTEZLA), un inhibiteur des PDE4, peut être envisagé.

Place de TREMFYA (guselkumab) dans la stratégie thérapeutique :

TREMFYA (guselkumab), anti-IL23, est un traitement de fond du rhumatisme psoriasique actif de l'adulte de 2^{ème} ligne ou de 3^{ème} ligne après échec d'une 1^{ère} ligne de traitement par un traitement de fond conventionnel.

Comme pour les autres anti-interleukines, compte tenu :

- de l'absence de données comparatives directes *versus* les anti-TNF,
- du recul de plus de 15 ans avec ces médicaments (AMM de l'etanercept datant de 2003),
- de la démonstration de leur efficacité sur la destruction articulaire,

la Commission considère que les anti-TNF doivent être privilégiés en première intention. La place de TREMFYA (guselkumab) se situe principalement après échec d'au moins un anti-TNF (soit en 3^{ème} ligne et plus).

Compte tenu du risque potentiel rare mais grave de réactions systémiques à l'injection incluant des réactions anaphylactiques avec le guselkumab par voie sous-cutanée²⁴ mais aussi avec les autres traitements de fond biologiques, la Commission de la Transparence conseille que la 1^{ère} injection sous-cutanée de ce médicament soit réalisée dans une structure de soins adaptée.

²⁴ Voir la rubrique 4.4 du RCP.

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et le Plan de Gestion des Risques (PGR) doivent être respectés, notamment en ce qui concerne la vaccination préalable au traitement et la suspension du traitement avant toute vaccination. Par ailleurs, le RCP précise que l'arrêt du traitement doit être envisagé chez les patients non répondeurs après 24 semaines de traitement. L'usage de ce médicament chez la femme enceinte ou allaitante doit respecter le RCP (<http://lecrat.fr/>).

09 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

09.1 Service Médical Rendu

► Le rhumatisme psoriasique est une maladie chronique, qui dans certaines de ses formes, peut être grave et invalidante.

► La spécialité TREMFYA 100 mg, solution injectable en seringue préremplie et en stylo prérempli (guselkumab) est un traitement de fond à visée symptomatique.

► Compte tenu :

- de la supériorité du guselkumab démontrée par rapport au placebo sur la réponse ACR 20 (critère de jugement principal), et sur les réponses ACR 50 et ACR 70 (critères de jugement secondaires hiérarchisés) avec une quantité d'effet modérée voir modeste,
- d'un effet structural démontré *versus* placebo en tant que critère secondaire hiérarchisé, uniquement chez des patients naïfs de médicaments biologiques et uniquement pour le schéma d'administration toutes les 4 semaines,
- de l'absence de comparaison à un traitement actif, notamment un anti-TNF, alors que cette comparaison était réalisable,
- d'un profil de tolérance conforme au profil connu dans le psoriasis en plaques, marqué principalement par des infections, mais aussi compte tenu d'un risque spécifique d'augmentation fréquente des transaminases chez les patients traités pour un rhumatisme psoriasique et des risques immunogène et cancérogène à long terme non évalués,

le rapport efficacité/effets indésirables de TREMFYA 100 mg (guselkumab) est moyen.

Des données complémentaires d'efficacité *versus* comparateur actif, notamment un anti-TNF, et de tolérance à long terme sont nécessaires pour évaluer l'intérêt de TREMFYA 100 mg (guselkumab) dans l'extension d'indication au rhumatisme psoriasique.

► Il existe de nombreuses alternatives thérapeutiques notamment des anti-TNF qui ont démontré une efficacité sur la destruction articulaire avec pour certains un recul d'utilisation de plus de 15 ans (cf. paragraphe 05 du présent avis).

► La Commission considère qu'en cas d'échec d'un traitement de fond conventionnel, les anti-TNF doivent être privilégiés en première intention compte tenu du recul dont on dispose avec ces médicaments en termes d'efficacité et de tolérance. Comme pour les autres anti-interleukines, la place de TREMFYA 100 mg (guselkumab), se situe principalement après échec d'au moins un anti-TNF (cf. paragraphe 08 du présent avis).

Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie et son caractère invalidant dans ses formes graves,
- de la faible prévalence des formes en échec (réponse inadéquate, intolérance ou contre-indication) à un ou plusieurs traitements de fond,
- du besoin médical partiellement couvert du fait des échecs, intolérances aux médicaments disponibles et des phénomènes d'échappement,

- de la réponse partielle au besoin partiellement couvert identifié du fait d'un impact modéré voire modeste sur la morbidité et sur la qualité de vie (démonstration reposant sur le score d'invalidité fonctionnelle HAQ-DI),
- de l'absence d'impact supplémentaire démontré par rapport aux médicaments disponibles faute de données comparatives directes *versus* ces médicaments, notamment les anti-TNF
- de l'absence d'impact supplémentaire attendu sur le parcours de soins et/ou de vie du patient,

TREMFYA 100 mg (guselkumab) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique dans le traitement du rhumatisme psoriasique de l'adulte.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par TREMFYA 100 mg (guselkumab), solution injectable en seringue préremplie et en stylo prérempli est modéré dans la nouvelle 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 la nouvelle indication et aux posologies de l'AMM.

► **Taux de remboursement proposé : 65 %**

09.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- de la supériorité du guselkumab démontrée par rapport au placebo sur la réponse ACR 20 (critère de jugement principal) et sur les réponses ACR 50 et ACR 70 (critères de jugement secondaires hiérarchisés) avec une quantité d'effet modérée voir modeste,
- d'un effet structural démontré *versus* placebo en tant que critère secondaire hiérarchisé, uniquement chez des patients naïfs de médicaments biologiques et uniquement pour le schéma d'administration toutes les 4 semaines,
- d'un profil de tolérance conforme au profil connu dans le psoriasis en plaques, marqué principalement par des infections, mais aussi compte tenu d'un risque spécifique d'augmentation fréquente des transaminases chez les patients traités pour un rhumatisme psoriasique et des risques immunogène et cancérigène à long terme non évalués,
- de l'absence de comparaison à un traitement actif, notamment un anti-TNF, alors que cette comparaison était réalisable,

la Commission de la Transparence considère que TREMFYA 100 mg (guselkumab), solution injectable en seringue préremplie et en stylo prérempli, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie de prise en charge du rhumatisme psoriasique actif de l'adulte en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance à un ou plusieurs traitements de fond.

09.3 Population cible

La population cible de TREMFYA (guselkumab) dans l'extension d'indication est représentée par les patients adultes atteints de rhumatisme psoriasique actif qui ont eu une réponse inadéquate ou une intolérance à un ou plusieurs traitements de fond.

Les données épidémiologiques françaises sont limitées et anciennes.

D'après l'enquête épidémiologique (Epirhum)²⁵ réalisée en 2001 par la section Epidémiologie de la Société Française de Rhumatologie, le taux de prévalence du rhumatisme psoriasique dans la population âgée de 18 ans et plus, serait de 0,19 %, IC_{95%} = [0,08 ; 0,35]. En appliquant cette proportion à la population française au 1^{er} janvier 2016 selon les données de l'INSEE (population française adulte ≥ 18 ans de 52,2 millions de personnes), la population atteinte de rhumatisme

²⁵ Saraux A. et al. Prevalence of spondylarthropathies in France: 2001. Ann Rheum Dis 2005; 64 : 1431-35.

psoriasique en France peut être estimée à environ 99 000 patients (estimation comprise entre 41 000 et 180 000 personnes).

Etant donné l'absence de données épidémiologiques précises sur la fréquence des formes périphériques sévères et évolutives nécessitant un traitement de fond par DMARD ainsi que sur le taux de réponse à ce traitement, des hypothèses ont été formulées sur la base d'avis d'expert :

- 50 à 60% des patients atteints de rhumatisme psoriasique ont une forme périphérique sévère et évolutive nécessitant l'utilisation d'un traitement de fond par DMARD,
- 15 à 20% des patients présenteraient une réponse inadéquate au méthotrexate.

Sur la base de ces éléments, il est possible d'estimer qu'entre 7 400 et 11 900 patients atteints de rhumatisme psoriasique actif auraient une réponse inadéquate au traitement de fond conventionnels et pourrait tirer un bénéfice d'un traitement de fond biologique.

Les données disponibles ne permettent pas d'estimer avec précision la population cible de TREMFYA (guselkumab) dans le rhumatisme psoriasique. Elle serait au maximum de 12 000 patients.

010 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

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

► Demandes particulières inhérentes à la prise en charge

La Commission réitère sa recommandation de donner à TREMFYA 100 mg (guselkumab) le statut de médicament d'exception.

Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative* : 29 janvier 2021 Date d'examen et d'adoption : 19 mai 2021
Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Oui (association France Psoriasis)
Expertise externe	Non
Présentations concernées	<u>TREMFYA 100 mg, solution injectable en seringue préremplie</u> 1 seringue préremplie en verre de 1 ml (CIP : 34009 301 227 5 4) <u>TREMFYA 100 mg, solution injectable en stylo prérempli</u> 1 stylo prérempli en verre de 1 ml (CIP : 34009 301 607 5 6)
Demandeur	JANSSEN-CILAG
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 10 novembre 2017 Extension d'indication (rhumatisme psoriasique) : 20 novembre 2020 Plan de gestion des risques
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament soumis à prescription initiale hospitalière annuelle. Prescription initiale et renouvellement réservé aux spécialistes en dermatologie, en médecine interne ou en rhumatologie. Médicament d'exception
Code ATC	L04AC16

* : cette date ne tient pas compte des éventuelles périodes de suspension pour incomplétude du dossier ou liées à la demande du laboratoire