

AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS

guselkumab

TREMFYA 100 mg et
200 mg,

solution injectable en seringue préremplie ou en stylo prérempli (100 mg ou 200 mg) ou solution à diluer pour perfusion (200 mg)

Inscription

Adopté par la Commission de la transparence le 16 juillet 2025

- Recto-colite hémorragique
- Adulte
- Secteurs : Ville et Hôpital

Synthèse de l'avis

Avis favorable au remboursement uniquement dans le traitement de la recto-colite hémorragique active modérée à sévère chez les patients adultes ayant eu une réponse insuffisante, une perte de réponse ou une intolérance aux traitements conventionnels, à au moins un anti-TNF α et au védolizumab.

Avis défavorable au remboursement dans les autres situations couvertes par l'indication AMM.

Place dans la stratégie thérapeutique	TREMFYA (guselkumab) constitue dans le traitement de la recto-colite hémorragique active modérée à sévère une alternative en 3 ^{ème} ligne de la stratégie thérapeutique chez les patients adultes ayant eu une réponse insuffisante, une perte de réponse ou une intolérance aux traitements conventionnels, à au moins un anti-TNF α et au védolizumab. La 3 ^{ème} ligne, en cas d'échec de la précédente, est mal codifiée en l'absence de comparaison directe entre les traitements notamment l'ustekinumab (STELARA) et le mirikizumab (OMVOH, mécanisme d'action similaire).
Service médical rendu (SMR)	– MODERE dans le traitement de la recto-colite hémorragique active modérée à sévère chez les patients adultes ayant eu une réponse insuffisante, une perte de réponse ou une intolérance aux traitements conventionnels, à au moins un anti-TNFα et au védolizumab. – INSUFFISANT pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale et au regard des alternatives disponibles dans les autres situations de l'AMM.
Intérêt de santé publique (ISP)	Ces spécialités ne sont pas susceptibles d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Amélioration du Service médical rendu (ASMR)	Pas de progrès dans la prise en charge de la recto-colite hémorragique active modérée à sévère chez l'adulte. Compte tenu : – de la qualité méthodologique des deux études pivots (contrôlées, randomisées, double-aveugle, choix pertinents des critères de jugement dont la qualité de vie, taille des effectifs), mais sachant que le choix du placebo est regrettable en particulier chez les patients naïfs de tout traitement biologique, et que l'évaluation de l'efficacité a été faite dans une population hétérogène regroupant patients naïfs et non naïfs de traitement biologique ; – de la démonstration de supériorité du guselkumab par rapport au placebo, avec une quantité d'effet au mieux modérée sur la rémission clinique dans la population globale des études ; de l'absence de démonstration d'un effet sur le recours à la colectomie ; – de l'absence de donnée comparative versus les anti-TNFα chez les patients ayant eu une réponse inadéquate à un traitement de fond conventionnel et naïfs anti-TNFα, et versus le védolizumab (ENTYVIO), alors que ces comparaisons étaient possibles ; – et du bon profil de tolérance du guselkumab, la Commission considère que TREMFYA solution injectable en seringue préremplie ou en stylo pré-rempli (100 mg ou 200 mg) ou solution à diluer pour perfusion (200 mg) (guselkumab) n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique actuelle.
Population cible	La population cible est estimée à environ 5 000 patients.
Demande de données	Sans objet.
Recommandations particulières	Sans objet.

Sommaire

1. Contexte	4
2. Environnement médical	6
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	6
2.2 Prise en charge actuelle	6
2.3 Couverture du besoin médical	8
3. Synthèse des données	9
3.1 Données disponibles	9
3.2 Synthèse des données d'efficacité	10
3.2.1 Etudes d'induction	10
3.2.2 Etude d'entretien	17
3.2.3 Extension de l'étude d'entretien jusqu'à 92 semaines	24
3.2.4 Comparaison indirecte	24
3.3 Profil de tolérance	28
3.4 Modification du parcours de soins	29
3.5 Programme d'études	30
4. Discussion	31
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	32
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	32
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu	33
5.3 Service Médical Rendu	33
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	34
5.5 Population cible	35
5.6 Demande de données	36
5.7 Autres recommandations de la Commission	36

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – Juillet 2025

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Inscription (200 mg) / Extension d'indication (100 mg)
Indication concernée par l'évaluation	Indication de l'AMM : « TREMFYA est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints de recto-colite hémorragique active modérée à sévère ayant présenté une réponse inadéquate, une perte de réponse ou une intolérance à un traitement conventionnel ou à un traitement biologique. » Périmètre de l'indication concerné par la demande : « Traitement de la recto-colite hémorragique active modérée à sévère chez les patients adultes ayant eu une réponse insuffisante, une perte de réponse ou une intolérance aux traitements conventionnels, à au moins un anti-TNFα et au vedolizumab excepté dans les situations cliniques particulières dans lesquelles ce dernier n'est pas approprié. » Bien que le laboratoire ne sollicite le remboursement que dans un périmètre restreint de l'AMM, la commission rend un avis dans l'entièreté de l'indication de l'AMM.
DCI (code ATC) Présentations concernées	guselkumab (code L04AC16) TREMFYA 100 mg, solution injectable en seringue préremplie – 1 seringue préremplie en verre de 1 ml (CIP : 34009 301 227 5 4) TREMFYA 100 mg, solution injectable en stylo prérempli – 1 stylo prérempli en verre de 1 ml (CIP : 34009 301 607 5 6) TREMFYA 200 mg, solution injectable en seringue préremplie – 1 seringue préremplie en verre de 2 ml (CIP : 34009 303 143 9 5) TREMFYA 200 mg, solution injectable en stylo prérempli – 1 seringue préremplie en verre dans stylo pré-rempli de 2 ml (CIP : 34009 303 144 0 1) TREMFYA 200 mg, à diluer pour perfusion – 1 flacon en verre de 20 ml (CIP : 34009 551 071 2 5)
Listes concernées	Sécurité Sociale (article L.162-17 du CSS) Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
Laboratoire	JANSSEN-CILAG (Exploitant)
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	Date initiale (procédure centralisée) dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'adulte qui nécessite un traitement systémique : 10/11/2017 forme seringue préremplie ; 12/07/2018 forme stylo prérempli. Extensions d'indication (procédure centralisée) : – 20/11/2020 : « seul ou en association avec le méthotrexate (MTX), 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. – 23/04/2025, extension d'indication faisant l'objet de la demande d'inscription dans le traitement des patients adultes atteints de recto-colite hémorragique active modérée à sévère. L'AMM est associée à un Plan de gestion des risques (PGR) européen (version 10.4).

Conditions et statuts	– Conditions de prescription et de délivrance • Liste I • Médicament réservé à l'usage hospitalier (forme IV) • Médicament de prescription réservée à certains médecins spécialistes (PRS) : spécialistes en dermatologie, en médecine interne, en rhumatologie ou en gastro-entérologie et hépatologie (dosage à 100 mg par voie SC) ; spécialistes en gastro-entérologie et hépatologie ou en médecine interne (dosage à 200 mg par voie SC et par voie IV) – Statut particulier • Médicament d'exception.
Posologie dans l'indication évaluée	Recto-colite hémorragique : la dose d'induction recommandée est de 200 mg administrée par perfusion intraveineuse à la semaine 0, à la semaine 4 et à la semaine 8. ... la dose d'entretien recommandée à partir de la semaine 16 est de 100 mg administrée par injection sous-cutanée SC toutes les 8 semaines. En revanche, pour les patients qui, selon l'avis clinique, ne présentent pas de bénéfice thérapeutique adéquat au traitement d'induction, une dose d'entretien de 200 mg administrée par injection sous-cutanée à partir de la Semaine 12 puis toutes les 4 semaines peut être envisagée. Les immunomodulateurs et/ou les corticoïdes peuvent être poursuivis pendant le traitement par guselkumab. Chez les patients ayant répondu au traitement par guselkumab, les corticoïdes peuvent être réduits ou arrêtés conformément à la pratique clinique. L'arrêt du traitement doit être envisagé chez les patients qui ne présentent pas de bénéfice thérapeutique après 24 semaines de traitement. Pour plus de précision, se référer au RCP.
Classe pharmacothérapeutique	Immunosuppresseur, inhibiteur d'interleukines.
Mécanisme d'action	Le guselkumab est un anticorps monoclonal IgG1λ humain qui se lie de façon sélective à l'interleukine 23 (IL 23) avec une spécificité et une affinité élevées via le site de liaison de l'antigène. L'IL-23 est une cytokine impliquée dans les réponses immunitaires et inflammatoires. En empêchant la liaison de l'IL-23 à son récepteur, le guselkumab inhibe la voie de signalisation cellulaire de l'IL-23 et la libération des cytokines pro-inflammatoires. (Cf. RCP)
Information au niveau international	Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier, le médicament a obtenu aux Etats-Unis une AMM de la FDA selon le libellé d'indication suivant : « TREMFYA is indicated for the treatment of adult patients with moderately to severely active ulcerative colitis. »
Autres indications de l'AMM	TREMFYA 100 mg (guselkumab) est également indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère et dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif chez l'adulte (Cf RCP pour les libellés d'indication de l'AMM)
Rappel des évaluations précédentes	La Commission de la Transparence a déjà évalué TREMFYA 100 mg, solution injectable (guselkumab) dans les indications suivantes : – traitement du psoriasis en plaques de l'adulte (SMR important ; ASMR IV par rapport à COSENTYX (sécukinumab) ; avis de réévaluation du 11/07/2022) – traitement du rhumatisme psoriasique actif seul ou en association avec le méthotrexate (MTX) chez les patients adultes (SMR modéré ; 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 ; avis du 19/05/2021)
Evaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation : • Date d'examen : 9 juillet 2025. • Date d'adoption : 16 juillet 2025.

- Contributions de parties prenantes : Non
- Expertise externe : Oui

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée¹²

Description de la maladie

La recto-colite hémorragique (RCH) est une maladie inflammatoire chronique de l'intestin (MICI) de cause inconnue. Il existe une dysrégulation de la réponse immunitaire avec des facteurs environnementaux et génétiques. Elle est caractérisée par une inflammation diffuse et continue de la muqueuse, limitée au côlon qui s'étend sur une distance variable à partir du rectum.

Retentissement clinique, évolution de la maladie, complications et impact sur la qualité de vie

Le diagnostic de la RCH est généralement facile sur des arguments cliniques, biologiques et endoscopiques. La maladie évolue par poussées avec le risque de formes graves pouvant nécessiter le recours à la colectomie. La RCH se traduit par une diarrhée chronique sévère sanglante, évoluant par poussées. Elle expose les malades à des complications graves : colites aiguës, dysplasie et cancer du côlon. Les manifestations extra-intestinales sont surtout rhumatologiques (rhumatisme axial ou périphérique), cutanées, et biliaires (cholangite sclérosante). Les formes étendues et anciennes ont un risque augmenté de cancer colorectal.

La maladie a souvent un retentissement important sur la qualité de vie, même dans les formes limitées, du fait de l'asthénie, des besoins impérieux et des épisodes d'incontinence fécale, avec des conséquences importantes sur le travail et la vie affective. La RCH est donc une maladie grave qui dans certains cas peut entraîner des complications engageant le pronostic vital du patient.

Épidémiologie

Selon une revue systématique des études évaluant l'incidence et la prévalence mondiales des maladies inflammatoires de l'intestin citée dans l'EPAR de TREMFYA, les prévalences seraient comprises entre 2,4 et 505 pour 100 000 personnes en Europe.

En France, sa prévalence serait de l'ordre de 11 pour 100 000 et son incidence de 1 pour 1 500 sujets. La RCH touche préférentiellement l'adulte jeune sans préférence de sexe. En 2017, 166 560 patients étaient en affection de longue durée pour « recto-colite hémorragique et maladie de Crohn évolutive » (ALD 24) avec une incidence de 17 270 patients par an. La RCH représente environ 40 % des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. La prévalence et l'incidence de la RCH peuvent être estimées à respectivement 66 624 patients et 6 908 patients par an. En cas d'échec aux médicaments disponibles, environ 10% des patients atteints de RCH nécessitent une coloproctectomie avec anastomose iléo-anale (AIA) et création d'une poche.

2.2 Prise en charge actuelle

La prise en charge de la recto-colite hémorragique (RCH) est décrite par les consensus STRIDE 2 (2021), ECCO (2022) et GETAID (2023). Le traitement des poussées de RCH d'intensité modérée à sévère repose sur la corticothérapie. Le traitement de fond vise à diminuer le rythme de survenue des

¹ Assessment report TREMFYA. 27 February 2025 EMA/95032/2025 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)

² Cf Avis de primo-inscription de VELSIPITY 2 mg, comprimé pelliculé (étrasimod) adopté par la Commission de la transparence le 4 septembre 2024.

poussées et à réaliser une épargne de corticoïdes : ses objectifs sont l'obtention d'une rémission clinique sans corticoïdes et d'une rémission endoscopique (qui conditionne une rémission clinique prolongée) prolongées évaluées par divers scores similaires dont le score Mayo est le plus courant ; la définition et le rôle de la rémission histologique restent débattus et ce n'est actuellement pas un objectif thérapeutique.

Tous les médicaments actuels ont une visée symptomatique, aucun traitement curatif n'étant disponible à l'exception de la coloproctectomie totale avec anastomose iléo-anale. Le choix du traitement dépend notamment de la sévérité de la maladie et de l'étendue de l'atteinte du côlon.

Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

➔ Traitements médicamenteux

Les traitements suivants sont considérés comme des CCP dans le périmètre de l'évaluation :

Le traitement repose en 1^{ère} ligne sur le « traitement conventionnel » c'est à dire des dérivés salicylés pour les formes les moins sévères ou des immunosuppresseurs par voie orale (principalement azathioprine).

Avant d'envisager de passer aux biothérapies qui constituent la 2^{ème} ligne, le médecin doit s'assurer que les traitements de 1^{ère} ligne ont été prescrits à dose adéquate notamment pour le 5-ASA et l'azathioprine (2 à 2,5 mg/j) et pour une durée suffisante. En cas d'échec ou d'intolérance, deux types de biothérapie, dont les doses peuvent être optimisées en cas d'effet insuffisant, sont actuellement validées en « 2^{ème} ligne » :

- les anti-TNF alpha (infliximab, adalimumab et golimumab). Une absence de réponse peut être observée chez certains patients, ainsi qu'une perte de réponse (échappement) ou une intolérance au traitement.
- et une anti-intégrine, le védolizumab.

La « 3^{ème} ligne », en cas d'échec de la précédente, est mal codifiée en l'absence de comparaison directe entre les traitements ; ces traitements sont utilisés de façon successive en raison d'un fréquent épuisement de l'effet thérapeutique. En dehors de l'augmentation des doses ou de la fréquence d'administration de l'anti-TNFα ou recours à un autre anti-TNFα (trois étant disponibles dans le traitement de la RCH), et d'ENTYVIO (védolizumab), anti-intégrine par voie IV et SC, en alternative aux anti-TNFα. Deux situations cliniques particulières doivent toutefois faire préférer un anti-TNFα au védolizumab : en cas de manifestations extra-intestinales (manifestations rhumatismales, cutanées et oculaires notamment) compte tenu du mécanisme d'action local du védolizumab ; en cas de colites aiguës graves, l'infliximab étant la biothérapie recommandée (avis d'expert), on dispose des médicaments suivants :

- un inhibiteur IL-12/23, l'ustékinumab (STELARA) à posologie optimisée (toutes les 8 semaines) ou toutes les 12 semaines, anticorps monoclonal, par voie IV puis par voie SC.
- un inhibiteur de janus kinase (anti-JAK) : upadacitinib (RINVOQ), tofacitinib (XELJANZ) ou filgotinib (JYSELECA), administrés par voie orale. Mais les anti-JAK font l'objet d'une restriction d'indication du fait d'événements indésirables graves. La place des anti-JAK a été réévaluée par la Commission en novembre 2023. La Commission préconise d'utiliser les anti-JAK en cas de réponse inadéquate, de perte de réponse ou d'intolérance aux traitements conventionnels et à au moins un anti-TNFα et le védolizumab, et lorsque les alternatives sont moins appropriées. En effet, compte tenu de l'absence de données cliniques robustes établissant la supériorité d'efficacité ou l'équivalence des anti-JAK en comparaison aux alternatives médicamenteuses de 2^{ème} et de 3^{ème} lignes, et du sur-risque d'intolérance (événements cardiovasculaires majeurs, cancer, thromboembolie veineuse, infections graves et décès) par rapport aux anti-TNFα, identifié lors de la réévaluation du PRAC, le rapport efficacité/effets indésirables

des anti-JAK est mal établi au regard des alternatives disponibles. Le choix du traitement doit tenir compte des manifestations de la maladie, des caractéristiques des différents traitements et des préférences du patient. Conformément aux conclusions du PRAC, il est rappelé que les anti-JAK ne doivent être utilisés qu'en l'absence d'alternative thérapeutique appropriée chez les patients identifiés comme à surrisque d'effets indésirables : patients âgés de 65 ans et plus ; patients ayant des antécédents de maladie cardiovasculaire athéroscléreuse ou d'autres facteurs de risque cardiovasculaires (tels que les fumeurs actifs ou anciens fumeurs de longue durée) ; patients ayant des facteurs de risque de tumeur maligne (par exemple, une tumeur maligne actuelle ou des antécédents de tumeur maligne). Il n'existe pas de données robustes pour hiérarchiser entre eux les anti-JAK dans le traitement de la RCH. Le choix entre l'upadacitinib, le tofacitinib ou le filgotinib, en concertation avec le patient, peut prendre en compte la qualité de la démonstration en comparaison au placebo : SMR important pour l'upadacitinib (RINVOQ) et le tofacitinib (XELJANZ), modéré pour le filgotinib (JYSELECA), et un effet établi sur la qualité de vie jusqu'à 52 semaines pour l'upadacitinib (RINVOQ).

- un anti-IL23 : OMVOH (mirikizumab) (SMR modéré) chez les patients adultes ayant eu une réponse insuffisante, une perte de réponse ou une intolérance aux traitements conventionnels, à au moins un anti-TNFα et au védolizumab.
- un médicament qui réduirait la migration des lymphocytes dans les sites d'inflammation : VELSIPITY (étrasimod) (SMR modéré) chez les adultes et adolescents de 16 ans et plus ayant eu une réponse insuffisante, une perte de réponse ou une intolérance aux traitements conventionnels, à au moins un anti-TNFα et au védolizumab.
- un inhibiteur du trafic lymphocytaire : ZEPOSIA (ozanimod) dont la place dans la stratégie thérapeutique de la RCH chez l'adulte n'a pas été établie (SMR insuffisant).

SKYRIZI (risankizumab) a obtenu une AMM le 24/07/2024 dans l'indication : « Traitement de la rectocolite hémorragique active modérée à sévère chez les patients adultes ayant présenté une réponse inadéquate, une perte de réponse ou une intolérance à un traitement conventionnel ou à une biothérapie. » Cette spécialité n'a toutefois pas encore été évaluée par la Commission.

Les formes graves de RCH, définies par les critères clinico-biologiques de TRUELOVE ou le score de LICHTIGER, relèvent d'une prise en charge spécifique du fait d'un engagement du pronostic vital. Après échec du traitement de 1^{ère} ligne par corticoïdes, la ciclosporine peut être prescrite (hors AMM) en dernier recours avant la chirurgie (colectomie subtotale ou coloproctectomie). La ciclosporine n'a aucune autre utilisation dans la RCH en dehors de ces formes sévères, du fait de son manque d'efficacité en traitement de fond de la maladie (prévention des rechutes) et de ses effets indésirables.

➔ Traitements non-médicamenteux

La colectomie totale est un traitement de dernier recours après échec de la prise en charge médicamenteuse. La chirurgie est indiquée dans les formes sévères après échec du traitement médical intensif et de courte durée, dans les formes chroniques invalidantes et dans les complications graves aiguës (hémorragie, perforation, mégacôlon toxique).

2.3 Couverture du besoin médical

Le besoin médical est donc actuellement partiellement couvert en 2^{ème} et en 3^{ème} ligne de traitement. Il persiste un besoin médical à disposer de traitements efficaces et bien tolérés dans le traitement de la RCH du fait des phénomènes d'échappement, des problèmes de tolérance et des contre-indications aux traitements actuellement disponibles.

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

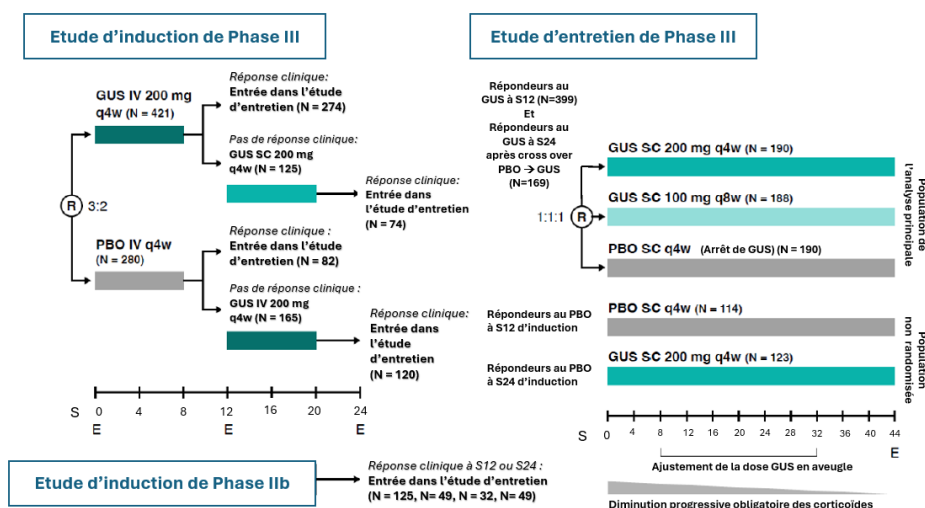
L'évaluation de TREMFYA (guselkumab) dans le traitement des adultes atteints de la recto-colite hémorragique (RCH) active modérée à sévère repose principalement sur les résultats de deux études cliniques multicentriques, comparatives versus placebo, randomisées, en double aveugle (programme d'étude QUASAR) chez des patients adultes ayant une réponse inadéquate, une perte de réponse ou une intolérance aux corticoïdes, aux immunomodulateurs conventionnels (AZA, 6-MP), à un traitement biologique (anti-TNF, védolizumab) et/ou à un inhibiteur de Janus kinase (JAK) :

- **une étude d'induction de phase III de 12 semaines** évaluant l'efficacité et la tolérance du guselkumab 200 mg IV Q4W **par rapport au placebo IV**.
- **une étude d'entretien (maintien de la rémission) de phase III de 44 semaines, chez les patients cliniquement répondeurs dans les études d'induction aux semaines 12 et 24**, évaluant l'efficacité et la tolérance du guselkumab 200 mg SC Q4W (toutes les 4 semaines) et guselkumab 100 mg SC Q8W (toutes les 8 semaines) **par rapport au placebo SC**.

On dispose aussi des résultats :

- de l'étude d'induction de phase IIb³ de recherche de dose de 12 semaines, évaluant l'efficacité et la tolérance du guselkumab 200 mg IV et 400mg IV Q4W par rapport au placebo IV. Les résultats de la posologie de guselkumab 400mg IV Q4W, non validée pour l'AMM, ne sont pas présentés.
- de la phase d'extension à long terme à 92 semaines.
- d'une comparaison indirecte par une méta-analyse en réseau d'essais contrôlés et randomisés (ECR).

Figure 1. Schéma de l'étude QUASAR de Phase IIb/III



GUS : guselkumab ; PBO : placebo ; q4w : toutes les 4 semaines ; q8w : toutes les 8 semaines ; R : randomisation ; SC : voie sous-cutanée ; IV : voie intraveineuse

³ Les résultats de l'étude d'induction de phase IIb, moins robuste que ceux de l'étude d'induction de phase III (l'objectif étant une recherche de dose) sont présentés succinctement.

3.2 Synthèse des données d'efficacité

L'activité de la RCH a été évaluée par le score Mayo modifié (modified Mayo score, mMS), un score Mayo à 3 composantes (0-9) constitué de la somme des sous-scores suivants (0 à 3 pour chaque sous-score) : fréquence des selles (stool frequency score, SFS), saignement rectal (rectal bleeding score, RBS) et résultats de l'endoscopie (ES) évaluée de manière centralisée. La RCH active modérée à sévère a été définie par un score mMS compris entre 5 et 9, un score RBS ≥ 1 et un score ES de 2 (défini par un érythème marqué, une absence de vascularisation, une friabilité et/ou des érosions) ou un score ES de 3 (défini par un saignement spontané et une ulcération).

3.2.1 Etudes d'induction

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase 3 de supériorité comparative en double aveugle, dont l'objectif était de démontrer la supériorité du guselkumab par rapport au placebo en traitement d'induction chez des patients adultes atteints de RCH après 12 semaines de traitement avec possibilité d'extension pour les non répondeurs jusqu'à 24 semaines en maintenant le double aveugle, chez des patients adultes atteints de RCH active modérée à sévère. L'étude est multicentrique (240 centres dans 32 pays ; 43 patients inclus par 14 centres en France). Les patients inclus devaient avoir une réponse inadéquate, une perte de réponse ou une intolérance à au moins un corticoïde, un immunomodulateur conventionnel (AZA, 6-MP) et/ou à un traitement biologique (anti-TNF, vedolizumab) et/ou à un inhibiteur de Janus kinase (tofacitinib). L'étude a débuté le 26/09/2019 (1er patient inclus) et l'analyse principale a eu lieu le 12/01/2023.

Calcul du nombre de sujets nécessaire : sur la base des données obtenues avec les études d'ustekinumab et de mirikizumab, les pourcentages de rémission clinique à S12 étaient supposés être de 8 à 10% pour le placebo et de 20 à 24% pour le guselkumab. En supposant un pourcentage de rémission clinique de 8% dans le groupe placebo et de 20% dans le groupe guselkumab, 175 patients devaient être randomisés par groupe (soit 350 patients au total) afin de fournir une puissance statistique de 90% dans cette démonstration. Cependant, afin de disposer d'un nombre suffisant de patients pour la population d'analyse de l'étude d'entretien, la taille de l'échantillon de l'étude d'induction de phase III a été augmentée à au moins 560 patients randomisés et la répartition de la randomisation a été en faveur du guselkumab (3:2) afin d'obtenir un nombre suffisant de répondeurs cliniques au guselkumab. En outre, un échantillon de 560 patients randomisés ayant un score Mayo modifié de 5 à 9 permettait également une puissance suffisante pour la majorité des critères de jugement secondaires.

Traitements reçus

Un total de 736 patients a été randomisé (ratio d'allocation 3:2) pour recevoir aux semaines S0, S4 et S8 par voie IV guselkumab 200 mg IV Q4W ou un placebo. Parmi eux, 701 patients ont rapporté un score Mayo modifié de 5 à 9 et ont reçu au moins une dose du traitement de l'étude, correspondant à la population FAS : 421 patients ont reçu du guselkumab 200 mg IV et 280 patients un placebo IV.

La randomisation a été stratifiée selon les critères suivants à l'inclusion :

- le statut d'échec aux traitements par thérapie avancée (ADT-échec/non ADT-échec), défini comme une réponse insuffisante ou intolérance aux anti-TNF α , vedolizumab ou tofacitinib ;
- la région (Europe de l'est, Asie, ou reste du monde) ;
- l'utilisation concomitante des corticoïdes (oui/non).

Parmi les 701 patients de la population FAS, 642 (91,6%) ont terminé l'étude d'induction, 398 (94,5%) patients dans le groupe guselkumab et 244 (87,1%) dans le groupe placebo. Parmi eux, 550 (78,5%)

patients ont été inclus dans l'étude d'entretien (92, soit 13,1% des patients, ne sont pas rentrés dans l'étude d'entretien mais ont complété la visite de suivi de fin d'étude).

A noter qu'à S12, le traitement d'induction a été poursuivi jusqu'à S24 chez 290 patients :

- 125 (29,7%) patients n'ayant pas répondu à guselkumab 200 mg IV à S12, ces patients recevant guselkumab 200 mg SC jusqu'à S24,
- 165 (58,9%) patients n'ayant pas répondu au placebo à S12, ces patients recevant guselkumab 200 mg IV jusqu'à S24.

Au total, 62 (8,8%) patients de la population FAS ont interrompu l'étude : 42 (6,0%) patients avant la semaine 12 (18 [4,3%] dans le groupe guselkumab 200 mg IV et 24 [8,6%] dans le groupe placebo IV), en raison le plus souvent avant la semaine 12 d'un EI.

On note que 9,7% des patients ont rapporté une déviation majeure au protocole (principalement un non-respect des critères d'inclusion/non-inclusion : 5,6%).

RESULTATS

Population de l'étude

La population décrite est la population FAS des 701 malades avec score Mayo modifié 5-9. Les principales caractéristiques des patients ont été similaires entre les 2 groupes notamment en termes de sévérité. Les patients étaient majoritairement d'origine caucasienne (en moyenne 72,0% à 73,2% selon les groupes de traitement), des hommes (en moyenne 56,5% à 57,5%) avec un âge moyen de 40,5 ans (plage de 18 à 79 ans), et un poids moyen de 72,5 kg. La majorité ont été inclus en Europe de l'Est (42,2%). Les caractéristiques cliniques des patients sont ceux de la population atteinte d'une RCH modérée à sévère active, avec une évolution moyenne de la maladie depuis 7,52 ans.

Le score Mayo modifié moyen à l'inclusion était de 6,9, avec 64,5% des patients ayant une maladie active sévère (c'est-à-dire un score Mayo modifié de 7 à 9), 67,9% avec un sous score Mayo endoscopique de 3 reflétant une population sévère et 47,8% présentant une maladie étendue. Le taux de calprotectine fécale à l'inclusion était élevé (taux moyen de 2 709 à 3 423 mg/kg selon les groupes), avec près de 90% des patients présentant un taux anormal (>250 mg/kg). Le taux de CRP moyen à l'inclusion était de 8,7 mg/ml.

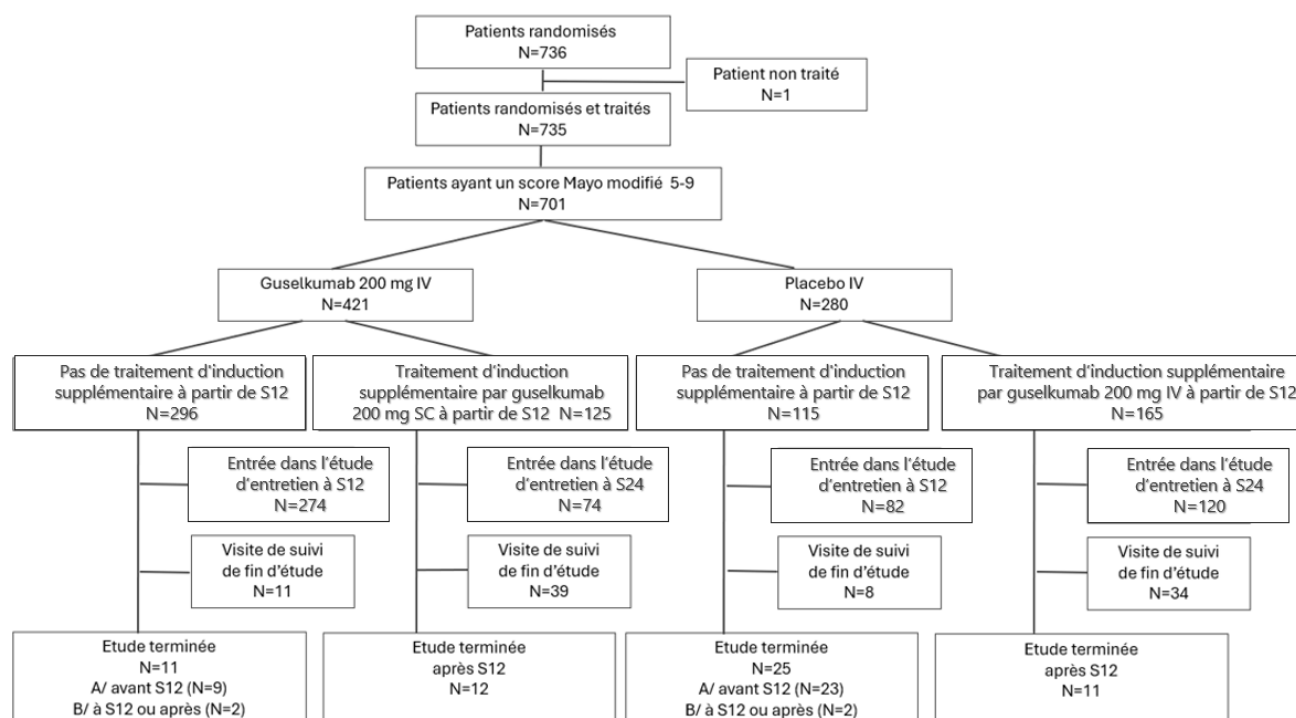
On note que la moitié des patients inclus sont naïfs d'une biothérapie ou d'un inhibiteur de Janus kinase. Parmi les non naïfs, environ la moitié étaient en échec d'anti-TNF et de védolizumab soit 25 % environ de la population FAS, correspondant à l'indication revendiquée.

Tableau 1. Traitements concomitants et antécédents de traitements de la RCH – Etude d'induction de phase III (population FAS)

A l'inclusion, % (n)	Groupe Guselkumab N=421	Groupe Placebo N=280	Total N=701
Traitement par corticoïdes oraux	43,2% (182)	42,9% (120)	43,1% (302)
Traitement par immunosuppresseur	21,9% (92)	19,3% (54)	20,8% (146)
Traitement par aminosalicylé oral	72,2% (304)	72,9% (204)	72,5% (508)
Pas d'antécédent d'échec à une thérapie avancée, % (n)	50,6% (213)	51,4% (144)	50,9% (357)
Naïf de thérapie avancée	94,8% (202)	95,1% (137)	95,0% (339)
Antécédent d'échec à une thérapie avancée, % (n)	49,4% (208)	48,6% (136)	49,1% (344)
≥ deux classes de thérapie avancée	47,6% (99)	47,1% (64)	47,4% (163)
deux classes de thérapie avancée	34,6% (72)	36,0% (49)	35,2% (121)

trois classes de thérapie avancée	13,0% (27)	11,0% (15)	12,2% (42)
Echec selon la classe de thérapie avancée, % (n)			
Au moins un anti-TNF	87,5% (182)	87,5% (119)	87,5% (301)
Vedolizumab	53,8% (112)	54,4% (74)	54,1% (186)
Tofacitinib	19,2% (40)	16,2% (22)	18% (62)
Un anti-TNF et vedolizumab	43,8% (91)	42,6% (58)	43,3% (149)
Un anti-TNF et tofacitinib	15,4% (32)	15,4% (21)	15,4% (53)
Vedolizumab et tofacitinib	14,4% (30)	11,0% (15)	13,1% (45)

Figure 2. Répartition des patients – Etude d'induction de phase III de l'essai QUASAR



Critères de jugement

Le critère de jugement principal était la proportion de patients en rémission clinique à la semaine 12 (S12) d'induction (population FAS). Les critères de jugement secondaires avec contrôle du risque alpha global (hiérarchisation), dans l'ordre prédéfini de la séquence de tests, ont été la proportion des patients dans la population FAS atteignant une rémission symptomatique à S12 ; une cicatrisation endoscopique à S12 ; une réponse clinique à S12 ; une rémission symptomatique à S4 ; une rémission IBDQ à S12 ; une cicatrisation muqueuse histologique-endoscopique à S12 ; une rémission symptomatique à S2 ; une réponse sur la fatigue à S12 ; une rémission symptomatique à S2 ; une normalisation endoscopique à S12.

En l'absence de méthode de contrôle du risque alpha, les autres critères de jugement sont considérés comme exploratoires et ne sont par conséquent pas décrits dans cet avis.

Résultats sur le critère de jugement principal et les critères de jugement secondaires avec gestion du risque alpha (cf. tableau 2)

Le critère de jugement principal - la rémission clinique à S12 selon le score de Mayo modifié – a été obtenue chez 95/421 patients (22,6 % des cas) dans le groupe guselkumab 200 mg IV versus 22/280

(7,9 % des cas) dans le groupe placebo, soit une différence en faveur du guselkumab de 14,9 %, IC₉₅ [9,9 ; 19,9], $p < 0,001$.

Les résultats pour les 8 premiers critères secondaires hiérarchisés montrent également une différence statistiquement significative en faveur du groupe expérimental notamment en termes de cicatrisation endoscopique (26,8 % versus 11,1 %, $\Delta = 16,0\%$) et de rémission sur le score de qualité de vie spécifique IBDQ (51,3 % versus 29,6 %, $\Delta = 21,9\%$).

Résultats dans le sous-groupe de patients ADT-échec

Les données sont exploratoires compte tenu de la méthodologie de l'étude. Les résultats des critères d'efficacité suggèrent que l'efficacité du guselkumab serait moindre dans la sous-population des patients non naïfs d'anti-TNF, védolizumab ou anti-JAK : 12,5 versus 3,7 % soit une différence de 8,8 % pour le critère principal, 14,9 % versus 5,1 % pour la cicatrisation muqueuse et 39,4 % versus 24,3 % pour la rémission IBDQ.

Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été évaluée à l'aide de l'échelle IBQD dans l'étude d'induction de phase 3 d'une durée de 12 semaines.

La supériorité du guselkumab 200 mg IV versus placebo a été établie sur le critère de rémission IBDQ à la semaine S12 (critère 6), avec un pourcentage de rémission IBDQ de 51,3% dans le groupe guselkumab 200 mg IV et de 29,6% dans le groupe placebo, soit une différence statistiquement significative et cliniquement pertinente de + 21,9%, IC₉₅ [14,9 ; 29,0] ; $p < 0,001$ en faveur de guselkumab. Dans le sous-groupe des patients « ADT-échec », les résultats exploratoires sont cohérents avec ceux dans la population FAS, avec un pourcentage de rémission IBDQ de 39,4% dans le groupe guselkumab 200 mg IV et de 24,3% dans le groupe placebo.

Selon d'autres analyses exploratoires, on note également dans la population FAS de l'étude, pour l'évaluation :

- de l'amélioration des besoins impérieux évalués par les items 24 et 16 de l'IBDQ (analyse exploratoire) que parmi les patients ayant des impériosités à l'inclusion (c'est-à-dire un score sur l'item Q24 ≤ 6), la proportion de patients qui n'avaient plus d'impériosité à S12 a été de 24,0% dans le groupe guselkumab 200 mg IV et de 9,8% dans le groupe placebo,
- des douleurs abdominales évaluée par l'item 13 de l'IBDQ (analyse exploratoire) que parmi les patients ayant des douleurs abdominales à l'inclusion (c'est-à-dire score sur l'item Q13 ≤ 6), la proportion de patients qui n'avaient plus aucune douleur abdominale (résolution des douleurs abdominales) à S12 a été de 21,1% dans le groupe guselkumab 200 mg IV et de 12,3% dans le groupe placebo.

Au total, les résultats démontrent un bénéfice sur la qualité de vie du guselkumab 200 mg par voie IV en comparaison au placebo après 12 semaines de traitement dans la population globale de l'étude regroupant patients naïfs et non naïfs de traitement notamment par anti-TNF et/ou védolizumab.

Autres données issues de l'étude de recherche de dose en induction

L'objectif principal de cette étude de phase IIb de recherche de dose était de déterminer la posologie optimale du guselkumab en traitement d'induction des patients adultes ayant une RCH active modérée à sévère. Les participants, naïfs ou non naïfs de traitement biologique (anti-TNF, védolizumab) ou d'un anti-JAK, ont été randomisés selon un ratio 1:1:1 pour recevoir par voie IV aux semaines I-0, I-4 et I-8 du guselkumab à la dose de 200 mg ou de 400 mg ou un placebo.

Les résultats d'efficacité pour la dose de 200 mg (validée par l'AMM) sont cohérents avec ceux de l'étude d'induction de phase III, notamment sur la réponse clinique (le critère de jugement principal) avec un pourcentage de réponse clinique à la semaine 12 plus élevé dans le groupe guselkumab 200 mg IV que dans le groupe placebo IV : 61,4% versus 27,6%, soit une différence absolue ajustée en faveur de guselkumab de +33,6%, IC₉₅ [20,9 ; 46,3], $p < 0,001$.

Tableau 2. Principaux résultats de l'étude d'induction de phase III (population FAS et sous-groupe d'intérêt des patients « ADT-échec »)

	Population FAS			« ADT-échec »		
	Analyse principale			Analyse exploratoire en sous-groupe		
	Groupe Guselkumab N=421	Groupe Placebo N=280	Différence absolue ajustée versus placebo (%) [IC95] p	Groupe Guselkumab N=208	Groupe Placebo N=136	Différence absolue ajus- tée versus placebo (%) [IC95] pnom
Critère de jugement principal						
1. Rémission clinique à S12, % (n)	22,6% (95)	7,9% (22)	14,9% [9,9 ; 19,9] p<0,001	12,5% (26)	3,7% (5)	8,8% [3,4 ; 14,3]
Critère de jugement secondaires hiérarchisé						
2. Rémission symptomatique à S12, % (n)	49,9% (210)	20,7% (58)	29,4% [22,8 ; 36,0] p<0,001	38,5% (80)	14,0% (19)	24,5% [15,2 ; 33,3]
3. Cicatrisation endoscopique à S12, % (n)	26,8% (113)	11,1% (31)	16,0% [10,5 ; 21,4] p<0,001	14,9% (31)	5,1% (7)	9,8% [3,7 ; 15,8]
4. Réponse clinique à S12, % (n)	61,5% (259)	27,9% (78)	33,8% [26,9 ; 40,7] p<0,001	51,4% (107)	19,9% (27)	31,6% [22,0 ; 41,1]
5. Rémission symptomatique à S4, % (n)	22,6% (95)	12,9% (36)	9,9% [4,4 ; 15,4] p<0,001	14,9% (31)	8,1% (11)	6,8% [0,2 ; 13,4]
6. Rémission IBDQ à S12, % (n)	51,3% (216)	29,6% (83)	21,9% [14,9 ; 29,0] p<0,001	39,4% (82)	24,3% (33)	15,2% [5,4 ; 24,9]
7. Cicatrisation histologique-endoscopique à S12, % (n)	23,5% (99)	7,5% (21)	16,2% [11,1 ; 21,2] p<0,001	13,5% (28)	4,4% (6)	9,1% [3,3 ; 14,8]
8. Réponse sur la fatigue à S12, % (n)	41,1% (173)	21,4% (60)	19,8% [13,1 ; 26,4] p<0,001	38,5% (80)	13,2% (18)	25,2% [16,6 ; 33,9]
9. Rémission symptomatique à S2, % (n)	12,1% (51)	9,3% (26)	3,0% [-1,5 ; 7,5] p=0,210	7,7% (16)	5,1% (7)	2,5% [-2,6 ; 7,7]
10. Normalisation endoscopique à S12, % (n)	15,0% (63)	5,0% (14)	10,1% [5,9 ; 14,3] pnom<0,001	8,7% (18)	2,2% (3)	6,4% [1,9 ; 11,0]

Tableau 3. Synthèse des principaux résultats de l'étude d'induction de phase IIb (population FAS)

	Population FAS		
	Analyse principale		
	Groupe Guselkumab 200 mg IV N=101	Groupe Placebo N=105	Différence absolue ajustée versus placebo (%) [IC95] p
Critère de jugement principal			
Réponse clinique à S12, % (n)	61,4% (62)	27,6% (29)	33,6% [20,9 ; 46,3] p<0,001
Critère de jugement secondaires exploratoires			
Rémission clinique à S12, % (n)	25,7% (26)	9,5% (10)	16,3% [6,3 ; 26,3]
Rémission symptomatique à S12, % (n)	49,5% (50)	20,0% (21)	29,4% [17,2 ; 41,6]
Cicatrisation endoscopique à S12, % (n)	30,7% (31)	12,4% (13)	18,3% [7,5 ; 29,0]
Cicatrisation histologique-endoscopique à S12, % (n)	20,8% (21)	8,6% (9)	12,1% [2,8 ; 21,4]
Normalisation endoscopique à S12, % (n)	17,8% (18)	6,7% (7)	11,3% [2,6 ; 20,0]

3.2.2 Etude d'entretien

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase 3, comparative, randomisée, en double aveugle dont l'objectif était de démontrer sur 44 semaines la supériorité du guselkumab par rapport au placebo en traitement d'entretien chez des patients atteints de RCH active modérée à sévère ayant obtenu une réponse clinique⁴ après un traitement d'induction par guselkumab IV dans les études d'induction de phases IIb et III après 12 ou 24 semaines. L'étude a débuté le 26/09/2019 (1er patient inclus) et l'analyse principale a eu lieu le 19/09/2023. L'étude multicentrique a été conduite dans 254 centres de 32 pays, 51 patients ayant été inclus dans 13 centres en France.

Calcul du nombre de sujets nécessaire : sur la base des données obtenues avec ustékinumab, les pourcentages de rémission clinique étaient supposés être de 25% pour le placebo et de 45% pour chacune des doses de guselkumab. Sur la base de ces hypothèses, 118 patients devaient être randomisés dans chaque groupe (354 patients au total) pour fournir une puissance statistique de 90% pour chaque comparaison prévue. A noter que l'inclusion prévue était de 484 patients (et non de 354 patients selon le calcul de la taille de l'échantillon fait), de sorte que l'étude d'entretien devait atteindre une puissance d'au moins 90% pour la majorité des critères de jugement secondaires.

Traitements reçus

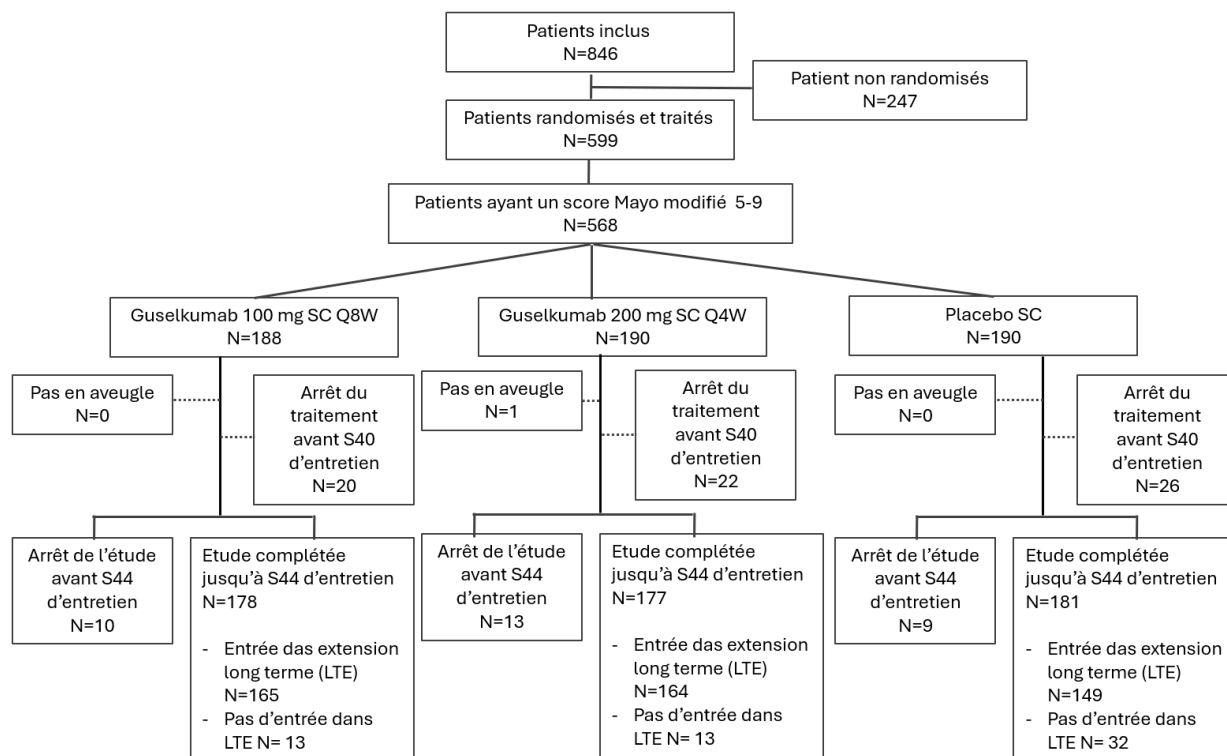
Sur les 846 inclus, 599 patients ont été randomisés (ratio d'allocation 1:1:1) pour recevoir entre les semaines S0 et S44 guselkumab 100 mg SC Q8W (N = 188) ou guselkumab 200 mg SC Q4W (N = 190) ou un placebo SC (N= 190). La randomisation a été stratifiée selon les critères suivants à l'inclusion de l'étude d'entretien : statut de rémission clinique (oui/non) ; utilisation concomitante de corticoïdes (oui/non) et traitement reçu en induction (guselkumab 400mg IV, guselkumab 200 mg IV, placebo IV crossover [guselkumab 200 mg IV], et placebo crossover [guselkumab 400mg IV]).

Parmi les 568 patients de la population FAS randomisée, 536 (94,4%) ont complété l'étude jusqu'à S44 d'entretien ; 68 patients (12,0%) ont arrêté le traitement avant S40 (20 patients [10,6%] dans le groupe guselkumab 100 mg SC Q8W, 22 patients [11,6%] dans le groupe guselkumab 200 mg SC Q4W et 26 patients [13,7%] dans le groupe placebo). Le motif le plus fréquemment rapporté a été la survenue d'EI (respectivement chez 3,7%, 5,3% et 6,3% des patients), incluant la colite ulcéreuse (respectivement chez 1,6%, 4,2% et 4,2% des patients).

Dans l'étude d'entretien, 8,5% des patients du groupe guselkumab 100 mg SC Q8W, 6,3% de ceux du groupe guselkumab 200 mg SC Q4W et 8,4% de ceux sous placebo ont rapporté une déviation majeure au protocole. Les catégories les plus rapportées ont été la catégorie « autre » (respectivement 5,9%, 5,3% et 7,9%) en lien avec la guerre faite par la Russie à l'Ukraine.

⁴ Une réponse clinique au guselkumab IV selon le score Mayo modifié a été définie par une diminution de ≥ 30 % et de ≥ 2 points du score de Mayo modifié par rapport à l'inclusion lors de l'induction, avec soit une diminution de ≥ 1 point du sous-score de saignement rectal par rapport à l'inclusion lors de l'induction, soit un sous-score de saignement rectal de 0 ou 1.

Figure 3. Répartition des patients dans l'étude d'entretien



RESULTATS

Les résultats présentés sont ceux de l'analyse principale dans la « population FAS randomisée » à la semaine 44 (durée de la période du traitement d'entretien) correspondant aux patients ayant un score Mayo modifié de 5 à 9 lors de l'induction, puis randomisés et traités dans l'étude d'entretien. Cette population a inclus les patients répondeurs au guselkumab 200 mg IV à la semaine S12 d'induction et les patients sous placebo non répondeurs à la semaine 12 passé au guselkumab 200 mg IV entre S12 et S24, et ayant répondu à la semaine 24 d'induction. Les résultats dans le sous-groupe des patients ADT-échec, correspondant à la population du périmètre de remboursement sollicité, sont exploratoires et seront décrits après les résultats de l'analyse principale. A noter que parmi les critères de non-inclusion figurent les patients ayant reçu ou ayant été traités au moment de leur inclusion par une biothérapie ciblant l'IL-12 et/ou l'IL-23 (ustekinumab, guselkumab, mirikizumab, risankizumab...).

Population de l'étude

A l'inclusion, les principales caractéristiques des patients démographiques et de la RCH ont été similaires entre les 3 groupes. La RCH avait été diagnostiquée depuis 5,39 ans en médiane. Le score Mayo modifié était entre 7 et 9 (RCH active sévère) pour 63,9% des patients ; 40,0% des patients étaient traités par corticoïdes oraux, 22,2% par immunomodulateur (AZA, 6-MP, ou MTX) et 77,1% par aminosalicylé oral, les proportions étant similaires entre les groupes de traitement. On note que l'étude a regroupé comme dans les études d'induction des patients à des stades différents de la prise en charge, avec :

- **57,7% des patients (N=328) étaient « non ADT-échec »** c'est-à-dire avaient eu une réponse insuffisante, une perte de réponse ou une intolérance au traitement conventionnel sans être en échec à au moins un anti-TNF α et au vedolizumab et au tofacitinib.
- 42,3% des patients (N=240) étaient « ADT-échec » c'est-à-dire ayant eu antécédent de réponse insuffisante, une perte de réponse ou une intolérance à au moins un anti-TNF α , vedolizumab, ou tofacitinib. **Dans ce sous-groupe, environ 4 patients sur 10 étaient en échec de biothérapie**

ou de petite molécule parmi lesquels un tiers à la moitié étaient en échec d'anti-TNF et du vedolizumab, correspondant à l'indication revendiquée (soit 93 sur 568 dans la population FAS).

Tableau 4. Traitements concomitants et antécédents de traitements de la RCH dans l'étude d'entretien (population FAS randomisée)

A l'inclusion, % (n)	Guselkumab 100 mg SC Q8W N=188	Guselkumab 200 mg SC Q4W N=190	Placebo SC N=190
Traitement par corticoïdes oraux	39,4% (74)	40,0% (76)	40,5% (77)
Traitement par immunosuppresseur	21,8% (41)	22,1% (42)	22,6% (43)
Traitement par aminosalicylé oral	77,7% (146)	77,4% (147)	76,3% (145)
Pas d'antécédent d'échec à une thérapie avancée, % (n)	59,0% (111)	53,7% (102)	60,5% (115)
Naïf de thérapie avancée	94,6% (105)	94,1% (96)	93,9% (108)
Antécédent d'échec à une thérapie avancée, n (%)	41,0% (77)	46,3% (88)	39,5% (75)
≥ deux classes de thérapie avancée	50,6% (39)	36,4% (32)	41,3% (31)
deux classes de thérapie avancée	30,7% (27)	27,3% (21)	25,3% (19)
trois classes de thérapie avancée	5,7% (5)	23,4% (18)	16,0% (12)
Echec selon la classe de thérapie avancée, n (%)			
Au moins un anti-TNF	90,9% (70)	86,4% (76)	86,7% (65)
Vedolizumab	57,1% (44)	44,3% (39)	46,7% (35)
Tofacitinib	26,0% (20)	11,4% (10)	24,0% (18)
Un anti-TNF et vedolizumab	49,4% (38)	33,0% (29)	34,7% (26)
Un anti-TNF et tofacitinib	24,7% (19)	9,1% (8)	20,0% (15)
Vedolizumab et tofacitinib	23,4% (18)	5,7% (5)	18,7% (14)

Critères de jugement

Le critère de jugement principal a été la proportion de patients en rémission clinique à la semaine 44 (S44) d'entretien (population FAS randomisée). Les critères de jugement secondaires avec contrôle du risque alpha global (hiérarchisation) ont été, dans l'ordre de la séquence de tests prédéfinis, la proportion de patients atteignant à la semaine 44 une rémission symptomatique ; une cicatrisation endoscopique ; une rémission clinique sans corticoïdes (au moins 8 semaines) ; un maintien de la réponse clinique ; une cicatrisation muqueuse histologique-endoscopique ; une rémission IBDQ ; une réponse sur la fatigue ; un maintien de la rémission clinique parmi les patients en rémission clinique à l'inclusion ; une normalisation endoscopique.

En l'absence de méthode de contrôle du risque alpha, les autres critères de jugement sont considérés comme exploratoires et ne sont par conséquent pas décrits dans cet avis.

Résultats sur le critère de jugement principal et les critères de jugement secondaires avec gestion du risque alpha (cf. tableau 4)

Le guselkumab aux posologies de 100 mg SC Q8W et de 200 mg Q4W en traitement d'entretien a démontré sa supériorité par rapport au placebo sur tous ces critères de jugement dans la population FAS randomisée : à moyen terme en termes de rémission clinique et de normalisation des biomarqueurs et à moyen-long terme en termes de rémission endoscopique, de maintien de la rémission clinique, de qualité de vie, et de potentielle rémission histologique chez certains patients.

Dans les deux bras expérimentaux, une différence statistiquement significative par rapport au placebo a été mise en évidence notamment sur le critère la rémission clinique (critère de jugement principal), avec une proportion de patients en rémission clinique de 45,2 % versus 18,9 % dans le groupe placebo, soit une différence de 25,2% en faveur du guselkumab à la posologie de 100 mg SC Q8W ; et de 50 % versus 18,9 % dans le groupe placebo, soit une différence de 29,5 % en faveur du guselkumab à la posologie de 200 mg Q4W.

Tous les critères secondaires hiérarchisée ont également montré une différence significative dans les deux groupes par rapport au placebo notamment sur la **cicatrisation endoscopique** (49,5 % versus 18,9 % et 51,6 % versus 18,9 %), la **rémission clinique sans corticoïdes** (45,2 % versus 18,4 % et 48,9 % versus 18,4 %) et la **rémission IBDQ** (64,4 versus 37,4 et 64,2 versus 37,4).

Résultats dans le sous-groupe de patients ADT-échec

Parmi les 88 patients « ADT-échec » traités par guselkumab 200 mg SC Q4W, les 77 patients « ADT-échec » traités par guselkumab 100 mg SC Q8W et les 75 patients « ADT-échec » traités par placebo, on retrouve notamment à la semaine 44 une proportion de :

- **rémission clinique** respectivement de 40,3% et 39,8% dans les groupes guselkumab 100 mg SC Q8W et 200 mg SC Q4W versus 8,0% dans le groupe placebo, soit une différence absolue ajustée de +30,4% IC95 [18,7 ; 42,1] pnom<0,001 et +32,4% IC95 [21,1 ; 43,7] pnom<0,001 en faveur de guselkumab,
- **rémission clinique sans corticoïdes** respectivement de 40,3% et 39,8% dans les groupes guselkumab 100 mg SC Q8W et 200 mg SC Q4W versus 6,7% dans le groupe placebo, soit une différence absolue ajustée de +32,0% IC95 [20,6 ; 43,4] pnom<0,001 et +33,8% IC95 [22,8 ; 44,9] pnom<0,001 en faveur de guselkumab,
- **rémission symptomatique** respectivement de 64,9% et 60,2% dans les groupes guselkumab 100 mg SC Q8W et 200 mg SC Q4W versus 24% dans le groupe placebo, soit une différence absolue ajustée de +39,1% IC95 [25,9 ; 52,2] pnom<0,001 et +36,8% IC95 [23,4 ; 50,2] pnom<0,001 en faveur de guselkumab,
- **maintien de la réponse clinique** respectivement de 70,1% et 67,0% dans les groupes guselkumab 100 mg SC Q8W et 200 mg SC Q4W versus 28% dans le groupe placebo, soit une différence absolue ajustée de +40,8% IC95 [27,4 ; 54,2] pnom<0,001 et +39,4% IC95 [25,8 ; 53,0] pnom<0,001 en faveur de guselkumab,
- sur la **fatigue** respectivement de 46,8% et 31,8% dans les groupes guselkumab 100 mg SC Q8W et 200 mg SC Q4W versus 18,7% dans le groupe placebo, soit une différence absolue ajustée de +26,6% IC95 [13,4 ; 39,8] pnom<0,001 et +13,1% IC95 [0,7 ; 25,6] p≥0,05 en faveur de guselkumab,
- de **cicatrisation endoscopique** respectivement de 45,5% et 42,0% dans les groupes guselkumab 100 mg SC Q8W et 200 mg SC Q4W versus 8,0% dans le groupe placebo, soit une différence absolue ajustée de +35,8% IC95 [23,8 ; 47,8] pnom<0,001 et +34,6% IC95 [23,1 ; 46,0] pnom<0,001 en faveur de guselkumab,
- de **normalisation endoscopique** respectivement de 31,2% et 23,9% dans les groupes guselkumab 100 mg SC Q8W et 200 mg SC Q4W versus 8,0% dans le groupe placebo, soit une différence absolue ajustée de +21,4% IC95 [10,0 ; 32,7] pnom<0,001 et +16,3% IC95 [6,4 ; 26,1] pnom<0,01 en faveur de guselkumab,
- de **cicatrisation histologique et endoscopique** respectivement de 37,7% et 38,6% dans les groupes guselkumab 100 mg SC Q8W et 200 mg SC Q4W versus 8% dans le groupe placebo, soit une différence absolue ajustée de +27,7% IC95 [16,0 ; 39,5] pnom<0,001 et +31,2% IC95 [19,8 ; 42,5] pnom<0,01 en faveur de guselkumab.

Ces résultats dans cette sous-population suggèrent des résultats équivalents, voire discrètement supérieurs par rapport à la population globale pour certains de ces critères pertinents. Néanmoins, leur interprétation doit tenir compte de la taille des échantillons limitée et surtout du caractère exploratoire de ces analyses préfinies.

Il n'y a pas eu de comparaison directe entre les deux bras guselkumab dont les résultats sont parfaitement superposables pour tous ces critères.

Qualité de vie (cf. tableau 5)

La qualité de vie des patients a été analysée dans l'étude d'entretien dans des analyses hiérarchisées à l'aide du questionnaire IBDQ. La proportion de patients ayant une rémission IBDQ à la semaine S44 (critère 7) a été plus élevée dans les groupes guselkumab 100 mg SC Q8W et 200 mg SC Q4W versus placebo (respectivement 64,4% et 64,2% versus 37,4%), soient des différences statistiquement significatives et cliniquement pertinentes de +26,3% (IC95 [16,8 ; 35,7] ; $p < 0,001$) et +25,9% (IC95 [16,5 ; 35,4] ; $p < 0,001$) en faveur de guselkumab.

Dans le sous-groupe des patients « ADT-échec », les résultats sont cohérents avec ceux de la population FAS en faveur de guselkumab 100 mg SC Q8W et 200 mg SC Q4W versus placebo (respectivement 58,4% et 53,4% versus 18,7%).

Tableau 5. Synthèse des résultats dans le l'étude d'entretien (population FAS randomisée et sous-groupe d'intérêt des patients « ADT-échec »)

	Population FAS randomisée			« ADT-échec »		
	Analyse principale			Analyse exploratoire en sous-groupe		
	Groupe Guselkumab 100 mg SC Q8W N=188	Groupe Guselkumab 200 mg SC Q4W N=190	Groupe Placebo SC N=190	Groupe Guselkumab 100 mg SC Q8W N=77	Groupe Guselkumab 200 mg SC Q4W N=88	Groupe Placebo SC N=75
Critère de jugement principal						
1. Rémission clinique à S44, % (n)	45,2% (85)	50,0% (95)	18,9% (36)	40,3% (31)	39,8% (35)	8,0% (6)
Différence absolue ajustée versus placebo (%) [IC95]	25,2%	29,5%		30,4%	32,4%	
p	[16,4 ; 33,9] p<0,001	[20,9 ; 38,1] p<0,001		[18,7 ; 42,1]	[21,1 ; 43,7]	
Critère de jugement secondaires hiérarchisé pour les patients de la Population FAS randomisée						
2. Rémission symptomatique à S44, % (n)	70,2% (132)	68,9% (131)	37,4% (71)	64,9% (50)	60,2% (53)	24,0% (18)
Différence absolue ajustée versus placebo (%) [IC95]	31,9%	30,5%		39,1%	36,8%	
p	[22,5 ; 41,2] p<0,001	[21,2 ; 39 ;9] p<0,001		[25,9 ; 52,2]	[23,4 ; 50,2]	
3. Cicatrisation endoscopique à S44, % (n)	49,5% (93)	51,6% (98)	18,9% (36)	45,5% (35)	42,0% (37)	8,0% (6)
Différence absolue ajustée versus placebo (%) [IC95]	29,5%	31,1%		35,8%	34,6%	
p	[20,7 ; 38,3] p<0,001	[22,5 ; 39,8] p<0,001		[23,8 ; 47,8]	[23,1 ; 46,0]	
4. Rémission clinique sans corticoïdes à S44, % (n)	45,2% (85)	48,9% (93)	18,4% (35)	40,3% (31)	39,8% (35)	6,7% (5)
Différence absolue ajustée versus placebo (%) [IC95]	25,7%	29,0%		32,0%	33,8%	
p	[17,0 ; 34,5] p<0,001	[20,5 ; 37,6] p<0,001		[20,6 ; 43,4]	[22,8 ; 44,9]	
5. Maintien de la réponse clinique à S44, % (n)	77,7% (146)	74,7% (142)	43,2% (82)	70,1% (54)	67,0% (59)	28,0% (21)
Différence absolue ajustée versus placebo (%) [IC95]	33,6%	30,7%		40,8%	39,4%	
p	[24,5 ; 42,7]	[21,5 ; 40,0]		[27,4 ; 54,2]	[25,8 ; 53,0]	

	Population FAS randomisée			« ADT-échec »		
	Analyse principale			Analyse exploratoire en sous-groupe		
	Groupe Guselkumab 100 mg SC Q8W N=188	Groupe Guselkumab 200 mg SC Q4W N=190	Groupe Placebo SC N=190	Groupe Guselkumab 100 mg SC Q8W N=77	Groupe Guselkumab 200 mg SC Q4W N=88	Groupe Placebo SC N=75
	p<0,001	p<0,001				
6. Cicatrisation histologique-endoscopique à S44, % (n)	43,6% (82)	47,9% (91)	16,8% (32)	37,7% (29)	38,6% (34)	8,0% (6)
Différence absolue ajustée versus placebo (%) [IC95] p	25,7% [17,1 ; 34,3] p<0,001	29,6% [21,1 ; 38,0] p<0,001		27,7% [16,0 ; 39,5]	31,2% [19,8 ; 42,5]	
7. Rémission IBDQ à S44, % (n)	64,4% (121)	64,2% (122)	37,4% (71)	58,4% (45)	53,4% (47)	18,7% (14)
Différence absolue ajustée versus placebo (%) [IC95] p	26,3% [16,8 ; 35,7] p<0,001	25,9% [16,5 ; 35,4] p<0,001		37,9% [25,7 ; 50,1]	35,4% [22,7 ; 48,0]	
8. Réponse sur la fatigue à S44, % (n)	50,5% (95)	43,2% (82)	29,5% (56)	46,8% (36)	31,8% (28)	18,7% (14)
Différence absolue ajustée versus placebo (%) [IC95] p	20,1% [10,7 ; 29,5] p<0,001	12,6% [3,3 ; 21,9] p<0,01		26,6% [13,4 ; 39,8]	13,1% [0,7 ; 25,6]	
9. Maintien de la rémission clinique à S44, % (n/N)	60,6% (40/66)	72,5% 50/69	33,9% (20/59)	60,0% (12/20)	55,6% (10/18)	26,7% (4/15)
Différence absolue ajustée versus placebo (%) [IC95] p	25,9% [9,2 ; 42,5] p<0,01	38,4% [22,7 ; 54,1] p<0,001		33,3% [-0,9 ; 62,1]	28,9% [-5,9 ; 59,0]	
10. Normalisation endoscopique à S44, % (n)	34,6% (65)	33,7% (64)	15,3% (29)	31,2% (24)	23,9% (21)	8,0% (6)
Différence absolue ajustée versus placebo (%) [IC95] p	18,5% [10,2 ; 26,8] p<0,001	16,8% [9,0 ; 24,7] p<0,001		21,4% [10,0 ; 32,7]	16,3% [6,4 ; 26,1]	

3.2.3 Extension de l'étude d'entretien jusqu'à 92 semaines

L'entrée dans l'extension à long terme était prévue pour les patients ayant complété l'étude d'entretien de phase III. La durée prévue était de 4 ans. Un total de 478 patients de l'étude d'entretien de phase III (93 traités par placebo, 155 par guselkumab 100 mg SC Q8W et 230 par guselkumab 200 mg SC Q4W) sont entrés dans cette phase d'extension long terme. A la date d'extraction, 84,9% des patients étaient encore en cours de traitement. Les principaux motifs d'arrêt de traitement avant S92 ont été : arrêt du placebo après levée de l'aveugle (29,0% dans le groupe placebo) ; survenue d'un EI d'aggravation de la RCH (2,1% des patients traités par guselkumab et 10,8% sous placebo) ; retrait de consentement du patient (respectivement 1,8% et 2,2%) et une efficacité insuffisante (respectivement 1,0% et 2,2%).

Parmi les 478 patients, 396 ont été randomisés dans la phase d'entretien sans ajustement de dose préalable lors de la période d'induction, et ont continué dans la phase d'extension à long terme (**93 traités par placebo, 155 par guselkumab à 100 mg SC Q8W, et 148 par guselkumab 200 mg SC Q4W**). A S92 :

- 71,0% des patients du groupe guselkumab 100 mg SC Q8W et 73,6% de ceux du groupe guselkumab 200 mg SC Q4W étaient en rémission clinique, versus 26,9% dans le groupe placebo. Parmi ceux en rémission clinique à l'entrée dans l'étude d'entretien de phase III, 77,6% et 86,0% des patients respectivement des groupes guselkumab 100 mg SC Q8W et 200 mg SC Q4W l'étaient encore à S92. Chez les patients de la sous-population « Bio-échec » les pourcentages de rémission clinique à S92 étaient de 70,0% et 66,1% respectivement dans les groupes guselkumab 100 mg SC Q8W et 200 mg SC Q4W et de 15,0% dans le groupe placebo.
- Parmi les patients recevant des corticoïdes lors de l'entrée dans l'étude d'entretien de phase III, une rémission clinique sans corticoïde a été obtenue à S92 chez 74,1% des patients du groupe guselkumab 100 mg SC Q8W et 80,4% de ceux du groupe guselkumab 200 mg SC Q4W, versus 37,9% des patients recevant un placebo.
- 74,8% des patients du groupe guselkumab 100 mg SC Q8W et 75,7% de ceux du groupe guselkumab 200 mg SC Q4W avaient une cicatrisation endoscopique, versus 32,3% sous placebo. Parmi les patients ayant une cicatrisation endoscopique à l'entrée dans l'étude d'entretien de phase III, 80,3% et 79,3% des patients respectivement des groupes guselkumab 100 mg SC Q8W et 200 mg SC Q4W l'étaient encore à S92. Chez les patients de la sous-population « Bio-échec », les pourcentages de cicatrisation endoscopique à S92 étaient de 75,0% et 69,4% respectivement dans les groupes guselkumab 100 mg Q8W et guselkumab 200 mg Q4W versus 15,0% dans le groupe placebo.

Ces résultats sont à interpréter en tenant compte des effectifs, limités, qu'ils sont exploratoires, observés en comparaison au placebo et dans une population regroupant patients naïfs et non naïfs de traitement biologique. Les résultats suggèrent un maintien de l'efficacité avec guselkumab jusqu'à la semaine 92 sur les critères cliniques, endoscopiques et histologiques versus placebo.

3.2.4 Comparaison indirecte

Objectif et méthode

Une méta-analyse en réseau (NMA) d'essais contrôlés et randomisés (ECR) a été réalisée avec pour objectif de comparer indirectement le guselkumab par rapport aux autres traitements disponibles indiqués dans la prise en charge de la RCH active modérée à sévère chez l'adulte. Les analyses ont été réalisées selon la phase de traitement (induction et entretien) et le statut des patients vis-à-vis des traitements antérieurs, en échec de thérapies avancées ou non (« ADT-échec » ou « non ADT-échec »).

Une revue systématique de la littérature a été réalisée en suivant les recommandations PRISMA pour la réalisation des revues systématiques et méta-analyses sur les bases de données MEDLINE, EMBASE et Central Cochrane entre le 01/01/1995 et le 27/07/2023. Cette dernière est enregistrée sous la référence PROSPERO CRD42023466248. Une recherche manuelle de la littérature grise (notamment abstracts de conférence depuis 2022 et site clinicaltrials.gov) a complété la recherche des études.

Les données retenues sont issues d'essais contrôlés randomisés en double aveugle ou en ouvert, versus placebo ou traitement actif. Les médicaments pris en compte étaient les anti-TNF α (infliximab, adalimumab, golimumab), d'IL-12/23 (ustekinumab), d'IL-23 (risankizumab, mirikizumab, guselkumab), des anti-intégrines (vedolizumab, natalizumab et étolizumab (tous deux hors-AMM), des anti-JAK (tofacitinib, upadacitinib, filgotinib) et des modulateurs de S1PR (ozanimod, etrasimod). Les posologies recommandées dans le RCP des différents médicaments ont été considérées pour l'analyse (Europe, Etats-Unis, Japon et/ou Canada). Les groupes de traitement dans lesquels les posologies n'étaient pas celles de l'AMM ont été exclus de la NMA.

La qualité des études a été évaluée (selon la checklist du NICE) pour identifier les biais potentiels.

Critères de jugement

Les critères de jugement d'efficacité suivants ont été évalués :

Critères de jugement	Définitions
Rémission clinique	Un sous-score Mayo de fréquence des selles de 0 ou 1 et non augmenté par rapport à la valeur d'inclusion ; Un sous-score Mayo de saignement rectal de 0 ; Et un sous-score Mayo d'endoscopie de 0 ou 1 sans présence de friabilité à l'endoscopie.
Réponse Clinique	Diminution de ≥ 30 % et de ≥ 2 points du score de Mayo modifié par rapport à la valeur initiale lors de l'induction, avec : une diminution de ≥ 1 point du sous-score de saignement rectal par rapport à la valeur initiale lors de l'induction OU un sous-score de saignement rectal de 0 ou 1.

La NMA s'appuie sur un modèle linéaire généralisé avec une approche Bayésienne. La multiplicité des tests effectués (temps d'évaluation, critères de jugement, patients en échec d'un traitement biologique ou non) n'a pas été prise en compte (absence de contrôle du risque alpha). La rémission clinique et la réponse clinique ont été analysées en tant que critères ordinaux en utilisant un modèle de régression logit inverse multivarié. Compte tenu de l'hétérogénéité attendue entre les études, un modèle à effets aléatoires a été privilégié en analyse principale. Pour les analyses de la phase d'entretien, les réponses considérées incluaient les réponses tardives dans l'analyse principale. Une analyse de sensibilité a été réalisée sans prendre en compte les répondeurs tardifs.

Le moment d'évaluation des critères de jugement d'efficacité a varié selon les essais (le plus souvent entre les semaines 6 et 12 pour les phases d'induction et entre les semaines 44 et 52 pour les phases d'entretien). Pour les études d'induction, le moment d'évaluation du critère utilisé dans chaque étude a été choisi pour l'analyse principale. Pour les études d'entretien, la date d'évaluation la plus proche de la semaine 52 a été choisie pour l'analyse principale.

Les schémas d'étude des essais ont été divisés en 4 catégories :

- « treat through » : poursuite du traitement pour tous les patients ;
- « treat through conditionnal » : poursuite du traitement uniquement pour les patients répondeurs à un temps donné,
- re-randomisation des répondeurs : les patients répondeurs en induction sont re-randomisés dans la phase d'entretien pour recevoir, par exemple, le traitement actif ou un placebo ;

- re-randomisation des répondeurs après une 2^{ème} induction : même schéma d'étude qu'au-dessus mais avec une possibilité de traitement actif pour les non-répondeurs, permettant d'obtenir une réponse tardive.

L'hypothèse de transitivité de la NMA n'est pas respectée, chacun des essais estimant un effet différent dans une population différente. Aussi, les études utilisant une approche avec re-randomisation ont été « normalisées » pour simuler un design en « treat-through » (selon les recommandations du NICE TA633). Cette approche, en phase avec les recommandations EMA, refléterait mieux la réalité clinique en prenant en compte les délais de réponse variables et la diversité des patients, et en évitant l'exclusion prématurée de répondeurs potentiels. En complément de cet ajustement et afin d'éviter des imputations de données, les réponses tardives ont été incluses dans l'analyse principale. Pour prendre en compte les différences de caractéristiques des populations de patients étudiées et l'impact sur les résultats, des méta-régressions ont été faites lorsque cela était possible. Le rapport détaillé de l'analyse de faisabilité et l'impact potentiel des facteurs d'hétérogénéité ont été discutés dans le rapport de la NMA. Les hypothèses de validité (homogénéité, similarité, cohérence) sont considérées comme satisfaites. A titre informatif, le test de décomposition de l'hétérogénéité et de l'incohérence (telle que décrite par Krahn et al., 2013) et l'approche SIDDE (preuves indirectes et directes séparées ; « node-splitting ») ont été utilisés.

Les résultats sont exprimés sous forme d'estimation de l'effet relatif de chaque médicament actif versus guselkumab (Odd-Ratio, OR avec leur IC_{95%}).

Population de l'étude

Un total de 33 ECR ont été retenus. L'âge moyen des patients inclus dans ces essais varie de 34,4 ans à 43,5 ans. La durée moyenne de la RCH à l'inclusion, rapportée dans 27 essais, varie de 4,4 ans à 9,7 ans.

Un total de 22 essais a rapporté le score Mayo moyen à l'inclusion (de 6,6 à 9,2). Le taux de CRP moyen à l'inclusion a été rapporté dans 25 essais, et varie de 3,6 mg/L à 35,5 mg/L. Le taux de calprotectine fécale moyen à l'inclusion a été rapporté dans 16 essais et varie de 1 132,8 µg/g à 3 216,3 µg/g.

Quinze essais ont rapporté l'utilisation concomitante à l'inclusion d'immunomodulateurs (compris entre 12% et 49%), 25 essais de corticoïdes (23% à 66%) et 18 essais d'aminosalicylates (61% à 90%).

Résultats d'efficacité

Phase d'induction

Aucune différence statistiquement significative en termes de réponse ou de rémission clinique n'a été observée en faveur du guselkumab en comparaison aux autres médicaments, y compris chez les patients « non ADT-échec ». Une supériorité de l'upadacitinib est observée sur la rémission clinique en induction.

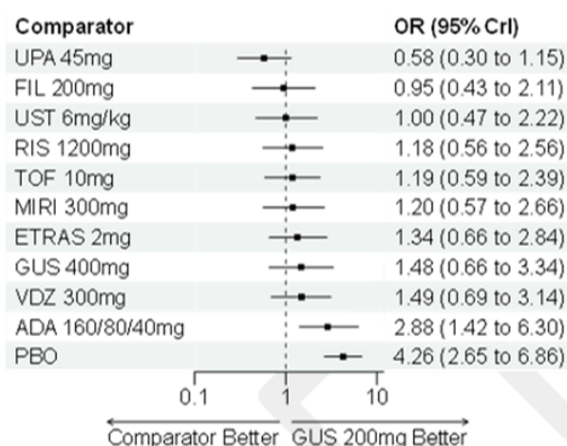
Phase d'entretien

Aucune différence statistiquement significative entre le guselkumab et les autres médicaments n'a été mise en évidence y compris dans la sous-population de patients « ADT-échec », incluant les patients répondeurs tardifs.

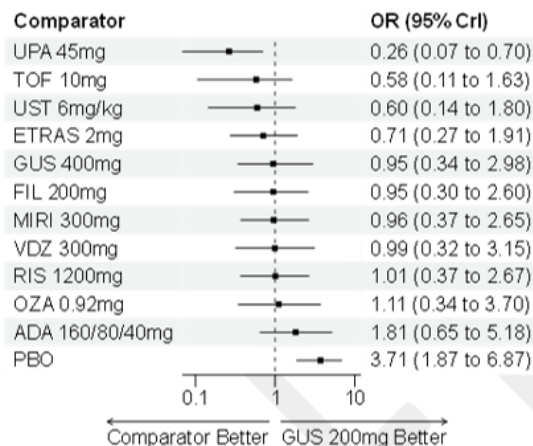
Figure 4. Résultats de la NMA chez les patients « ADT-échec » (modèle à effet aléatoire)

Phase d'induction

Réponse clinique

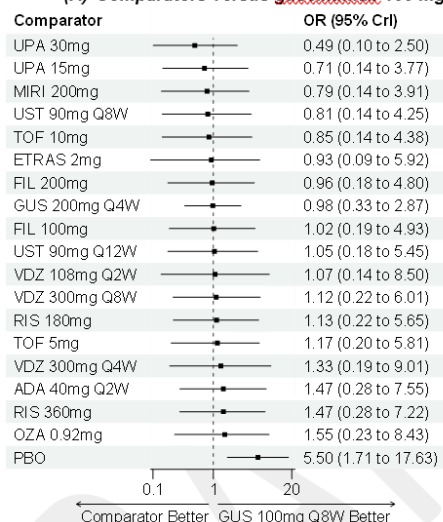


Rémission clinique

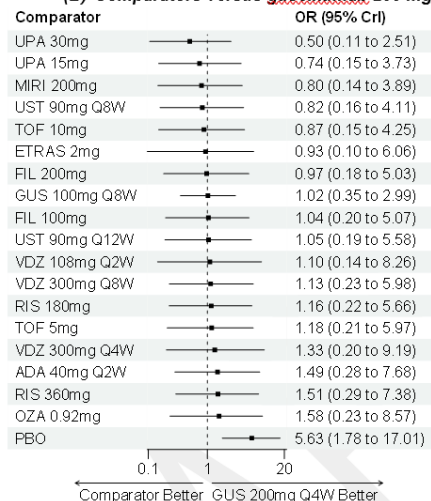


Phase d'entretien rémission clinique lors de la phase d'entretien chez les patients « ADT-échec » avec répondeurs tardifs

(A) Comparators versus guselkumab 100 mg Q8W



(B) Comparators versus guselkumab 200 mg Q4W



Au total, l'importante hétérogénéité des études incluses rend l'interprétation des données délicate. Dans le traitement de la RCH active modérée à sévère, aucune différence en faveur du guselkumab en termes d'efficacité en traitement d'induction et d'entretien n'a été mise en évidence en comparaison aux traitements biologiques et aux JAKi (dont l'upadacitinib 15 mg), y compris chez les patients « ADT-échec » avec répondeurs tardifs. L'absence de mise en évidence d'une différence ne permet cependant pas de conclure à la non-infériorité ou à l'équivalence entre les médicaments. Cette comparaison indirecte n'a pas pris en compte le profil de tolérance (effets indésirables) de ces différents médicaments.

On peut regretter l'absence de donnée permettant d'évaluer l'impact relatif de ces médicaments sur la qualité de vie des patients et, à plus long terme, sur la morbidité.

3.3 Profil de tolérance

Selon le RCP, le profil de sécurité global du guselkumab (TREMFYA) est similaire chez les patients atteints de psoriasis, de rhumatisme psoriasique et de recto-colite hémorragique. L'effet indésirable le plus fréquent est les infections des voies respiratoires (chez environ 8 % des patients dans les études sur la recto-colite hémorragique et jusqu'à 15 % des patients dans les études cliniques sur le psoriasis et le rhumatisme psoriasique) sont un effet indésirable de survenue très fréquente. Les effets indésirables de survenue fréquente sont les suivants : céphalée, diarrhée, éruption cutanée, arthralgie.

Dans l'étude clinique de phase III d'entretien dans la recto-colite hémorragique jusqu'à la semaine 44, la proportion de patients ayant rapporté une ou plusieurs réactions au site d'injection du guselkumab a été de 3,7% (7 patients) dans le groupe guselkumab 200 mg par voie sous-cutanée toutes les 4 semaines (le guselkumab 200 mg était administré sous forme de deux injections de 100 mg dans l'étude clinique de phase III d'entretien dans la recto-colite hémorragique) et aucune réaction au site d'injection dans le groupe guselkumab 100 mg par voie sous-cutanée toutes les 8 semaines. La plupart de ces réactions étaient légères et aucune n'a été grave. Selon les analyses poolées des études de phase II et III réalisées chez des patients atteints de RCH, environ 12 % (N = 58) des patients recevant le guselkumab pendant une période allant jusqu'à 56 semaines ont développé des anticorps anti-médicament. Parmi eux, environ 16 % (N = 9) ont eu des anticorps qualifiés de neutralisants, soit 2 % de l'ensemble des patients traités par guselkumab. La présence d'anticorps anti-médicament n'a pas été associée à une réduction de l'efficacité ou à la survenue de réactions au site d'injection.

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode contraceptive efficace pendant le traitement et jusqu'à au moins 12 semaines après l'arrêt du traitement. Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation du guselkumab (TREMFYA) pendant la grossesse.

Données issues du PBER couvrant la période du 13/07/2023 au 12/07/2024 (« période de référence ») : TREMFYA (guselkumab) qui a obtenu sa première AMM aux Etats-Unis le 13 juillet 2017 est autorisé dans 91 pays dans les indications suivantes : psoriasis en plaque, rhumatisme psoriasique actif et pustulose palmoplantaire. En Europe, les indications autorisées à ce jour par l'EMA sont le psoriasis en plaques, le rhumatisme psoriasique actif.

Au 12/07/2024, 12 890 patients ou sujets sains avaient été exposés au guselkumab dans le cadre d'essais au cours du développement clinique de TREMFYA (guselkumab) ; l'exposition internationale cumulée de TREMFYA (guselkumab) a été estimée, à partir des données de ventes depuis la commercialisation jusqu'au 30/06/2024, en cumulé à 588 988 patients-années, 157 980 patients-années concernaient la région Europe et 270 144 les Etats Unis. Au total, 94 à 100% des patients (selon les régions) étaient atteints de psoriasis.

Tableau 6. Résumé des risques du plan de gestion des risques (PGR) de TREMFYA (guselkumab) (version 10.4 du 11/02/2025)

Risques importants identifiés	– Aucun
Risques importants potentiels	– Infections graves – Tumeurs – Maladie sérique – Événements cardiovasculaires majeurs
Informations manquantes	– Exposition durant la grossesse – Utilisation chez les patients ≥ 65 ans. – Profil de tolérance à long terme du guselkumab

Des questionnaires de suivi ciblés sont mis en place pour collecter des informations complémentaires pour les cas rapportés d'infections graves, de tumeur, de maladie sérique ou d'évènement cardiovasculaire majeur.

Mesures de suivi de pharmacovigilance : pour minimiser les risques d'infection et ceux liés à une possible augmentation des enzymes hépatiques, des précautions d'emploi et de surveillance avant et pendant la mise sous traitement par guselkumab (TREMFA) sont préconisées (cf. RCP).

Des études de pharmacovigilance sont en cours dans le traitement du psoriasis et de la recto-colite hémorragique :

Etude	Schéma d'étude	Objectif	Echéances
C0168Z03	Registre ouvert multicentrique de patients atteints de psoriasis et candidats à un traitement systémique comprenant des produits biologiques (Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry [PSOLAR])	Profil de tolérance à long terme.	Début du registre : juin 2007 Rapport intermédiaire : Q4 2025 Rapport final : Q4 2030
CNT01959PSO4001	Bénéfice/risque à long terme du traitement systémique dans le psoriasis : registre allemand sur les produits biologiques et systémiques dans le psoriasis.	Profil de tolérance du guselkumab à long terme.	Début du registre : janvier 2008 Rapport intermédiaire : Après le recrutement des 500 premiers patients traités par le guselkumab (dont 250 traités pendant au moins un an) Rapport final : Q4 2030
CSIMM001324	Étude de cohorte rétrospective utilisant des bases de données de notifications pour évaluer les effets indésirables sur la grossesse et le nourrisson chez les femmes atteintes de psoriasis exposées au guselkumab plutôt qu'à d'autres thérapies biologiques pendant leur grossesse.	Surveiller l'évolution de la grossesse chez les femmes exposées au guselkumab pendant la grossesse et l'évolution de l'état de santé des nourrissons jusqu'à l'âge d'un an.	Début de la collecte : 31/12/2022 Rapport intermédiaire : Q4 2025 Rapport final : Q2 2031
NT01959UCO3001	Etude d'extension à long terme de phase 2b/3 randomisée versus placebo, en double aveugle, en groupe parallèle. Protocole multicentrique pour évaluer l'efficacité et la tolérance du guselkumab dans le traitement de la RCH active modérée à sévère	Profil de tolérance à long terme du guselkumab jusqu'à 4 ans à la suite des évaluations de la semaine 44 dans la phase d'entretien. Durée totale du suivi de 5 ans.	Début de la collecte : 31/07/2020 Rapport final : Q3 2028
CNT01959UCO3004	Etude de phase 3, randomisée versus placebo en double aveugle, en groupes parallèles. Protocole multicentrique pour évaluer l'efficacité et la tolérance du guselkumab par voie sous-cutanée dans le traitement de la RCH active modérée à sévère	Profil de tolérance à long terme du guselkumab jusqu'à environ 4,5 ans de traitement suivant les évaluations de la semaine 24. Durée totale du suivi de 5 ans.	Début de collecte : 13/09/2022 Rapport final : Q4 2029

3.4 Modification du parcours de soins

Sans objet.

3.5 Programme d'études

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

→ Dans l'indication évaluée

Adulte

Nom de l'étude	Design	Disponibilité des données
ASTRO	Étude de phase 3 multicentrique, randomisées, en double-aveugle, contrôlée vs placebo, en groupes parallèles qui évalue l'efficacité et la tolérance du guselkumab comme traitement d'induction sous-cutané chez les patients atteints d'une RCH modérée à sévère	2025
DUET-UC	Étude de phase 2b multicentrique randomisée, en double aveugle, contrôlée vs. placebo et comparateur actif, groupes parallèles évaluant l'efficacité de l'association guselkumab (GUS) + golimumab (GOLI) à S48 comparé au GUS et au GOLI chez les patients avec une RCH active modérée à sévère ayant eu une réponse inadéquate, une perte de réponse ou une intolérance à une ou plusieurs biothérapies	2025
VEGA ⁵	Étude clinique de phase 2a, randomisée, en double aveugle, contrôlée activement, en groupes parallèles, multicentrique, visant à évaluer l'efficacité et l'innocuité d'un traitement associant guselkumab et golimumab chez des participants atteints de colite ulcéreuse modérément à sévèrement active à S38.	2024-2025

→ Dans d'autres indications

Plusieurs études sont en cours, notamment dans la maladie de Crohn :

Nom de l'étude	Design & Rationnel	Disponibilité des données
FUZION	Etude de phase 3, randomisée, contrôlée par placebo, en groupes parallèles et multicentrique évaluant l'efficacité et la sécurité du guselkumab chez des patients atteints de la maladie de Crohn fistulisante périanale.	2028
REASON	Etude de phase 3b, en ouvert, multicentrique évaluant la cicatrisation transmurale et l'effet modificateur de la maladie du guselkumab chez des patients atteints de la maladie de Crohn	2029
DUET-CD	Étude de phase 2b multicentrique randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo et comparateur actif, groupes parallèles évaluant l'efficacité de l'association guselkumab (GUS) + Golimumab (GOLI) à S48 comparé au GUS et au GOLI chez les patients avec une maladie de Crohn active modérée à sévère ayant eu une réponse inadéquate, une perte de réponse ou une intolérance à une ou plusieurs biothérapies	2025

Études dites « en vie réelle » :

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
LEGACY	Étude internationale non interventionnelle en pratique médicale courante évaluant la persistance du guselkumab chez les patients atteints de la maladie de Crohn et de colite ulcéreuse	Avril 2028

⁵ Brian G Feagan et al. Guselkumab plus golimumab combination therapy versus guselkumab or golimumab monotherapy in patients with ulcerative colitis (VEGA): a randomised, double-blind, controlled, phase 2, proof-of-concept trial. Lancet Gastroenterol Hepatol 2023;8(4):307-320.

4. Discussion

Le guselkumab (TREMIFYA) est un anticorps dirigé contre le fragment p19 de l'IL-23 comme le mirikizumab. Son évaluation clinique dans le traitement de la recto-colite hémorragique (RCH) active modérée à sévère chez l'adulte repose principalement sur deux études de phase 3 randomisée contre placebo, sans groupe contrôle actif, en traitement d'induction et en traitement d'entretien. TREMFYA (guselkumab) a démontré sa supériorité par rapport au placebo (activité intrinsèque) dans une population pour moitié naïve de biothérapie ou d'un anti-JAK sur des critères cliniques, endoscopiques et de qualité de vie. La quantité d'effet est du même ordre que celle observée avec les autres molécules. Les résultats observés dans le sous-groupe des patients non naïfs sont exploratoires ; ils suggèrent une efficacité moindre en induction mais équivalente en entretien à celle de la population globale de l'étude. Les données issues d'une comparaison indirecte par méta-analyse en réseau ne suggère pas de bénéfice clinique additionnel du guselkumab en comparaison aux médicaments de 2^{ème} ligne et/ou de 3^{ème} ligne. Sur la base des données disponibles, le profil de tolérance du guselkumab apparaît bon.

Il n'y a pas d'essai de comparaison directe du guselkumab versus un autre traitement dans la RCH en 2^{ème} ou 3^{ème} ligne. La principale question soulevée par l'évaluation de ce médicament est donc de situer ce nouveau traitement dans la stratégie thérapeutique de la RCH par rapport aux (nombreux) comparateurs disponibles, notamment le mirikizumab (OMVOH), autre inhibiteur d'IL23 de développement quasiment concomitant, et l'ustékinumab (développement concomitant dans la RCH).

Tous les médicaments actuellement disponibles sont à visée symptomatique, aucun traitement curatif n'étant disponible à l'exception de la procto-colectomie totale avec anastomose iléo-anale. La prise en charge thérapeutique est ascendante, la 1^{ère} ligne de traitement étant constituée par les salicylés, les corticoïdes et les immunosuppresseurs. Avant d'envisager de passer aux biothérapies qui constituent la 2^{ème} ligne, le médecin devrait s'assurer que les traitements de 1^{ère} ligne ont été prescrits à dose adéquate notamment pour le 5-ASA et l'azathioprine (2 à 2,5 mg/j) et pour une durée suffisante. En 2^{ème} ligne, le choix est entre un anti-TNF (infliximab, adalimumab, golimumab) et un anti-intégrine (védoлизumab). Il est nécessaire d'optimiser ces traitements et de switcher de classe avant d'envisager la 3^{ème} ligne de traitement qui sera souvent en fait une quatrième ou cinquième ligne. A ce stade de la prise en charge, les options thérapeutiques sont les suivantes :

- un anti-IL12/23, l'ustékinumab (STELARA, SMR important, ASMR V) : il a induit dans l'essai pivotale une rémission clinique à S8, avec une différence par rapport au placebo de 10,1%. Dans le sous-groupe stratifié des malades ayant un antécédent d'échec à une biothérapie, la différence sur la rémission clinique à S8 a été de 11,4%. Pour la rémission clinique à S44, les différences avec le placebo ont été de 16,6% (90mg/12s) et 16,9% (90mg/8s) pour l'ensemble des malades et de 22,9% et 36,9% chez les patients bio-exposés.
- un anti-IL23 p19, le mirikizumab (OMVOH, SMR modéré, ASMR V) : il a induit une rémission clinique à S12 par rapport au placebo avec une différence de 6,7% et une rémission clinique avec une différence de 30,5% à S40 chez les patients bio-exposés.
- un des anti-JAK : les anti-JAK ont comme intérêt une prise par voie orale, leur rapidité d'action et l'absence d'immunogénicité. On dispose de 3 médicaments en France : upadacitinib (RINVOQ, SMR Important, ASMR V) ; tofacitinib (XELJANZ, SMR Important, ASMR V) et filgotinib (JYSELECA, SMR modéré, ASMR V). Un avis du PRAC a identifié les facteurs de risque (patients âgés de plus de 65 ans, patients ayant des antécédents de maladie cardio-vasculaire athérosclérotique ou d'autres facteurs de risque cardio-vasculaire comme le tabagisme, patients avec des facteurs de risque de tumeur maligne) motivant dans ces cas une utilisation en l'absence d'une autre option thérapeutique et à posologie réduite. La différence de rémission clinique avec le placebo est de 9,5% et 11,7% pour le tofacitinib, de 7,2% pour le filgotinib. Pour l'upadacitinib chez les patients bio-exposés, la différence versus placebo en induction d'une

rémission clinique est de 17,5% et 27,1% (21,6% et 29% pour la population globale et pour la maintenance de 33% et 41,6% (30,7% et 39% en global). L'upadacitinib a donc une efficacité importante et son activité se maintient chez les patients bio-exposés.

Le guselkumab a des résultats d'efficacité qui semblent similaires à ceux du mirikizumab (OMVOH), un autre anti IL-23 p19. Ses résultats cliniques (versus placebo) sont également en accord également avec ceux d'un 3^{ème} anti-IL12 p19 (risankizumab, SKYRIZI) avec une différence versus placebo de 14% en population globale pour la rémission clinique à S12 mais seulement de 7,2% chez les patients bio-exposés (ustékinumab exclu) et de 13,4 % et 6,3% pour la maintenance selon la posologie⁶. SKYRIZI a l'AMM dans la RCH depuis 2024 mais n'a pas encore été évalué par la Commission. Les données cliniques d'efficacité concordantes de ces trois anti-IL 23 p19 indiquent donc une quantité d'effet faible pour l'induction d'une rémission et faible à modéré pour le traitement d'entretien, avec notamment une perte d'efficacité probable (selon les analyses en sous-groupes) chez les patients ayant reçu précédemment un traitement de 2^{ème} ligne (anti-TNF, védolizumab) ou le tofacitinib (anti-JAK). On ne dispose pas de données d'efficacité chez les patients ayant reçu de l'ustékinumab (STELARA), fréquemment utilisé en 3^{ème} ligne, ces patients n'ayant pas été inclus dans les essais de phase 3.

Au total en l'absence de comparaison au traitement de 2^{ème} ligne (anti-TNF alpha et védolizumab) dont la place est bien établie, le guselkumab devrait être réservé à la 3^{ème} ligne ce qui correspond à l'indication revendiquée. En l'absence de comparaison aux autres médicaments disponibles en 3^{ème} ligne, ni d'avantages supplémentaires attendus en termes d'efficacité, de tolérance ou de maniabilité, il n'est pas possible de le positionner par rapport à ces derniers.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, des limites en termes de transposabilité, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire de TREMFYA (guselkumab) sur la morbi-mortalité ou la qualité de vie dans le traitement de la recto-colite hémorragique chez l'adulte.

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que dans le périmètre de l'évaluation dans le traitement de la recto-colite hémorragique :

5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

→ Dans le périmètre du remboursement :

Sur la base des données cliniques disponibles, le choix du médicament en 3^{ème} ligne se fait de façon individualisée en prenant en considération le profil de la maladie avec notamment les manifestations extra-digestives, les antécédents du patient, les traitements reçus, les préférences du malade (dont la voie d'administration. IV, SC ou per os). La présence de manifestations rhumatologiques (rhumatisme axial ou périphérique) peut orienter vers un anti-JAK également indiqué dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde et de la spondylarthrite axiale. Les précautions d'emploi des anti-JAK concernent peu les patients atteints de RCH (35 à 40 ans en moyenne dans les essais ; tabagisme rare à l'inverse des patients souffrant de maladie de Crohn, rares cancers associés) ; parmi les anti-JAK, l'upadacitinib

⁶ Louis E et al. Risankizumab for ulcerative colitis. Two randomized trials. JAMA 2024;332(11):881-897.

est une option en raison de son efficacité importante, y compris chez les patients ayant reçu des biothérapies multiples.

TREMFYA (guselkumab) constitue dans le traitement de la recto-colite hémorragique active modérée à sévère une alternative en 3^{ème} ligne de la stratégie thérapeutique chez les patients adultes ayant eu une réponse insuffisante, une perte de réponse ou une intolérance aux traitements conventionnels, à au moins un anti-TNFα et au védolizumab. La 3^{ème} ligne, en cas d'échec de la précédente, est mal codifiée en l'absence de comparaison directe entre les traitements notamment l'ustekinumab (STELARA) et le mirikizumab (OMVOH, mécanisme d'action similaire).

→ Dans le périmètre inclus dans l'AMM mais non retenu pour le remboursement :

La place de TREMFYA (guselkumab) reste à établir.

5.2 Compérateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu

Compte tenu de la prise en charge actuelle (paragraphe 2.2) et de la place du médicament dans la stratégie thérapeutique (paragraphe 5.1), les compérateurs cliniquement pertinents (CCP) dans le périmètre retenu (c'est-à-dire en 3^{ème} ligne) sont ceux cités dans le paragraphe 2. 2, c'est-à-dire après optimisation du traitement par anti-TNFα : ustekinumab (STELARA) ; mirikizumab (OMVOH), etrasimod (VELSIPITY) ; anti-JAK (RINVOQ, XELJANJ et JYSELECA) en l'absence de facteurs de risque. En effet, les anti-JAK ne doivent être utilisés qu'en l'absence d'alternative thérapeutique appropriée chez les patients suivants : les patients âgés de 65 ans et plus ; les patients ayant des antécédents de maladie cardiovasculaire athérosclérotique ou d'autres facteurs de risque cardiovasculaire (tels que patients fumeurs ou anciens fumeurs de longue durée) ; les patients avec des facteurs de risque de tumeur maligne (par exemple, une tumeur maligne actuelle ou des antécédents de tumeur maligne).

5.3 Service Médical Rendu

- Gravité de la maladie : la recto-colite hémorragique (RCH) est une maladie inflammatoire chronique intestinale (MICI) se traduisant par une diarrhée chronique sévère sanglante, évoluant par poussées. Elle entraîne une dégradation marquée de la qualité de vie et expose les malades à des complications graves : colites aiguës, dysplasie et cancer du côlon.
- Il s'agit d'un médicament à visée symptomatique et à visée préventive des récidives de la RCH.
- Le rapport efficacité/effets indésirables du guselkumab (TREMFYA) chez l'adulte dans le traitement de la RCH est moyen, avec notamment un effet en comparaison au placebo au mieux modéré sur la rémission clinique, et sachant que la quantité d'effet en comparaison au placebo apparaît plus faible dans la sous-population de patients en échec à au moins un anti-TNFα ou au védolizumab ou au tofacitinib. Le profil de tolérance apparaît bon sur la base des données disponibles.
- Il s'agit d'un traitement de 3^{ème} ligne au regard des thérapies disponibles (cf. 5.1). Il existe des alternatives médicamenteuses en 2^{ème} ligne et en 3^{ème} ligne.

→ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité et la prévalence de la RCH, maladie chronique grave et invalidante dont la morbidité est élevée en raison de la fréquence des poussées, de ses complications et du recours à la chirurgie. La RCH est également responsable d'une altération marquée de la qualité de vie,

- du besoin médical partiellement couvert, notamment en 3^{ème} ligne,
- de la réponse partielle au besoin identifié compte tenu :
 - de l'absence d'impact supplémentaire démontré sur la morbi-mortalité, en raison d'une taille d'effet en comparaison au placebo au mieux modéré sur la rémission clinique, d'un effet sur la qualité de vie établie uniquement en comparaison au placebo, et de l'absence de comparaison aux alternatives médicamenteuses de 2^{ème} ou de 3^{ème} ligne,
 - de l'absence d'impact supplémentaire démontré sur l'organisation des soins, le parcours de soin et de vie pour le patient ou son entourage, au regard des alternatives disponibles,

TREMFYA (guselkumab) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par TREMFYA (guselkumab) est :

- modéré uniquement dans le traitement de la recto-colite hémorragique active modérée à sévère chez les patients adultes ayant eu une réponse insuffisante, une perte de réponse ou une intolérance aux traitements conventionnels, à au moins un anti-TNFα et au védolizumab,
- insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale et au regard des alternatives disponibles dans les autres situations de l'AMM.

La Commission donne un avis :

- favorable à l'inscription de TREMFYA (guselkumab) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités uniquement dans le périmètre retenu et aux posologies de l'AMM,
- défavorable à l'inscription de TREMFYA (guselkumab) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans les autres situations couvertes par l'indication AMM.

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

5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- de la qualité méthodologique des deux études pivots (contrôlées, randomisées, double-aveugle, choix pertinents des critères de jugement dont la qualité de vie, taille des effectifs), mais sachant que le choix du placebo est regrettable en particulier chez les patients naïfs de tout traitement biologique, et que l'évaluation de l'efficacité a été faite dans une population hétérogène regroupant patients naïfs et non naïfs de traitement biologique ;
- de la démonstration de supériorité du guselkumab par rapport au placebo, avec une quantité d'effet au mieux modérée sur la rémission clinique dans la population globale des études ; de l'absence de démonstration d'un effet sur le recours à la colectomie ;
- de l'absence de donnée comparative versus les anti-TNFα chez les patients ayant eu une réponse inadéquate à un traitement de fond conventionnel et naïfs anti-TNFα, et versus le védolizumab (ENTYVIO), alors que ces comparaisons étaient possibles ;
- et du bon profil de tolérance du guselkumab,

la Commission considère que TREMFYA (guselkumab) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique actuelle qui comprend les comparateurs pertinents.

Dans les autres situations de l'AMM : sans objet.

5.5 Population cible

La population cible de TREMFYA (guselkumab) correspond selon l'indication AMM aux adultes atteints de recto-colite hémorragique (RCH) active modérée à sévère qui ont eu une réponse inadéquate, une perte de réponse ou une intolérance soit au traitement conventionnel soit à un agent biologique.

La population cible de TREMFYA (guselkumab) dans le périmètre d'indication remboursable selon l'avis de la Commission est celle des adultes atteints de RCH active modérée à sévère qui ont eu une réponse inadéquate, une perte de réponse ou une intolérance aux traitements conventionnels, à au moins un anti-TNFα et au védolizumab.

Estimation de la population cible :

- ➔ Aucune étude épidémiologique française récente permettant d'estimer la prévalence de la RCH n'a été retrouvée.
- ➔ Selon l'avis rendu pour ENTYVIO (védolizumab) le 07/01/2015, la population cible de STELARA (ustekinumab) dans la RCH active modérée à sévère chez les patients en échec au traitement conventionnel et au traitement biologique (anti-TNFα et védolizumab) serait inférieure à 10 000 patients. Celle des patients en échec des immunosuppresseurs, corticoïdes, des anti-TNFα et du védolizumab est moindre et serait de l'ordre de 5 000 patients.
- ➔ En faisant l'hypothèse que la prise en charge dans la RCH est stable, le nombre de patients concernés en 3^{ème} ligne de traitement peut être approché par les données de population des bases de données de l'Assurance Maladie comme le nombre de patients en Affection Longue Durée, ALD 24 « Recto-colite hémorragique et maladie de Crohn évolutive » laquelle recensait 166 560 patients pour le régime général en 2017 et dont l'incidence est de 17 270 patients par an. Par ailleurs, la croissance moyenne de la prévalence entre 2013 et 2017 a été de 4% et celle de l'incidence de 7,3%. En France, la RCH représente environ 40% des MICI ; aucune donnée épidémiologique française ne permet d'estimer la part des formes modérées à sévères en échec des corticoïdes et/ou des immunosuppresseurs. Selon les avis d'experts, 15% des RCH relèveraient d'un traitement par anti-TNFα.

La population cible de TREMFYA (guselkumab) dans la RCH active modérée à sévère ayant une réponse inadéquate avec perte de réponse ou intolérance à un traitement conventionnel et/ou à un traitement biologique parmi les anti-TNFα et le védolizumab est de moins de 10 000 patients. Celle des patients en échec des immunosuppresseurs, corticoïdes, et des médicaments biologiques serait moindre, de l'ordre de 5 000 patients. Par ailleurs, une proportion de patients en échec à un anti-TNFα bénéficiera de diverses stratégies, actuellement mises en place en pratique clinique courante, d'optimisation de leurs traitements anti-TNFα : augmentation des doses ou de la fréquence d'administration, ajout d'immunosuppresseurs, changement d'anti-TNFα et certains patients seront orientés vers la chirurgie. D'autres recevront en alternative le védolizumab (ENTYVIO). Les données épidémiologiques ne permettent pas de préciser ces proportions. Au total, la population dans le périmètre d'indication remboursable selon l'avis de la Commission est celle des adultes atteints de RCH active modérée à sévère en échec des traitements conventionnels, à au moins un anti-TNFα et au védolizumab (ENTYVIO), soit au maximum 5 000 adultes.

La population cible est estimée à 5 000 patients.

5.6 Demande de données

Sans objet.

5.7 Autres recommandations de la Commission

→ Conditionnements

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

→ Recommandations particulières au vu des exigences de qualité et de sécurité des soins liées au médicament

La Commission recommande le statut de médicament d'exception pour TREMFYA (guselkumab) dans cette indication.