

AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS

guselkumab

TREMFYA 100 mg et
200 mg,solution injectable en seringue et stylo préremplis (100 et
200 mg) et solution à diluer pour perfusion (200 mg)

Inscription

Adopté par la Commission de la transparence le 19 novembre 2025

- Maladie de Crohn
- Adulte
- Secteurs : Ville et Hôpital

Synthèse de l'avis

Avis favorable au remboursement uniquement comme « traitement de la maladie de Crohn active modérée à sévère chez les patients adultes en échec (réponse insuffisante, perte de réponse ou intolérance) d'un traitement conventionnel (corticoïdes ou immunosuppresseurs) et d'au moins un anti-TNF ou qui ont une contre-indication médicale à ces médicaments.

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

Place dans la stratégie thérapeutique	Dans le périmètre du remboursement : chez les patients adultes atteints de maladie de Crohn active modérée à sévère, TREMFYA (guselkumab) est un traitement de 3^{ème} ligne après échec d'un traitement conventionnel incluant un corticoïde ou un immunosuppresseur (dont l'azathioprine et la 6-mercaptopurine) et au moins un anti-TNF (adalimumab, infliximab). Les données disponibles ne permettent pas de le situer par rapport aux autres médicaments de 3^{ème} ligne (risankizumab, ustékinumab, vedolizumab et upadacitinib). Dans le périmètre inclus dans l'AMM mais non retenu pour le remboursement : TREMFYA (guselkumab) n'a pas de place dans les autres situations de l'AMM, c'est-à-dire chez les patients en échec à un traitement conventionnel mais naïfs d'au moins un anti-TNF, comme traitement de 2^{ème} ligne, en l'absence de données cliniques d'efficacité robustes l'ayant comparé aux anti-TNF chez des patients naïfs d'au moins un anti-TNF.
Service médical rendu (SMR)	IMPORTANT uniquement dans le « traitement de la maladie de Crohn active modérée à sévère chez les patients adultes en échec (réponse insuffisante, perte de réponse ou intolérance) d'un traitement conventionnel (corticoïdes ou immunosuppresseurs) et d'au moins un anti-TNF ou qui ont une contre-indication médicale à ces traitements.

	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 par rapport à l'ustékinumab (STELARA). Compte tenu de : – de la qualité méthodologique de la démonstration de l'efficacité de TREMFYA (guselkumab) dans trois études contrôlées, randomisées versus placebo, en double-aveugle, avec un schéma d'étude sans re-randomisation entre l'induction et l'entretien, réalisées chez des patients majoritairement en échec à au moins un anti-TNF, – d'une quantité d'effet cliniquement pertinente en comparaison au placebo sur des critères d'évaluations pertinents, cliniques et endoscopiques, en traitement d'induction (12 semaines) et d'entretien (48 semaines) dans ces études, – des résultats de la comparaison directe entre ustékinumab et guselkumab qui ne démontrent pas de manière robuste la supériorité du guselkumab dans la population globale et dans le sous-groupe (exploratoire) des patients naïfs d'un traitement de 2^{ème} ligne, – de l'absence d'impact supplémentaire établi avec le guselkumab sur les complications (fistules, sténoses), les manifestations extra-intestinales de la maladie de Crohn et le recours à la chirurgie, – et du profil de tolérance favorable de TREMFYA (guselkumab) dans la maladie de Crohn, la Commission considère que TREMFYA (guselkumab) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à l'ustékinumab (STELARA) à posologie optimisée (en injection SC toutes les 8 semaines) dans le traitement de la maladie de Crohn active modérée à sévère chez les patients adultes en échec (réponse insuffisante, perte de réponse ou intolérance) d'un traitement conventionnel (corticoïdes ou immunosuppresseurs) et d'au moins un anti-TNF α ou qui ont une contre-indication médicale à ces traitements. Dans les autres situations de l'AMM : sans objet.
Population cible	La population cible est estimée à 16 700 patients au maximum.

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	7
2.3 Couverture du besoin médical	9
3. Synthèse des données	10
3.1 Données disponibles	10
3.1.1 Etudes de phase 3 GALAXI-2 et 3 (NCT03466411)	10
3.1.2 Etude de phase 3 GRAVITI (NCT05197049)	18
3.1.3 Comparaison indirecte par méta-analyse en réseau	22
3.2 Profil de tolérance	25
3.3 Modification du parcours de soins	27
3.4 Programme d'études	27
4. Discussion	28
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	30
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	30
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu	30
5.3 Service Médical Rendu	30
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	32
5.5 Population cible	32
5.6 Demande de données	33
5.7 Autres recommandations de la Commission	33
6. Annexes	34

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 – Novembre 2025

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Extension d'indication Modification des conditions d'inscription
Indication concernée par l'évaluation	Indication de l'AMM : « TREMFYA est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints de maladie de Crohn active modérée à sévère ayant présenté une réponse inadéquate, une perte de réponse ou une intolérance à un traitement conventionnelle ou à un traitement biologique. » Périmètre de l'indication concerné par la demande du laboratoire : « Traitement de la maladie de Crohn active modérée à sévère chez les patients adultes en échec (réponse insuffisante, perte de réponse ou intolérance) d'un traitement conventionnel (corticoïdes ou immunosuppresseurs) et d'au moins un anti-TNF α ou qui ont une contre-indication médicale à ces traitements. » 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 (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 seringue préremplie en verre assemblée dans un stylo prérempli de 1 ml (CIP : 34009 301 607 5 6) TREMFYA 200 mg solution injectable en seringue préremplie – 1 seringue prérempli en verre de 2 ml (CIP : 34009 303 143 9 5) TREMFYA 200 mg solution injectable en stylo prérempli – 1 seringue préremplie en verre assemblée dans un stylo prérempli de 2 ml (CIP : 34009 303 144 0 1) TREMFYA 200 mg solution 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 européenne 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 pré-rempli. 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 : « traitement des patients adultes atteints de rectocolite 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. »

	– 02/05/2025 : « traitement des patients adultes atteints de maladie de Crohn 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. » L'AMM est associée à un Plan de gestion des risques (PGR) européen (version 11.2) Plan d'investigation pédiatrique associé à l'AMM : Oui/Non
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	« Maladie de Crohn : l'un des deux schémas posologiques d'induction suivants est recommandé : 200 mg administrés par perfusion intraveineuse à la semaine 0, à la semaine 4 et à la semaine 8. Voir le RCP de Tremfya 200 mg, solution à diluer pour perfusion. Ou 400 mg administrés par injection sous-cutanée (administrés en deux injections consécutives de 200 mg chacune) à la semaine 0, à la semaine 4 et à la semaine 8. Suite au schéma posologique d'induction, la dose d'entretien recommandée à partir de la semaine 16 est de 100 mg administrée par injection sous-cutanée 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 précisions, 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	Allemagne (évaluation de l'IQWiG, décision du G-BA en attente) : Germany's lower health technology assessment (HTA) body IQWiG on Monday recommended "minor added benefit" for Johnson & Johnson's Tremfya in patients with Crohn's disease who have not responded to a prior biologic therapy. The recommendation was driven by an advantage in life quality seen for Tremfya (guselkumab) over one of the designated comparators, ustekinumab, IQWiG said in its recommendation. The recommendation was driven by an advantage in life quality seen for Tremfya (guselkumab) over one of the designated comparators, ustekinumab, IQWiG said in its

	recommendation. G-BA differentiated between two subgroups: those who have inadequately responded to, lost response to, or have an intolerance to conventional therapy or 2) a biological drug – a TNF-α antagonist, integrin inhibitor or interleukin inhibitor. For both subgroups, G-BA selected AbbVie's Skyrizi (risankizumab), Takeda's Entyvio (vedolizumab), adalimumab, infliximab, or ustekinumab as the appropriate comparator therapies (ACT). AbbVie's Rinvoq (upadacitinib) was defined as a suitable comparator for the second subgroup. For the first subgroup, the studies showed no relevant differences between Tremfya and ustekinumab treatment in any of the assessed endpoints. As a result, IQWiG recommended 'no added benefit' for this subgroup. IQWiG identified an advantage in the morbidity endpoint 'corticosteroid-free remission' for Tremfya in the second subgroup. However, the magnitude of the effect was no more than marginal. In terms of life quality, a benefit for Tremfya in the Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ) total score was identified. No differences were seen in adverse events (AEs). IQWiG noted that a dose escalation, as specified in Tremfya's product information, was not allowed in the GALAXI studies. As a result, the drug was potentially underdosed in the trials. On the other hand, the comparator ustekinumab was administered every eight weeks, instead of 12 weeks and was therefore overdosed. Overall, the studies were associated with a high risk of bias, given the high proportion of missing and imputed values for morbidity and life quality, and lack of follow-up after treatment discontinuation, IQWiG said. In conclusion, IQWiG recommended a 'minor added benefit' for the subgroup of patients not responding to a prior biologic therapy. Etats-Unis : TREMFYA is an interleukin-23 antagonist indicated for the treatment of adult patients with: moderate-to-severe plaque psoriasis who are candidates for systemic therapy or phototherapy, active psoriatic arthritis, moderately to severely active ulcerative colitis and moderately to severely active Crohn's disease.
Autres indications de l'AMM	TREMFYA (guselkumab) est également indiqué en France dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère, du rhumatisme psoriasique, de la recto-colite hémorragique, chez l'adulte (Cf RCP pour les libellés d'indications de l'AMM)
Evaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation : • Date d'examen et d'adoption : 19 novembre 2025. – Contributions de parties prenantes : Oui (contribution écrite par AFA) – Expertise externe : Oui

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

Description de la maladie

La maladie de Crohn est une maladie inflammatoire chronique intestinale (MICI) pouvant atteindre n'importe quel segment du tube digestif, de l'œsophage au rectum. Elle provoque inflammation et épaississement de la paroi, des ulcères, fissures et perforations. Maladie de cause inconnue, une prédisposition génétique, des facteurs immunologiques et environnementaux peuvent être associés. Elle concerne tous les âges, mais elle est plus souvent diagnostiquée chez l'adulte jeune entre 20 et 30 ans, avec une légère prédominance féminine. La localisation est pour 1/3 iléale isolée, 1/3 iléocolique et 1/3 colique isolée ;

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

La MC est une maladie sévère évoluant par poussées avec des phases de rémission. Lors des poussées, elle se traduit principalement par des douleurs abdominales, des diarrhées avec ou sans émissions sanglantes. La fatigue est fréquente. La MC peut aussi s'accompagner de manifestations extra-intestinales (articulaires, cutanées, oculaires, générales...). Les complications de l'inflammation sont la dénutrition, les anémies inflammatoires et/ou carentielles, le retard de croissance chez l'enfant.

En cas de symptômes sévères, l'hospitalisation peut être nécessaire. Les lésions structurales peuvent s'aggraver à bas bruit se compliquant de sténoses au niveau de l'intestin grêle, de perforations et de fistules (dont anales) à l'origine de péritonites (localisées ou généralisées) et d'abcès. En cas d'atteinte colique étendue évoluant depuis plus de 8 ans, les patients ont un risque augmenté de cancer colo rectal. Après 10 ans d'évolution, et bien que la moitié ait déjà été opérée, les récurrences sont fréquentes.

La MC altère donc de façon marquée la qualité des patients et son évolution au long cours est handicapante.

Épidémiologie

En France, la maladie de Crohn (MC) touche environ une personne sur 1 000. L'incidence est de l'ordre de 6 pour 100 000 habitants par an. L'incidence de la maladie de Crohn a augmenté de 5,3 à 7,6 cas pour 100 000 habitants entre 1988 et 2014 d'après le registre Epimad. Sur cette même période, la maladie a touché des sujets de plus en plus jeunes, avec une augmentation importante de l'incidence chez les adolescents (+ 126%)¹. Selon les données de l'Assurance Maladie, l'ALD 24 « Rectocolite hémorragique et maladie de Crohn évolutive » recensait 166 560 patients pour le régime général en 2017, dont 92 060 patients pour la Maladie de Crohn uniquement. La prévalence ainsi calculée est de 149 pour 100 000 pour la MC (prévalence calculée sur la population du RNIAM)². En appliquant cette prévalence à la population de 18 ans ou plus (52 641 954 adultes, INSEE 1er janvier 2020), 78 436 patients adultes seraient concernés.

2.2 Prise en charge actuelle^{3,4}

Tous les patients atteints de maladie de Crohn (MC) sont à prendre en charge selon l'activité de la maladie appréciée par le Crohn's Disease Activity Index (CDAI). Selon des recommandations internationales de 2021 (« STRIDE II »), les traitements visent à obtenir l'amélioration des symptômes cliniques à court terme, la rémission symptomatique et la normalisation des marqueurs de l'inflammation (CRP et CF) à moyen terme et l'obtention d'une cicatrisation muqueuse, la restauration de la qualité de vie et l'absence d'handicap liée à la maladie à plus long terme.

La prise en charge actuelle fait appel d'abord à des traitements « conventionnels » : corticoïdes et immunosuppresseurs (azathioprine, 6-mercaptopurine et méthotrexate). En 2^{ème} ligne de traitement, des anti-TNFα (infliximab et adalimumab, également des immunosuppresseurs) sont réservés aux situations d'échec ou d'intolérance du traitement conventionnel. Chez certains patients, une absence ou insuffisance de réponse initiale, une perte de réponse (échappement) ou une intolérance au traitement par anti-TNFα peuvent être observées. Selon la nature de l'échec, diverses attitudes d'optimisation du traitement sont possibles :

- augmentation des doses ou de la fréquence d'administration de l'anti-TNFα ;
- changement pour un second anti-TNFα ;
- recours à un autre médicament « biologique » ayant une autre cible que l'anti-TNFα :
 - **risankizumab** (SKYRIZI), **védolizumab** (anti-intégrine) et **ustekinumab** (anti-IL12/23) préconisés en 3^{ème} ligne après échec des traitements conventionnels et des anti-TNFα. Après

¹ Gower-Rousseau C, Leroyer A, Génin M, Savoye G, Sarter H, Pariente B et al. Épidémiologie descriptive et évolution dans le temps et l'espace de l'incidence des maladies inflammatoires chroniques intestinales dans le nord-ouest de la France (1988-2014). Bull Epidemiol Hebd 2019;13:228-36. http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2019/13/2019_13_2.html.

² Cf. Avis de la Commission de transparence pour REMSINA (infliximab) du 7/10/2020.

³ Torres J. et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment. J Crohns Colitis 2020;14(1):4-22.

⁴ Turner D et al. STRIDE-II: An Update on the Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE) Initiative of the International Organization for the Study of IBD (IOIBD): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target strategies in IBD. Gastroenterology 2021;160(5):1570-1583.

échec d'un traitement conventionnel incluant un immunosuppresseur (dont l'azathioprine et la 6-mercaptopurine) ou un corticoïde et au moins un anti-TNF (adalimumab, infliximab), compte tenu des résultats des études du risankizumab versus placebo, de la démonstration d'une supériorité de l'efficacité clinique du risankizumab par rapport à l'ustékinumab dans l'étude SEQUENCE (étude randomisée, en simple aveugle) ; des données cliniques déjà évaluées par la Commission pour le védolizumab (ENTYVIO) ; de la place actuelle des anti-JAK (upadacitinib) dans le traitement des MICI, la Commission de la transparence a considéré que parmi ces trois médicaments, le **risankizumab** peut être considéré comme le médicament à privilégier. Après échec d'un traitement conventionnel incluant un immunosuppresseur (dont l'azathioprine et la 6-mercaptopurine) ou un corticoïde, mais naïf d'anti-TNF, SKYRIZI (risankizumab) n'a pas de place établie⁵.

- **L'upadacitinib (RINVOQ)**, un inhibiteur de janus kinas (anti-JAK), représente aussi une alternative⁶. La Commission préconise d'utiliser l'upadacitinib (RINVOQ) en cas de réponse inadéquate, de perte de réponse ou d'intolérance aux traitements conventionnels et à au moins un anti-TNFα, et lorsque les alternatives sont moins appropriées. En effet, compte tenu de l'absence de donnée clinique robuste établissant la supériorité d'efficacité ou l'équivalence de l'upadacitinib (RINVOQ) en comparaison aux alternatives médicamenteuses de 2^{ème} et 3^{ème} ligne, et du surrisque en termes de tolérance (événements cardiovasculaires majeurs, cancer, thromboembolie veineuse, infections graves et décès) par rapport aux anti-TNF, identifié lors de la réévaluation du PRAC, le rapport efficacité/effets indésirables de l'upadacitinib (RINVOQ) 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). Lorsque la prescription de l'upadacitinib (RINVOQ) est envisagée, il convient de tenir compte de la nécessité d'un suivi de différents paramètres biologiques (hématologiques et lipidiques). La prescription doit être faite dans le strict respect des recommandations du RCP (voir RCP et paragraphe 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi et 4.8 Profil de tolérance). La Commission souhaite rappeler que les anti-JAK sont contre-indiqués en cas de grossesse du fait des effets tératogènes mis en évidence chez l'animal, et que pour les femmes en âge de procréer, une contraception efficace doit être mise en place pendant le traitement et après l'arrêt du traitement (voir le RCP et <http://lecrat.fr/> pour plus de précisions).

Aucun médicament n'a montré qu'il permettait d'éviter le recours à la chirurgie. La chirurgie est une option également dans certains cas ; elle ne guérit pas la maladie (récidives fréquentes).

Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

Les traitements médicamenteux et non médicamenteux dans le périmètre de l'évaluation, c'est-à-dire chez les adultes ayant eu une réponse inadéquate, une perte de réponse ou une intolérance à un traitement conventionnel ou à une biothérapie sont les suivants :

⁵ Cf. Avis rendu pour SKYRIZI dans le traitement de la maladie de Crohn le 28/02/2024.

⁶ Cf. Avis rendu pour RINVOQ (upadacitinib) dans le traitement de la maladie de Crohn le 29/11/2023.

➔ Traitements médicamenteux

En échec du traitement conventionnel (corticoïdes et immunosuppresseurs comme AZA ou 6-MP) : on dispose de deux comparateurs, des anti-TNF α : adalimumab (HUMIRA et ses biosimilaires, voie SC) ; infliximab (REMICADE et ses biosimilaires, voie IV). Le risankizumab (SKYRIZI), le védolizumab (ENTYVIO), l'ustékinumab (STELARA) et l'upadacitinib (RINVOQ) ont un SMR insuffisant chez les patients n'ayant jamais reçu d'anti-TNF α .

En échec du traitement conventionnel comprenant un immunosuppresseur (comme AZA ou 6-MP) ou un corticoïde et au moins un anti-TNF α ou ayant des contre-indications médicales à ces traitements (3^{ème} ligne, indication revendiquée pour la prise en charge par le laboratoire), les alternatives sont les suivantes :

- réintroduction d'un anti-TNF α (infliximab, adalimumab) ;
- utilisation d'un traitement ayant une autre cible que le TNF α :
 - **risankizumab** (SKYRIZI, voies SC et IV) : après échec d'un traitement conventionnel incluant un immunosuppresseur (dont l'azathioprine et la 6-mercaptopurine) ou un corticoïde et au moins un anti-TNF (adalimumab, infliximab), : SKYRIZI est un traitement de 3^{ème} ligne. Compte tenu des résultats des études du risankizumab versus placebo ; de la démonstration d'une supériorité de l'efficacité clinique du risankizumab par rapport à l'ustékinumab dans l'étude SEQUENCE (étude randomisée, en simple aveugle) ; des données cliniques déjà évaluées par la Commission pour le védolizumab (ENTYVIO) ; de la place actuelle des anti-JAK (upadacitinib) dans le traitement des MICI, la Commission considère que parmi ces trois médicaments, le risankizumab peut être considéré comme le médicament à privilégier en 3^{ème} ligne⁷.
 - ustékinumab (STELARA voies SC et IV), un inhibiteur d'interleukines anti-IL12 et -23.
 - védolizumab (ENTYVIO voies SC et IV), un inhibiteur sélectif de l'intégrine β 7 humaine.
 - upadacitinib (RINVOQ voie orale), un anti-JAK.

➔ Traitements non-médicamenteux

Chirurgie d'ablation totale ou partielle du tube digestif.

2.3 Couverture du besoin médical

Le besoin médical dans la maladie de Crohn (MC) est donc actuellement partiellement couvert par les alternatives disponibles de 2^{ème} et de 3^{ème} ligne. En cas d'échec des anti-TNF α (inefficacité, perte de réponse, intolérance), les options thérapeutiques sont néanmoins actuellement limitées. Il persiste donc un besoin médical à disposer de traitements efficaces et bien tolérés chez l'adulte dans les formes modérées à sévères.

⁷ Cf. Avis de la Commission rendu pour SKYRIZI dans la maladie de Crohn du 28/02/2024.

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

L'évaluation de l'intérêt clinique de TREMFYA (guselkumab) dans le traitement de la maladie de Crohn repose essentiellement sur les résultats de trois études cliniques comparatives randomisées, en double aveugle et multicentriques conduites chez des patients adultes atteints de la maladie de Crohn active modérée à sévère :

- ➔ Etudes GALAXI 2 et GALAXI 3⁸⁹ : deux études au schéma identique de phase III de supériorité, multicentriques, randomisées, en double aveugle et en groupes parallèles, dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance de guselkumab par rapport au placebo et à l'ustekinumab (comparateur cliniquement pertinent et prescrit à posologie optimisée) en induction IV puis en entretien SC. Les études GALAXI 2 et 3 ont un schéma d'étude continu « treat-through » c'est-à-dire sans re-randomisation après l'induction.
- ➔ GRAVITI¹⁰ : étude de phase III de supériorité, multicentrique, randomisée, en double aveugle et en groupes parallèles, dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance de guselkumab par rapport au placebo, en induction SC puis en entretien SC. L'étude GRAVITI évalue donc l'administration sous-cutanée en induction de guselkumab, comme alternative à l'administration intraveineuse généralement utilisée avec d'autres traitements disponibles.

Le laboratoire a également fourni les résultats d'une comparaison indirecte (non publiée) dont l'objectif était de comparer l'efficacité du guselkumab versus différents médicaments disponibles dans la prise en charge de la maladie de Crohn active modérée à sévère chez l'adulte, via une méta-analyse en réseau (NMA). Les analyses ont été réalisées selon la phase de traitement (induction et entretien) mais aussi selon le statut des patients vis-à-vis des traitements antérieurs (en échec de traitement biologique « Bio-échec » ou en échec des traitements conventionnels « Con-échec » ou en échec de l'un ou l'autre « Mixte-échec »).

3.1.1 Etudes de phase 3 GALAXI-2 et 3 (NCT03466411)

Sources¹¹ : protocole version 6, SAP v.2, CSR GALAXI-2 (2 304 pages) et GALAXI-3 (2 380 pages), publication unique selon le plan d'analyse soumis à la FDA dans la revue du Lancet (Panaccione et al, 2025).

Objectif et schéma de l'étude

L'objectif des deux études cliniques GALAXI 2 et GALAXI 3 était d'évaluer l'efficacité clinique et endoscopique, et la tolérance du guselkumab chez des sujets adultes atteints de la maladie de Crohn active,

⁸ Panaccione R et al. Efficacy and safety of intravenous induction and subcutaneous maintenance therapy with guselkumab for patients with Crohn's disease (GALAXI-2 and GALAXI-3): 48-week results from two phase 3, randomised, placebo and active comparator-controlled, double-blind, triple-dummy trials. Lancet 2025;406(10501):358-375.

⁹ Panaccione R et al. Efficacy and safety of guselkumab therapy in patients with moderately to severely active Crohn's disease : results of the GALAXI 2 & 3 PHASE 3 STUDIES. Gastroenterology 2025 ;169 (2) : 308-325. & Gastroenterology 2024;166(5):1057b-1057b2.

¹⁰ Ailsa Hart et al. Efficacy and Safety of Guselkumab Subcutaneous Induction and Maintenance in Participants with Moderately to Severely Active Crohn's Disease: Results from the Phase 3 GRAVITI Study. Gastroenterology 2025;169(2):308-325.

¹¹ Panaccione R, Danese S, Feagan BG, D'Haens G, Afzali A, Reinisch W, et al. EFFICACY AND SAFETY OF GUSELKUMAB THERAPY IN PATIENTS WITH MODERATELY TO SEVERELY ACTIVE CROHN'S DISEASE: RESULTS OF THE GALAXI 2 & 3 PHASE 3 STUDIES. Gastroenterology [Internet] 2024 ;166(5):1057b-1057b2. Available from: [https://doi.org/10.1016/s0016-5085\(24\)05019-4](https://doi.org/10.1016/s0016-5085(24)05019-4).

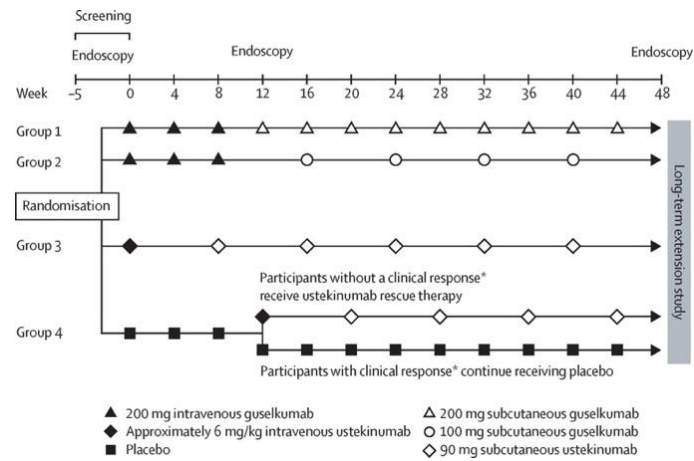
modérée à sévère. Ces deux études ont des schémas similaires, complexes : il s'agit d'études de supériorité de phase 3, multicentriques (186/198 sites) et internationales (36/39 pays dont France), randomisées, en double aveugle, à triple placebo, comparant en 4 bras parallèles l'efficacité du guselkumab à un placebo et à un traitement actif (ustekinumab, un comparateur cliniquement pertinent) (selon ratio 2:2:2:1) :

- guselkumab 200mg par voie IV à S0, S4 et S8, puis (entretien) 200mg par voie SC toutes 4 semaines de S12 à S44
- guselkumab 200mg par voie IV à S0, S4 et S8, puis (entretien) 100mg par voie SC toutes 8 semaines de S16 à S40
- ustekinumab 6mg/kg par voie IV à S0, puis (entretien) 90mg par voie SC toutes 8 semaines de S8 à S40
- placebo par voie IV toutes 4 semaines à S0, S4, S8 ; à S12, **les sujets n'ayant pas répondu ont reçu un traitement de secours masqué à base d'ustekinumab**

La randomisation a été stratifiée à la randomisation sur le score de sévérité CDAI ($\leq$; >300), de sévérité endoscopique SES-CD ($\leq$; >12), sur l'existence d'un échec aux biothérapies et la prise de corticoïdes (oui/non).

Principales dates des études

Date	Description
06-dec-2017	Protocole version 1 GALAXI-2
10-dec-2018	Amendement 1 GALAXI-2 – modification critère inclusion endoscopique
13-nov-2019	Amendement 2 GALAXI-2 – doses guselkumab
08-jan-2020	Début des inclusions GALAXI-2
22-jan-2020	Début des inclusions GALAXI-3
20-oct-2020	Amendement 3 GALAXI-2 – modification critère inclusion SES-CD + ajout réponse endoscopique à S12 en Co-CJP & population analyse modifiée
21-juil-2021	Amendement 4 GALAXI-2 – augmentation durée suivi
12-juil-2022	Amendement 5 GALAXI-2 & 3 – modification CJP et 2nd hiérarchisés selon FDA (analyse globale) et séparée (EMA), diminution taille échantillon (1540->980)
01-sep-2023	Cut-off date
12-sep-2023	SAP groupé GALAXI-2 & 3 & GRAVITI
20-oct-2023	SAP version 2 GALAXI-2 & 3
20-oct-2023	Fin des inclusions GALAXI-2
18-mars-2024	CSR GALAXI-3
19-mars-2024	CSR GALAXI-2



Population de l'étude et traitements reçus

Les sujets inclus devaient être des adultes atteints de maladie de Crohn d'activité modérée à sévère (CDAI 220-450) depuis au moins 3 mois, avec au moins 1 critère thérapeutique parmi les suivants (**donc, possiblement naïfs aux biothérapies** ou non, **et dans ce cas avec ou sans réponse inadéquate/intolérance à ces médicaments**) :

- sous corticoïdes, azathioprine, mercaptopurine, ou méthotrexate
- réponse inadéquate ou intolérance à ces traitements
- dépendance aux corticoïdes
- réponse inadéquate ou intolérance aux biothérapies (au moins 50-75% des inclus).

Des patients éligibles à un traitement de 2^{ème} ligne (par anti-TNF) ou de 3^{ème} ligne (par exemple par ustékinumab ou par risankizumab de mécanisme d'action similaire à celui du guselkumab) ont donc été inclus dans ces études.

Critères de jugement

Il y a de nombreux critères d'évaluation dont l'évaluation prend en compte le contrôle du risque alpha global lié à la multiplicité des tests statistiques réalisés.

Co-critère de jugement principal : proportion de patients en rémission clinique à la semaine 12 et proportion de patients en réponse endoscopique à la semaine 12.

Une analyse regroupant les données des 2 groupes guselkumab (patients ayant tous reçu 200 mg en induction) a été prévue.

Critères secondaires hiérarchisés :

1. Pour la comparaison du guselkumab au placebo :
 - Proportion de patients en rémission clinique sans corticoïdes à la semaine 48.
 - Proportion de patients atteignant une réponse endoscopique à la semaine 48.
 - Proportion de patients en rémission PRO-2 à la semaine 12.
 - Proportion de patients atteignant une réponse sur la fatigue à la semaine 12.
 - Proportion de patients en rémission endoscopique à la semaine 12.
2. Pour la comparaison du guselkumab à l'ustekinumab :
 - Proportion de patients en rémission clinique couplée à une réponse endoscopique à la semaine 48.

- Proportion de patients en rémission endoscopique à la semaine 48.
- Proportion de patients en rémission clinique à la semaine 48.
- Proportion de patients atteignant une réponse endoscopique à la semaine 48.
- Proportion de patients en rémission PRO-2 à la semaine 48.
- **Proportion de patients en rémission clinique sans corticoïdes à la semaine 48.**
- Proportion de patients en rémission clinique durable à la semaine 48.

En plus de la séquence hiérarchisée des tests, la lecture des résultats doit tenir compte également des modifications « régionales » (EMA) des critères de jugement.

Les deux critères composites étaient définis initialement par :

- (1) réponse clinique (définie par une diminution ≥ 100 du score CDAI ou un CDAI < 150) à S12 ET à S48 ;
 - (2) réponse clinique à S12 ET réponse endoscopique (définie par une amélioration $\geq 50\%$ du score SES-CD ou un score SES-CD ≤ 2) à S48,
- avec comparaison hiérarchisée des deux groupes de guselkumab (différant sur la dose en entretien) au placebo

Hypothèses :

Un total d'environ 980 patients (490 par étude, 280 sujets inclus dans les groupes guselkumab et 70 dans le groupe placebo) a été justifié (amendement 5) pour obtenir une puissance $\geq 90\%$ sur chaque étude pour démontrer initialement un bénéfice de 40-45% sur la réponse clinique à S12 et S48, en supposant une valeur de 8-10% dans le bras placebo, et un bénéfice de 30-35% sur la réponse clinique à S12 avec réponse endoscopique à S48, en supposant 2-5% dans le bras placebo. Ces hypothèses sont **devenues dans chaque étude pour l'EMA, en regroupant les données des 2 groupes de dose en entretien (200 et 100 mg) de guselkumab : détecter une différence de 35 à 40% sur la rémission clinique à S12 vs 10-15% dans le groupe placebo avec puissance de 99% et détecter une différence de 20-25% sur la réponse endoscopique à S12 en supposant 10-13% dans le groupe placebo avec une puissance de 95%, selon des tests du χ^2 au risque alpha bilatéral de 0,05.**

Analyse : test stratifié de Cochrane-Mantel-Haenszel (sur facteurs de stratification de la randomisation) sur la population des randomisés ayant reçu $\geq$ une dose de traitement ET (amendement 3) satisfaisant aux critères d'éligibilité du Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease (SES-CD).

Gestion des données manquantes :

Le score CDAI a été calculé à chaque visite si ≥ 4 des 8 composantes étaient disponibles. Si moins de 4 composantes étaient disponibles, le score CDAI était considéré comme manquant pour cette visite ; dans le cas contraire, toute composante manquante était imputée par méthode LOCF.

Commentaire : cette méthode d'imputation (last observation carried forward, LOCF), qui suppose que le dernier résultat mesuré est constant dans le temps après la dernière mesure, une hypothèse irréaliste, est responsable d'un biais dans l'estimation de l'effet thérapeutique (Saha, 2009).

Critères de jugement secondaires hiérarchisés (mais sans hypothèse sur les bénéfices es-comptés) :

Les critères ont été modifiés ainsi que leur hiérarchie pour les analyses « region-specific ». Ils sont devenus (presque tous) non composites :

- **rémission clinique sans corticoïdes S48, réponse endoscopique S48, rémission PRO2 S12, vs placebo (1^{ère} famille),**
- **réponse fatigue S12 vs placebo, rémission clinique à S12 et réponse endoscopique à S48, rémission endoscopique S48 vs ustekinumab (2e famille),**
- **rémission clinique, réponse endoscopique et rémission PRO2 tous S48 vs ustekinumab (3e famille),**
- **rémission clinique sans corticoïdes, rémission clinique durable S48 vs ustekinumab, rémission endoscopique S12 vs placebo (4e famille).**

Par ailleurs, les données des deux groupes de dose d'entretien (200 et 100 mg) du guselkumab ont été regroupées pour la comparaison au placebo des critères mesurés à la semaine 12 (S12).

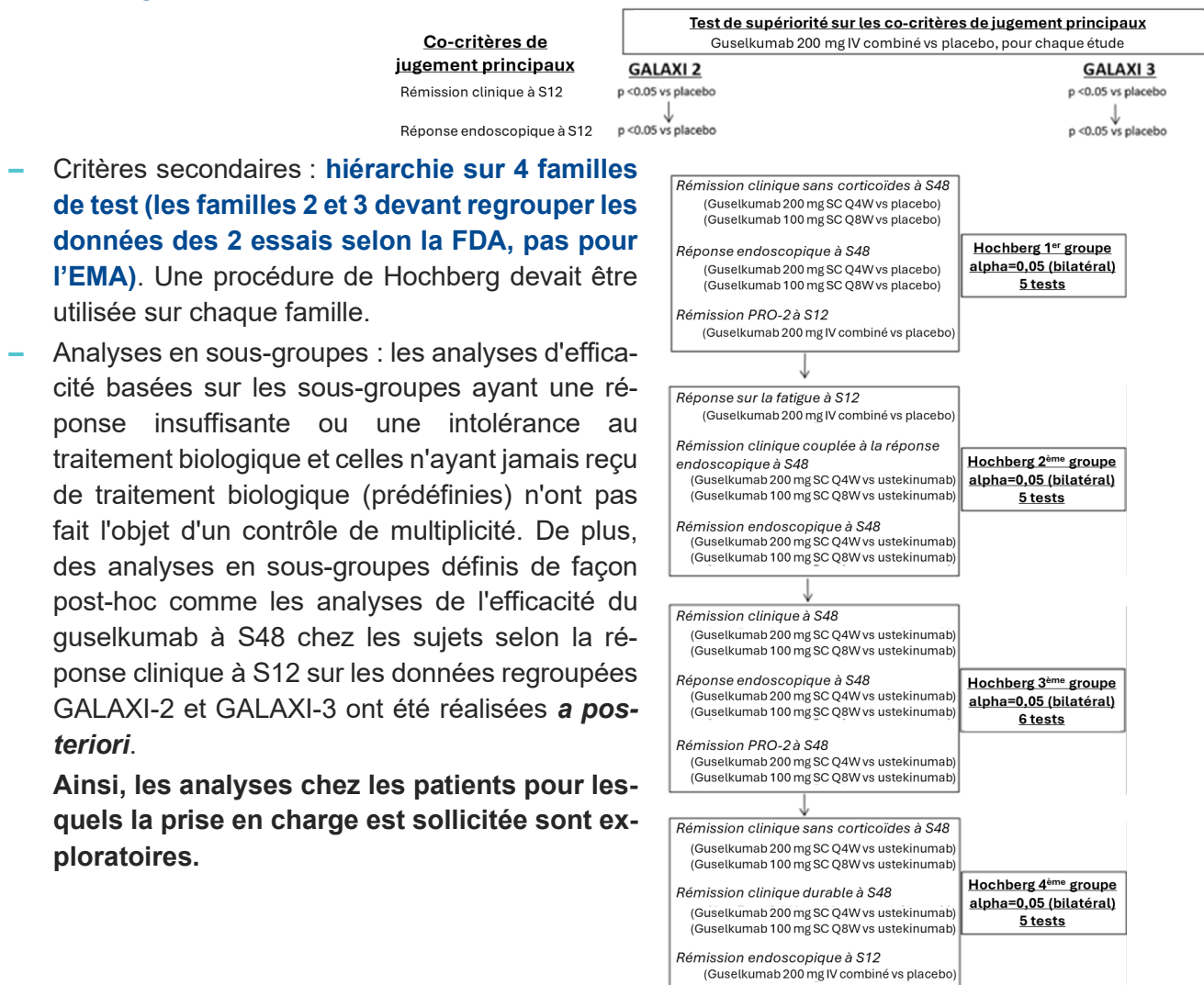
RESULTATS des études GALAXI-2 et 3

Chaque étude a fait l'objet d'une analyse statistique hiérarchisée, sur ces différents critères, sur chaque essai de façon indépendante (**pour l'EMA**). Par ailleurs une analyse en sous-groupes a été réalisée selon que les patients soient naïfs ou non naïfs de biothérapie (critères stratifiés) qui représentent environ chacun la moitié de la population globale. De nombreuses autres critères, dont la qualité de vie, ont été analysés, mais à titre exploratoire.

L'interprétation des résultats doit tenir compte de la méthodologie mise en oeuvre avec des comparaisons multiples (évaluation du traitement d'induction et d'entretien dans une même étude, quatre bras d'étude, deux doses d'entretien, très nombreux critères secondaires, analyses individuelles et regroupement initialement des études, analyses exploratoires dans des sous-groupes stratifiés) rendant l'interprétation de la significativité statistique réelle des résultats complexe. Le contrôle des risques d'erreur sur chaque étude est décrit ci-dessous.

Contrôle des risques d'erreur sur chaque étude

- Co-critères principaux : **la comparaison porte sur la réunion des 2 groupes de guselkumab (200 mg induction) vs placebo.**



Population

Les deux études ont concerné chacune un peu plus de 500 patients ; soit environ 1 000 patients au total.

Il s'agit de patients effectivement une maladie de Crohn modérée à sévère comme en attestent les scores cliniques et endoscopiques à l'inclusion avec une répartition globalement homogène des caractéristiques des patients et des sous-types de la maladie entre les différents bras (sauf pour la présence de fistule). Les patients (N = 1049) ont été répartis comme suit après randomisation :

GALAXI-2 (524 inclus et 523 traités) : guselkumab 200mg 148 sujets (148 traités) ; 100mg 149 sujets (148 traités) ; ustekinumab 150 sujets (150 traités) ; placebo 77 sujets (77 traités) ; 49/76 (64%) patients du bras placebo ont reçu l'ustekinumab ; **268 (53%) avaient eu une réponse inadéquate ou une intolérance à une biothérapie (population « Bio-échec »)**. Des malades ont arrêté le traitement avant la fin de la phase d'entretien, pour manque d'efficacité et/ou EI : guselkumab 200mg 4,1%, 100mg 9,8%, ustekinumab 14,0%, placebo 37,0%.

GALAXI-3 (525 inclus et 513 traités) : guselkumab 200mg 151 sujets (150 traités) ; 100mg 148 sujets (143 traités) ; ustekinumab 150 sujets (148 traités) ; placebo 76 sujets (72 traités) ; 49/72 (68%) des patients du bras placebo ont reçu ustekinumab, **266 (52%) étaient en « Bio-échec »**. Des malades ont arrêté le traitement avant la fin de la phase d'entretien, pour manque d'efficacité et/ou EI : guselkumab 200mg 16,7%, 100mg 15,4%, ustekinumab 18,2%, placebo 19,4%.

Résultats des co-critères principaux de jugement dans les études GALAXI 2 et 3

GALAXI-2 :

Critère	guselkumab, poolé n=289	Placebo, n=76	Différence ajustée Mantel-Hanszel	Différence non ajustée
Rémission clinique à S12, % (n)	47,1% (136)	22,4% (17)	25,1% [14,1 ; 36,2] ; p<0,001	24,7% (12,8 ; 34,7)
Réponse endoscopique à S12, % (n)	37,7% (109)	10,5% (8)	27,7% [19,3 ; 36,1] ; p<0,001	27,2% (17,0 ; 35,2)

GALAXI-3 :

Critère	guselkumab, poolé n=293	Placebo, n=72	Différence ajustée Mantel-Hanszel	Différence non ajustée
Rémission clinique à S12, % (n)	47,1% (138)	15,3% (11)	31,1% [21,1 ; 41,3] ; p<0,001	31,8% (20,4 ; 40,8)
Réponse endoscopique à S12, % (n)	36,2% (106)	13,9% (10)	22,1% [12,2 ; 31,9] ; p<0,001	22,3% (11,2 ; 30,9)

Dans la population concernée par la demande de remboursement, soit la population « non naïve » de traitement biologique, l'analyse exploratoire suggère des résultats dans ce sous-groupe superposables à ceux de la population globale.

Comparaison guselkumab versus ustekinumab : résultats des critères secondaires avec contrôle du risque alpha (par hiérarchisation)

La séquence hiérarchique s'est interrompue pour chaque étude du fait d'une non significativité de la comparaison des hypothèses de la 2e famille comparant guselkumab et ustekinumab sur l'obtention d'une rémission clinique couplée à la rémission endoscopique à S48 (GALAXI-2) et rémission endoscopique à S48 (GALAXI-3).

GALAXI-2

Critère	Guselkumab 100, n=143	Guselkumab 200, n=146	Ustekizumab, n=143	Placebo, n=76	Différence ajustée vs 100 mg	Différence ajustée vs 200 mg
Réponse sur la fatigue à S12, % (n)	45,3% (131)			28,9% (22)	16,3% [4,6 ; 28,1] ; p=0,006	
Rémission clinique et réponse endoscopique à S48, % (n)	40,2% (60)	49,3% (72)	39,2% (56)		2,8% [-8,4 ; 14,1] p=0,620	10,2% [-0,6 ; 21,0] p=0,065
Rémission endoscopique à S48 %, % (n)	26,6% (38)	24,0% (35)	20,3% (29)		6,4% [-3,4 ; 16,2] p=0,199	3,8% [-5,2 ; 12,8] p=0,407

GALAXI-3

Critère	Guselkumab 100, n=143	Guselkumab 200, n=150	Ustekizumab, n=148	Placebo, n=72	Différence ajustée vs 100 mg	Différence ajustée vs 200 mg
Réponse sur la fatigue à S12, % (n)	43,3% (127)			18,1% (13)	25,7% [15,2 ; 36,2] ; p<0,001	
Rémission cli- nique et réponse endoscopique à S48, % (n)	41,3% (59)	45,3% (68)	28,4% (42)		12,7% [1,7 ; 23,7] p=0,024	16,9% [5,8 ; 27,9] p=0,003
Rémission endos- copique à S48, % (n)	23,8% (34)	18,7% (19)	12,8% (29)		10,9% [2,1 ; 19,7] p=0,015	5,3% [-2,8 ; 13,4] p=0,203

Concernant les données de la comparaison du guselkumab à l'ustékinumab, les résultats des deux études sont hétérogènes, avec une différence statistiquement significative sur la rémission endoscopique à 48 semaines en faveur du bras guselkumab (faible dose) que dans une des deux études et de faible ampleur (de l'ordre de 10%), et sur un critère composite associant réponse clinique et endoscopique à 48 semaines (pour les 2 doses) que dans une des deux études et peu pertinent. Aucune autre différence entre les deux médicaments n'a été mise en évidence, notamment sur la rémission clinique sans corticoïdes, le critère d'évaluation le plus pertinent en entretien. Les résultats sur les deux critères significativement en faveur du guselkumab (dans l'une des deux études) sont également les seuls statistiquement significatifs dans l'analyse regroupant ces deux études.

Concernant la population « non naïve » (patients concernés par la demande de remboursement), les données des analyses en sous-groupes, exploratoires, pour deux critères d'évaluation (critère composite et réponse endoscopique à 48 semaines) indiquent des résultats (proportions de réponses) plus faibles dans ce sous-groupe en comparaison à ceux dans la population globale des bras expérimentaux, supérieures en faveur du guselkumab, avec des différences de taille modeste entre les deux médicaments.

A noter qu'il n'y a pas eu de comparaison statistique dans les études GALAXI-2 ou 3 entre les deux doses d'entretien (100 mg toutes les 8 semaines ou 200 mg toutes les 4 semaines) ; aucune différence notable entre les deux schémas n'a été relevée (absence d'effet dose).

Qualité de vie

La qualité de vie des patients dans les études GALAXI 2 et 3 a été analysée selon des analyses exploratoires, ce qui est regrettable. Compte tenu de leur caractère exploratoire, aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats.

3.1.2 Etude de phase 3 GRAVITI (NCT05197049)

Sources¹² : SAP v.1, CSR, protocole

Objectif et schéma de l'étude

L'objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance du guselkumab en comparaison au placebo, d'abord en traitement d'induction de 12 semaines par voie SC de 400 mg toutes les 4 semaines (au lieu de 200 mg par voie IV dans les études GALAXI-2 et 3), puis en traitement d'entretien chez des patients adultes atteints de maladie de Crohn active modérée à sévère ayant une réponse insuffisante, une perte de réponse ou une intolérance à un traitement conventionnel et/ou à un agent biologique.

Il s'agit d'une étude de supériorité de phase 3, multicentrique (143 sites) et internationale (23 pays dont la France), randomisée en trois groupes parallèles équilibrés (rapport 1:1:1) entre 2 schémas d'administration de guselkumab (différant uniquement pour le traitement d'entretien : 200mg toutes les 4 semaines ou 100mg toutes les 8 semaines) en double aveugle vs (double) placebo, avec stratification à la randomisation sur le score de sévérité CDAI ($\leq$; >300), de sévérité endoscopique SES-CD ($\leq$; >12), sur l'existence d'un échec aux biothérapies et la prise de corticoïdes à l'inclusion (oui/non).

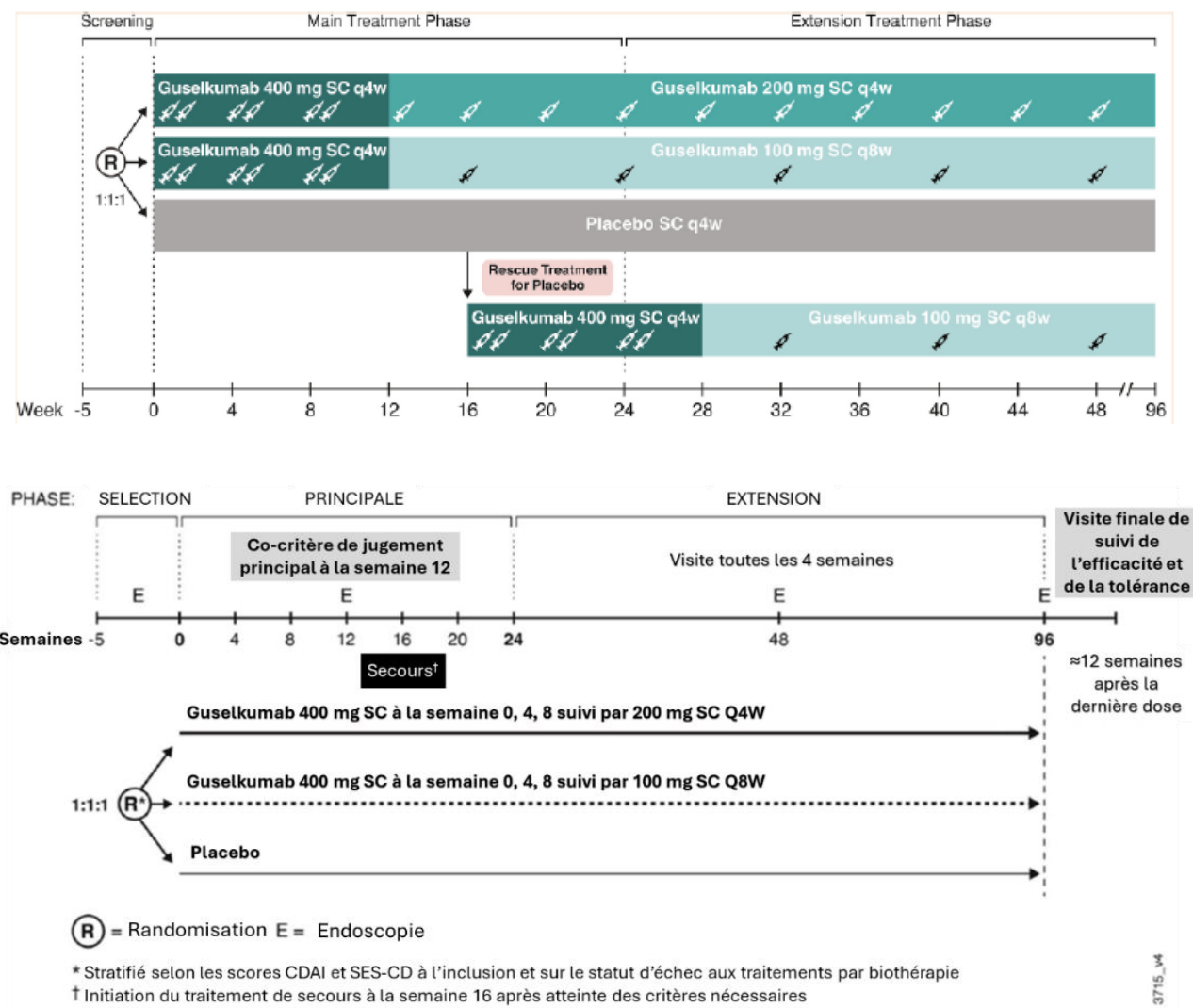
Principales dates de l'étude

Date	Description
03-sept-2021	Protocole version 1
22-fev-2022	Début des inclusions
12-sep-2023	SAP version 1
	Fin des inclusions
01-mars-2024	Data cut off
03-avril-2024	CSR

Population de l'étude et traitements reçus

Les patients qui recevaient du 5-ASA oral, des corticoïdes oraux, du 6-MP, de l'AZA, du MTX, des antibiotiques et/ou une nutrition entérale pour le traitement de la maladie de Crohn devaient poursuivre leur traitement (sauf pour les corticoïdes oraux, qui pouvaient être diminués uniquement après S12). Les malades du groupe placebo en échec d'induction recevaient du guselkumab à la dose de 400 mg toutes les 4 semaines entre S16 et S24, puis 100mg SC toutes les 8 semaines.

¹² Ailsa Hart, Remo Panaccione, Flavio Steinwurz, Silvio Danese et al. Efficacy and Safety of Guselkumab Subcutaneous Induction and Maintenance in Participants with Moderately to Severely Active Crohn's Disease: Results from the Phase 3 GRAVITI Study Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0016508525005220>.



Les critères d'inclusion et de non-inclusion dans GRAVITI sont similaires à ceux des études GALAXI-2 et 3.

Critères de jugement

Co-critère de jugement principal : rémission clinique et réponse endoscopique, évalués à S12.

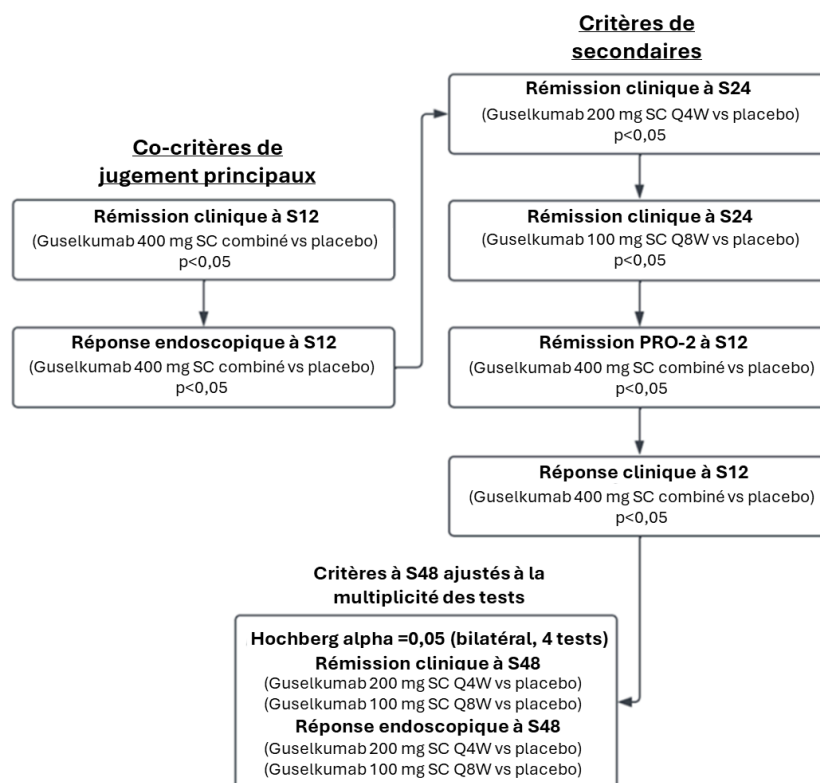
Hypothèses :

La taille de l'échantillon a été déterminée pour détecter une différence sur les co-critères de jugement principaux comme suit :

- rémission clinique à la semaine 12 : hypothèse d'un pourcentage de rémission clinique de 15% dans le groupe placebo et une différence entre les groupes guselkumab et placebo de 35%. L'inclusion de 212 patients dans les groupes guselkumab et de 106 patients dans le groupe placebo permettrait d'avoir d'une puissance de plus de 99% pour démontrer une différence entre les groupes au risque alpha bilatéral de 0,05.
- réponse endoscopique à la semaine 12 : hypothèse d'un pourcentage de réponse endoscopique de 13% dans le groupe placebo et une différence entre les groupes guselkumab et placebo de 17%. L'inclusion de 212 patients dans les groupes guselkumab et de 106 patients dans le groupe placebo permettrait d'avoir une puissance d'environ 94% pour démontrer une différence entre les groupes au risque alpha bilatéral de 0,05.

Analyse : comme précédemment, les analyses à S12 ont été réalisées sur les données regroupées des 2 schémas d'entretien de guselkumab vs placebo, dans la population Full Analysis Set (FAS), tous les randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement (≠ des populations analysées des études GALAXI).

Critères de jugement secondaires avec contrôle du risque alpha global par hiérarchisation des tests :



RESULTATS de l'étude GRAVITI

Un total de 350 sujets ont été randomisés dont 347 traités (population FAS), 115 dans chaque groupe guselkumab et 117 dans le groupe placebo.

Les patients avaient un âge moyen de 36 ans (étendue, 18-83), 58,5% étant de sexe masculin. A l'inclusion, le scores CDAI médian était de 290, celui de SES-CD de 10 ; 29,7% des patients étaient sous corticoïdes, 28,2% sous immunomodulateurs et **46,4% étaient en échec ou intolérants à une biothérapie**.

Un total de 316 (91,1%) patients de la population FAS ont complété les 48 premières semaines de l'étude (31 patients sont sortis d'étude au cours du suivi : 4,3% des patients avant S12 et 8,4% avant S24).

Résultats d'efficacité : une supériorité du guselkumab en comparaison au placebo a été démontrée en faveur du guselkumab sur l'ensemble des critères de jugements hiérarchisés, avec une différence cliniquement pertinente :

Tableau : Synthèse des résultats clefs de l'étude GRAVITI dans la population FAS

	Analyse principale				
	GUS 100 mg SC Q8W N=115	GUS 200 mg SC Q4W N=115	PBO N=117	Δ ajusté GUS 100 mg SC Q8W	Δ ajusté GUS 200 mg SC Q4W
	GUS 2x200 mg SC Q4W N=230			versus comparateur (%) [IC95] p	
Co-critères de jugement principaux					
1. Rémission clinique à S12, % (n)	56,1% (129)		21,4% (25)	34,9% [25,1 ; 44,6] ; p<0,001	
2. Réponse endoscopique à S12, % (n)	41,3% (95)		21,4% (25)	19,9% [10,2 ; 29,6] ; p<0,001	
Critère de jugement secondaires hiérarchisés					
3. Rémission clinique à S24, % (n)	60,9% (70)	58,3% (67)	21,4% (25)	39,3% [28,0 ; 57,0] ; p<0,001	37,0% [25,6 ; 48,4] ; p<0,001
4. Rémission PRO-2 à S12, % (n)	49,1% (113)		17,1% (20)	32,1% [22,9 ; 41,2] ; p<0,001	
5. Réponse clinique à S12, % (n)	73,5% (169)		33,3% (39)	40,3% [29,9 ; 50,7] ; p<0,001	
Groupe de critères hiérarchisés (procédure de Hochberg)					
6.1 Rémission clinique à S48, % (n)	60,0% (69)	66,1% (76)	17,1% (20)	42,8% [31,6 ; 54,0] ; p<0,001	48,9% [37,9 ; 59,9] ; p<0,001
6.2 Réponse endoscopique à S48, % (n)	44,3% (51)	51,3% (59)	6,8% (8)	37,5% [27,3 ; 47,7] ; p<0,001	44,6% [34,1 ; 55,0] ; p<0,001

GUS = Guselkumab ; PBO = Placebo

Commentaires : L'étude GRAVITI a donc comparé l'efficacité du guselkumab au placebo en traitement d'induction puis en traitement d'entretien, le guselkumab étant prescrit à forte dose (200 mg toutes les 4 semaines) ou à faible dose (100 mg toutes les 8 semaines) sur des critères d'évaluation similaires aux études GALIXI. Un peu plus de 300 patients atteints d'une maladie de Crohn modérée à sévère ont été inclus. Les résultats sont similaires à ceux rapportés dans les études GALAXI démontrant une supériorité statistiquement significative par rapport au placebo pour tous les critères de jugement avec une quantité d'effet du même ordre de grandeur. Des résultats exploratoires similaires sont retrouvés dans le sous-groupe stratifié des patients non naïfs (environ la moitié) qui est le sous-groupe concerné par la demande. **L'étude GRAVITI a comparé au placebo le guselkumab administré par voie SC aussi bien en induction qu'en entretien, avec des résultats proches à ceux obtenus avec un schéma d'induction par voie IV (et un traitement par voie SC). Aucun autre médicament de cette classe pharmacothérapeutique n'a l'AMM en induction par voie SC.**

Il n'y a pas eu de comparaison entre les deux schémas d'entretien (100 mg toutes les 8 semaines vs 200 mg toutes les 4 semaines) ; il n'y a pas de différence notable observée entre les deux schémas.

Qualité de vie

La qualité de vie des patients dans l'étude GRAVITI a été analysée selon des analyses exploratoires, ce qui est regrettable ; compte tenu de leur caractère exploratoire, aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats.

3.1.3 Comparaison indirecte par méta-analyse en réseau

Objectif et méthodologie

Cette comparaison indirecte (CI, non publiée) avait pour objectif d'évaluer l'efficacité du guselkumab en induction et en entretien comparativement à celle de médicaments ayant une AMM (pas nécessairement en France) pour le traitement de la maladie de Crohn active modérée à sévère chez l'adulte.

Le schéma d'étude est une **méta-analyse en réseau (NMA)** sur données publiées, utilisant un modèle linéaire généralisé à effets aléatoires avec une estimation Bayésienne. On dispose d'un rapport de l'analyse de faisabilité et de l'impact potentiel des facteurs d'hétérogénéité. Les données prises en compte (2 lecteurs indépendants) sont issues d'essais contrôlés randomisés (ECR) en double aveugle ou en ouvert, de phase II, III ou IV chez des adultes ayant eu une réponse inadéquate, une perte de réponse ou une intolérance aux traitements conventionnels (« Con-échec ») et/ou à au moins un médicament biologique (« Bio-échec »). La recherche a été faite plusieurs bases de données (EMBASE, MEDLINE, COCHRANE CENTRAL) entre 1995 et jusqu'au 27/07/2023. Le risque de biais a été évalué par l'échelle du NICE (2012) pour les ECR.

Les médicaments comparés outre le guselkumab sont des anti-TNF α (infliximab, adalimumab et certolizumab pegol), anti-IL-12/23 (**ustekinumab**), anti-IL-23 (**risankizumab**, mirikizumab), anti-intégrines (vedolizumab, natalizumab, etrolizumab), anti-JAK (tofacitinib, upadacitinib, filgotinib) et les modulateurs du récepteur de la sphingosine 1-phosphatase (ozanimod, etrasimod). Les groupes de traitement dans lesquels les posologies n'étaient pas celles de l'AMM ont été exclus de la NMA.

Critères de jugement

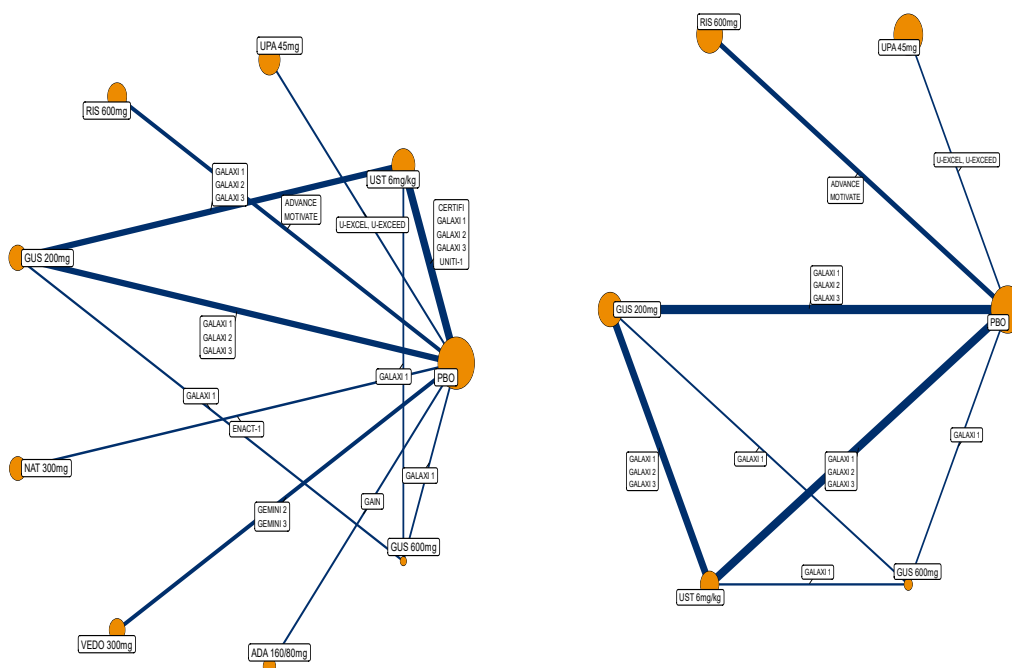
- principaux : rémission clinique (CDAI < 150) à l'induction et entretien, réponse clinique (réduction CDAI ≥ 100 ou CDAI < 150) à l'induction et entretien.
- secondaires : réponse endoscopique ($\text{SES-CD} \leq 4$ et augmentation ≥ 2 , sans sous-score > 1) à l'induction et entretien, réponse endoscopique (amélioration $\geq 50\%$ SES-CD ou $\text{SES-CD} \leq 2$) à l'induction et entretien, rémission sans corticoïdes à l'induction et entretien, rémission clinique couplée à une réponse endoscopique, réponse IBDQ (Inflammatory Bowel Disease Questionnaire score ≥ 170) à l'induction et entretien.

Le moment d'évaluation des critères de jugement d'efficacité variait selon les essais (pour l'induction le plus souvent entre les semaines 4 et 12 et pour l'entretien entre les semaines 22 et 56). Pour l'induction d'une rémission, le moment d'évaluation du critère de chaque étude a été celui de chaque essai. Pour l'entretien, la date d'évaluation la plus proche de la semaine 52 (et > à la semaine 24) a été choisie pour l'analyse principale, les études ayant un suivi de moins de 38 semaines n'ont pas été prises en compte.

La rémission clinique et la réponse clinique ont été analysées ensemble en tant que critère ordinal en utilisant un modèle de régression logit inverse multivarié. Compte tenu de l'hétérogénéité attendue entre les études, le modèle à effets aléatoires a été considéré comme modèle préférentiel. Pour les analyses de la phase d'entretien, les réponses considérées pour la NMA incluaient les réponses tardives dans l'analyse principale. Une analyse de sensibilité a été réalisée sans prendre en compte les répondeurs tardifs.

Les essais dans la maladie de Crohn peuvent être divisés en 4 catégories distinctes :

- « Treat through » : poursuite du traitement pour tous les patients sans condition ;
- « Treat through conditionnel » : 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 2ème induction : même design qu'au-dessus mais avec une possibilité de traitement actif pour les non-répondeurs, permettant d'obtenir une réponse tardive.



Réseaux des études chez les patients en échec ou intolérants aux biothérapies

Chacun des essais a estimé un effet différent dans une population différente, ce qui viole l'hypothèse de transitivité de la NMA. Pour pallier à cette limite méthodologique majeure, les études avec re-randomisation ont été « normalisées » pour simuler un schéma de type « treat-through » en suivant les recommandations du NICE (TA633). Pour éviter des imputations de données, les réponses tardives ont été incluses dans l'analyse principale au-delà du délai prévu, en l'absence d'impact sur l'estimation des effets de traitements estimés par la NMA. Pour prendre en compte les différences dans les caractéristiques de la population étudiée et leur impact sur les résultats, des méta-régressions ont été utilisées quand c'était possible.

Seuls les essais induction/entretien (« treat-through ») ont été inclus dans l'analyse principale.

Résultats

Les analyses ont été réalisées selon la phase de traitement (induction et entretien) et selon le statut des patients vis-à-vis des traitements antérieurs (en échec de traitement biologique « Bio-échec » ou en échec des traitements conventionnels « Con-échec » ou en échec de l'un ou l'autre « Mixte-échec »). Compte tenu du périmètre de remboursement sollicité, seuls les résultats dans la population « Bio-échec » sont rapportés par le laboratoire.

Phase d'induction

Parmi la population « Bio-échec » :

- réponse clinique : différences en faveur du guselkumab 200 mg IV en comparaison au vedolizumab (OR=3,22 ; IC95 [1,75 ; 6,11]), à l'adalimumab (OR=2,60 ; IC95 [1,24 ; 5,55]) et à l'ustekinumab 6mg/kg (OR=1,77 ; IC95 [1,11 ; 2,69]).
 - rémission clinique : différences en faveur du guselkumab 200 mg IV en comparaison au vedolizumab (OR=4,90 ; IC95 [1,90 ; 13,40]) et à l'ustekinumab 6mg/kg (OR=1,83 ; IC95 [1,05 ; 3,25]).
- Aucune autre différence entre les médicaments n'a été observée pour les autres comparaisons.
- réponse endoscopique seule ou couplée à la rémission clinique : aucune différence n'a été observée pour ces deux critères entre les médicaments.

Phase d'entretien

Parmi la population « Bio-échec » :

- Réponse clinique :
 - différences en faveur du guselkumab 100 mg SC Q8W en comparaison au vedolizumab (OR=6,22 ; IC95 [1,55 ; 27,63]) et à l'upadacitinib 15 mg 1 fois par jour (OR=3,42 ; IC95 [1,01 ; 10,37]).
 - différences en faveur du guselkumab 200 mg SC Q4W en comparaison au vedolizumab (OR=7,09 ; IC95 [1,71 ; 30,06]) et à l'upadacitinib aux dosages de 15 mg 1 fois par jour (OR=3,88 ; IC95 [1,25 ; 11,68]) et de 30 mg 1 fois par jour (OR=3,01 ; IC95 [1,02 ; 9,05]).
- Rémission clinique :
 - différences en faveur du guselkumab 100 mg SC Q8W en comparaison au vedolizumab (OR=8,28 ; IC95 [1,88 ; 41,09]).
 - différences en faveur du guselkumab 200 mg SC Q4W en comparaison au vedolizumab (OR=9,61 ; IC95 [2,15 ; 47,63]).

aucune autre différence entre les médicaments n'a été observée pour les autres comparaisons.
- Réponse endoscopique :
 - différence en faveur du guselkumab 100 mg SC Q8W en comparaison à l'ustekinumab (OR=1,82 ; IC95 [1,04 ; 3,20]).
 - différence en faveur du guselkumab 200 mg SC Q4W en comparaison à l'ustekinumab (OR=2,11 ; IC95 [1,22 ; 3,71]).
- Réponse endoscopique couplée à la rémission clinique :
 - différence en faveur du guselkumab 100 mg SC Q8W en comparaison à l'ustekinumab (OR=2,15 ; IC95 [1,14 ; 4,53]).
 - différence en faveur du guselkumab 200 mg SC Q4W en comparaison à l'ustekinumab (OR=2,43 ; IC95 [1,29 ; 5,07]).
 - aucune autre différence entre les médicaments n'a été observée pour les autres comparaisons.

Qualité de vie

Aucune évaluation de la qualité de vie n'a été rapportée.

Commentaires : Selon le laboratoire, les résultats de cette comparaison indirecte établissent la supériorité du guselkumab en comparaison à l'ustekinumab : en termes de de réponse et de rémission clinique en induction ; en phase d'entretien, en termes de réponse endoscopique seule ou couplée à la rémission clinique en traitement d'entretien. Les résultats montrent aussi que le guselkumab a une efficacité similaire à celle du risankizumab.

Néanmoins, l'interprétation des résultats doit prendre en compte les réserves méthodologiques suivantes :

- On dispose d'un protocole enregistré, et d'un rapport complet et bien présenté et argumenté. On peut regretter cependant l'absence de mesures retrouvées de l'évaluation des risques de biais des études incluses, ni de leur description (dates d'évaluation des critères de réponse/rémission, périodes d'inclusion, potentiellement remontant à plus de 30 ans) ; de même les mesures d'hétérogénéité d'effet ni de cohérence (sur les boucles fermées) pourtant évaluées selon le protocole, ne sont pas rapportées.
- Seules les méta-analyses réalisées de façon distincte sur les 2 sous-populations (naïves ou intolérantes/en échec des biothérapies) sont présentées, avec ou sans ajustement sur le risque de base (mais sans détail rapporté des méta-régressions ayant montré son impact). **Le nombre important de critères de jugement évalués, sur ces 2 sous-populations, augmente la dispersion des résultats, sur des essais possiblement différents, compliquant l'interprétation, sans contrôle des risques d'erreur.**
- Dans toutes les comparaisons réalisées, **la limitation majeure réside dans le fait que plusieurs connexions au sein de chaque réseau n'ont été établies qu'à partir d'un seul essai.** La plupart des essais étaient également contrôlés par placebo, avec une structure en étoile des réseaux. Ces caractéristiques augmentent le risque de biais dans les estimations des effets des traitements, ce qui limite la robustesse des analyses présentées. De plus, **l'hétérogénéité résiduelle entre les études réduit la validité des estimations.**
- Les résultats de la NMA sont cohérents avec ceux des essais décrits précédemment : une absence claire d'effet dose (ici 200 mg vs 100 mg), et une possible hétérogénéité d'effet du guselkumab selon ces 2 sous-populations qu'il serait intéressant d'étudier avec un bénéfice potentiel plus important chez les naïfs, alors que chez les intolérants/en échec des biothérapies, le bénéfice est essentiellement démontré en comparaison au placebo.

En conclusion, le niveau de preuve des résultats de cette comparaison indirecte par NMA est faible. La prise en compte des résultats des essais contrôlés et randomisés (ECR GALAXI 2 et 3) pour la comparaison à l'ustekinumab doit donc être privilégiée. On ne dispose pas d'ECR ayant comparé le guselkumab au risankizumab (SKYRIZI).

3.2 Profil de tolérance

TREMFYA (guselkumab) qui a obtenu sa première AMM aux Etats-Unis le 13/07/2017 est autorisé dans 91 pays dans les indications suivantes : psoriasis en plaque, rhumatisme psoriasique actif et pustulose palmoplantaire. A noter qu'en Europe, les indications autorisées à ce jour sont uniquement le psoriasis en plaques et le rhumatisme psoriasique actif.

Données de pharmacovigilance

Au 12 juillet 2024, au total 12 890 patients ou sujets sains ont 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, en cumulé

à 588 988 patients-années, dont 181 848 patients-années sur la période de référence du 01 juillet 2023 au 30 juin 2024 : 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.

Les données de tolérance du dernier PBREER disponibles couvrent la période du 01/07/2023 au 30/06/2024 (dite « période de référence »). Celles-ci constituent une synthèse des données internationales de sécurité d'emploi du guselkumab. Après revues cumulées des cas rapportés, aucune nouvelle information de sécurité d'emploi n'a été identifiée au cours de la période de référence, concernant les risques importants du PGR de TREMFYA (guselkumab).

Données du RCP

Selon le RCP, le profil de sécurité global chez les patients traités par guselkumab (TREMFYA) est similaire chez les patients atteints de psoriasis, de rhumatisme psoriasique, de rectocolite hémorragique, et de maladie de Crohn.

Le guselkumab peut augmenter le risque d'infection. **La survenue d'infections des voies respiratoires est l'effet indésirable le plus fréquent du guselkumab**, chez environ 15 % des patients dans les études cliniques sur le psoriasis et le rhumatisme psoriasique, **chez 11 % des patients dans les études sur la maladie de Crohn** et chez 8 % des patients dans les études sur la rectocolite hémorragique.

Des **réactions d'hypersensibilité graves**, incluant l'anaphylaxie, ont été rapportées depuis la mise sur le marché du guselkumab. Certaines sont survenues plusieurs jours après le traitement par guselkumab, notamment des cas d'urticaire et de dyspnée.

La proportion de patients atteints de maladie de Crohn ayant rapporté une ou plusieurs **réactions au site d'injection** du guselkumab, dans les études cliniques de phase II et III jusqu'à la semaine 48, a été de 4,1 % (0,8 % des injections) dans le groupe traité par 200 mg de guselkumab en induction intraveineuse, suivi de 200 mg par voie sous-cutanée toutes les 4 semaines, et de 1,4 % (0,6 % des injections) dans le groupe guselkumab 200 mg en induction intraveineuse, suivi de 100 mg par voie sous-cutanée toutes les 8 semaines. De même, dans l'étude de phase III jusqu'à la semaine 48, la proportion de patients ayant rapporté une ou plusieurs réactions au site d'injection du guselkumab a été de 7 % (1,3 % des injections) dans le groupe traité par 400 mg de guselkumab en induction sous-cutanée suivi de 200 mg par voie sous-cutanée toutes les 4 semaines et de 4,3 % (0,7 % des injections) dans le groupe guselkumab 400 mg en induction sous-cutanée suivi de 100 mg par voie sous-cutanée toutes les 8 semaines. Globalement, ces réactions ont été légères et aucune n'a été considéré comme grave.

Concernant le **risque d'immunogénécité** du guselkumab : dans la maladie de Crohn, selon les analyses poolées des études de phase II et III jusqu'à la semaine 48 chez les patients traités par induction intraveineuse suivie d'un schéma posologique d'entretien sous-cutané, environ 5 % (n = 30) des patients traités par guselkumab ont développé des anticorps anti-médicament. Parmi ces patients, environ 7 % (n = 2) ont eu des anticorps qualifiés de neutralisants, soit 0,3 % de l'ensemble des patients traités par guselkumab. Dans l'étude de phase III jusqu'à la semaine 48 chez des patients traités par induction sous-cutanée suivi d'un schéma posologique d'entretien sous-cutané, environ 9 % (n = 24) des patients traités par guselkumab ont également développé des anticorps anti-médicament. Parmi ces patients, 13 % (n = 3) avaient des anticorps qualifiés de neutralisants, soit 1 % de l'ensemble des patients traités par guselkumab. Mais 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.

Le RCP fait état d'augmentation possible des aminotransférases, de diminution du nombre de neutrophiles (rhumatisme psoriasique), de la survenue de gastro-entérites (psoriasis et rhumatisme psoriasique) ; ces effets n'ont pas nécessité l'arrêt du médicament.

Le résumé des risques du PGR de TREMFYA (guselkumab) (version 11.2, 17/03/2025) est présenté dans le tableau ci-dessous :

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

3.3 Modification du parcours de soins

Sans objet.

3.4 Programme d'études

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

➔ Dans l'indication évaluée

Adulte

Études cliniques interventionnelles

Nom de l'étude	Design & rationnel	Objectif	Disponibilité des données
FUZION	Etude de phase 3, randomisée, contrôlée par placebo, en groupes parallèles et multicentrique pour évaluer l'efficacité et la sécurité de guselkumab chez des participants atteints de la maladie de Crohn fistulisante périnéale.	Besoin médical : formes fistulisantes de la maladie de Crohn (une seule molécule sur le marché dispose de l'AMM dans ces formes sévères)	2028
REASON	Etude de phase 3b, en ouvert, multicentrique pour évaluer la cicatrisation transmurale et l'effet modificateur de la maladie de guselkumab chez des patients atteints de la maladie de Crohn	Démontrer une efficacité supplémentaire à celle de la rémission des symptômes, la cicatrisation transmurale est un objectif thérapeutique ambitieux.	2029
DUET-CD	Étude de phase 2b multicentrique randomisée, en double aveugle, contrôlée vs. placebo et comparateur actif, groupes parallèles évaluant l'efficacité de la combinaison 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	Evaluer l'intérêt d'associer deux médicaments dans la maladie de Crohn.	2025

Études de vie réelle

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

Enfant et adolescent

Néant.

4. Discussion

TREMFYA (guselkumab) est désormais indiqué dans le traitement de la maladie de Crohn active modérée à sévère chez l'adulte. Le guselkumab (anti-IL-23 p19) a comme cible thérapeutique l'interleukine 23 (IL-23) protéine composée de 2 sous-unités p40 (commune à IL-12 et IL-40) et p19 ; cette cible est identique à celle du mirikizumab (OMVOH, anti-IL 23 p19) indiqué dans la RCH, du risankizumab (SKYRISI, anti IL-23 p19) indiqué dans la maladie de Crohn et proche de celle de l'ustékinumab (STELARA, anti IL-12/23 p40) indiqué dans la RCH et la MC. Le guselkumab se lie également in vitro au CD64, ce qui le différencie des autres anti IL-23. TREMFYA est donc le deuxième inhibiteur spécifique de l'IL 23 évaluée par la Commission dans la maladie de Crohn après le SKYRIZI dont le développement a été concomitant.

Le plan de développement clinique est solide, avec trois études contrôlées randomisées (ECR) en double aveugle visant à établir l'efficacité du guselkumab en traitement d'induction et d'entretien. GALAXI 2 et 3 ont un schéma identique avec une comparaison versus placebo et ustékinumab en induction IV puis en entretien SC tandis que GRAVITI est un essai uniquement versus placebo avec une induction et un entretien par voie SC. Les populations, la posologie et la durée de traitement sont celles de l'AMM. La population effectivement incluse est représentative des patients atteints de maladie de Crohn modérée à sévère ; les critères d'évaluation utilisés sont pertinents et consensuels. Les ECR ont utilisé un schéma sans re-randomisation (« treat-through »). L'un des avantages de l'approche « treat-through » réside dans la facilité d'interprétation des résultats, les populations de patients randomisées dans chaque groupe de traitement restant relativement constantes tout au long de l'étude (avec des fluctuations mineures dues aux abandons). De plus, ce schéma d'étude est plus proche de la pratique clinique (dans l'étude FORTIFY du risankizumab, une re-randomisation des réponders avait été faite). Toutefois, les schémas des études GALAXI 2 et 3 notamment sont complexes avec des comparaisons multiples (quatre bras d'étude, deux schémas d'entretien, très nombreux critères secondaires, analyses individuelles des études puis analyses poolées, analyses exploratoires dans des sous-groupes stratifiés, deux plans d'analyse global et régional) rendant l'interprétation de la significativité statistique réelle des résultats difficiles.

Les trois ECR ont démontré chez près de 1 300 patients une activité thérapeutique importante du guselkumab dans la maladie de Crohn en comparaison au placebo dans une population de patients naïfs ou non naïfs de biothérapies ; l'analyse exploratoire dans le sous-groupe des patients non naïfs (environ la moitié de l'effectif avec stratification à la randomisation) suggère un effet équivalent voire diminué dans cette population qui est celle pour laquelle le remboursement est sollicité.

En revanche, les résultats de la comparaison directe à l'ustékinumab dans les ECR GALAXI-2 et 3 ont un faible niveau de preuve et ne montrent pas dans la population globale des ECR de bénéfice clinique supplémentaire du guselkumab sur la rémission clinique sans corticoïdes à 48 semaines, ou de façon robuste d'effets sur la rémission clinique ou endoscopique à S48 :

- dans GALAXI-2 : aucune différence entre les deux groupes (pour les deux dosages) sur la rémission clinique et réponse endoscopique à S48 et sur la rémission endoscopique seule.
- dans GALAXI-3 : une quantité d'effet faible en faveur du guselkumab qui est de l'ordre de + 13% pour le dosage à 100 mg et 17% pour le dosage à 200 mg sur la rémission clinique et la réponse endoscopique à S48, et l'ordre de + 11% pour le dosage à 100 mg sur la rémission endoscopique à S48 (aucune différence entre les deux groupes pour le dosage à 200 mg de guselkumab).
- tous les autres résultats dans les deux études sont exploratoires.

La portée des résultats des études GALAXI-2 et 3 appelle les remarques suivantes :

- les analyses portent sur des populations en intention de traiter modifiées, excluant les non traités (certes en très faibles proportions) et ceux répondant aux critères d'éligibilité SES-CD, sources d'un potentiel biais de sélection/confusion ;
- la comparaison au bras placebo dans une pathologie où des comparateurs pertinents étaient possibles, compliquée de plus en entretien par le fait que, après l'induction, les malades en échec (soit environ 2/3 des sujets) de ce groupe ont reçu l'ustekinumab, ce qui est éthiquement souhaitable ;
- suite à l'amendement 5, le protocole a été modifié pour répondre aux exigences de l'EMA, à l'origine d'un double plan d'analyse (avec des co-critères principaux et secondaires hiérarchisés différents) réalisée respectivement pour les agences américaine et européenne,
- les 2 ECR concluent au bénéfice du guselkumab versus placebo sur le co-critère de jugement principal mesuré en fin d'induction à S12, mais avec un bénéfice observé moindre qu'attendu sur la rémission clinique (le bénéfice observé étant de 25-31% vs 35-40% attendu) mais en accord avec les hypothèses pré-spécifiées sur le critère de réponse endoscopique (bénéfice observé de 22-28% vs 20-25% attendu). Chaque ECR a montré le bénéfice de chaque dose de guselkumab vs placebo sur les critères secondaires hiérarchisés de la 1ère famille, incluant la rémission clinique sans corticoïdes et la réponse endoscopique à S48, et la rémission PRO2 à S12 de la 2e famille.
- on note une absence claire de relation dose-effet sur les comparaisons du guselkumab vs placebo, notamment sur la rémission endoscopique à S48 ;
- la procédure de Hochberg qui interrompt sur chaque ECR la procédure hiérarchique sur la 2e famille, ne peut conclure au bénéfice du guselkumab vs l'ustekinumab.
- les résultats chez les patients en échec (réponse insuffisante, perte de réponse ou intolérance) d'un traitement conventionnel (corticoïdes ou immunosuppresseurs) et d'au moins un anti-TNF α ou qui ont une contre-indication médicale à ces traitements sont issues d'analyses en sous-groupes (exploratoires). Une hétérogénéité d'effet selon l'intolérance ou la réponse inadéquate aux biothérapies (pas de test d'interaction réalisée) ne peut être écartée suggérant un effet plus important chez les sujets naïfs de ces traitements (retrouvée sur les données FDA).

L'étude GRAVITI démontre l'efficacité en induction du guselkumab à la dose de 400 mg en SC en induction, ainsi que l'effet sur la rémission clinique à S24 vs placebo. Les bénéfices sur les co-critères de jugement principaux, sur la population traitée totale (contrairement aux essais GALAXI) sont proches de ceux observés sur GALAXI, 35% sur la rémission clinique et 20% sur la réponse endoscopique (vs respectivement, 25-31% et 22-28%). On ne dispose cependant que d'évaluations à S12 et S24, contrairement aux protocoles GALAXI. Mais cette étude n'évalue l'efficacité du guselkumab que versus placebo (ce qui regrettable).

Les résultats de la comparaison indirecte par méta-analyse en réseau ne permettent pas de tirer de conclusion solide en comparaison au risankizumab.

La Commission regrette que les analyses sur la qualité de vie aient été exploratoires.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance disponibles, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire du guselkumab (TREMFYA) sur la morbi-mortalité et sur la qualité de vie.

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 :

5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

→ Dans le périmètre du remboursement

Chez les patients adultes atteints de maladie de Crohn active modérée à sévère, TREMFYA (guselkumab) est un traitement de 3^{ème} ligne après échec d'un traitement conventionnel incluant un corticoïde ou un immunosuppresseur (dont l'azathioprine et la 6-mercaptopurine) et au moins un anti-TNF (adalimumab, infliximab). Les données disponibles ne permettent pas de le situer par rapport aux autres médicaments de 3^{ème} ligne (risankizumab, ustékinumab, vedolizumab et upadacitinib).

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

TREMFYA (guselkumab) n'a pas de place dans les autres situations de l'AMM, c'est-à-dire chez les patients en échec à un traitement conventionnel mais naïfs d'au moins un anti-TNF, comme traitement de 2^{ème} ligne, en l'absence de données cliniques d'efficacité robustes l'ayant comparé aux anti-TNF chez des patients naïfs d'au moins un anti-TNF.

5.2 Comparateurs 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 comparateurs cliniquement pertinents (CCP) dans le périmètre retenu, c'est-à-dire chez les patients adultes en échec (réponse insuffisante, perte de réponse ou intolérance) d'un traitement conventionnel (corticoïdes ou immunosuppresseurs) et d'au moins un anti-TNFα ou qui ont une contre-indication médicale à ces traitements sont les comparateurs cliniquement pertinents cités dans le paragraphe 2.2. comme traitement de 3^{ème} ligne.

5.3 Service Médical Rendu

- La maladie de Crohn est une maladie inflammatoire chronique intestinale (MICI). Elle évolue par poussées entrecoupées de rémissions. Il s'agit d'une pathologie invalidante entraînant une dégradation marquée de la qualité de vie.
- Il s'agit d'un médicament à visée symptomatique/préventive.
- Le rapport efficacité/effets indésirables du guselkumab, en 3^{ème} ligne du traitement de la maladie de Crohn active modérée à sévère de l'adulte, est important compte tenu des résultats études cliniques GALAXI 2 et 3 et GRAVITI en comparaison au placebo.

Les résultats en comparaison à l'ustekinumab à 48 semaines sont inconstamment retrouvés entre les deux études et les doses de guselkumab ; le manque de robustesse de la démonstration en limite la portée.

Le rapport efficacité/effets indésirables du guselkumab reste à établir en 2^{ème} ligne, c'est-à-dire chez les patients naïfs d'anti-TNF.

→ Il s'agit d'un traitement de 3^{ème} ligne au regard des thérapies disponibles (cf. 5.1).

→ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie de Crohn : maladie chronique grave et invalidante responsable d'une altération importante de la qualité de vie et dont la morbidité est élevée en raison de la fréquence des poussées, de ses complications et du recours à la chirurgie, de la faible prévalence des formes actives modérées à sévères en échec des traitements conventionnels et des anti-TNF α ,
- du besoin médical partiellement couvert, notamment en 3^{ème} intention,
- de la réponse partielle à ce besoin, avec :
 - d'un impact supplémentaire non démontré sur la morbidité du fait de l'absence de donnée robuste sur la qualité de vie à 48 semaines en comparaison au placebo, et sur la colectomie et la rémission sans corticoïdes, les fistules, et sur la qualité de vie à 48 semaines en comparaison au placebo ou à l'ustekinumab,
 - de l'absence d'impact supplémentaire attendu en termes d'organisation des soins et de parcours de soin et de vie du patient en traitement d'entretien,

TREMFYA (guselkumab) 100 et 200 mg 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 :

- **important uniquement dans le traitement de la maladie de Crohn active modérée à sévère chez les patients adultes en échec (réponse insuffisante, perte de réponse ou intolérance) d'un traitement conventionnel (corticoïdes ou immunosuppresseurs) et d'au moins un anti-TNF α ou qui ont une contre-indication médicale à ces traitements,**
- **insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale 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/ou 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 : 65 %.**

5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu de :

- de la qualité méthodologique de la démonstration de l'efficacité de TREMFYA (guselkumab) dans trois études contrôlées, randomisées versus placebo, en double-aveugle, avec un schéma d'étude sans re-randomisation entre l'induction et l'entretien, réalisées chez des patients majoritairement en échec à au moins un anti-TNF,
- d'une quantité d'effet cliniquement pertinente en comparaison au placebo sur des critères d'évaluations pertinents, cliniques et endoscopiques, en traitement d'induction (12 semaines) et d'entretien (48 semaines) dans ces études,
- des résultats de la comparaison directe entre ustékinumab et guselkumab qui ne démontrent pas de manière robuste la supériorité du guselkumab dans la population globale et dans le sous-groupe (exploratoire) des patients naïfs d'un traitement de 2^{ème} ligne,
- de l'absence d'impact supplémentaire établi avec le guselkumab sur les complications (fistules, sténoses), les manifestations extra-intestinales de la maladie de Crohn et le recours à la chirurgie,
- et du profil de tolérance favorable de TREMFYA (guselkumab) dans la maladie de Crohn,

la Commission considère que TREMFYA (guselkumab) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à l'ustékinumab (STELARA) à posologie optimisée (en injection SC toutes les 8 semaines) dans le traitement de la maladie de Crohn active modérée à sévère chez les patients adultes en échec (réponse insuffisante, perte de réponse ou intolérance) d'un traitement conventionnel (corticoïdes ou immunosuppresseurs) et d'au moins un anti-TNF α ou qui ont une contre-indication médicale à ces traitements.

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

5.5 Population cible

La population cible de TREMFYA (guselkumab) correspond aux patients adultes ayant une maladie de Crohn active modérée à sévère :

- ayant eu une réponse inadéquate, une perte de réponse ou une intolérance à un traitement conventionnel ou à une biothérapie (libellée d'AMM) ;
- en échec (réponse insuffisante, perte de réponse ou intolérance) d'un traitement conventionnel (corticoïdes ou immunosuppresseurs) et d'au moins un anti-TNF α ou qui ont une contre-indication médicale à ces traitements (indication revendiquée).

Estimation de la population cible

Selon les données de l'Assurance Maladie, l'ALD 24 « Rectocolite hémorragique et maladie de Crohn évolutive » recensait 199 530 patients pour le régime général en 2020, dont 109 390 patients pour la Maladie de Crohn uniquement. La prévalence ainsi calculée est de 173 en 2020 pour 100 000 pour la MC (prévalence calculée sur la population du RNIAM)¹³.

En appliquant l'estimation de l'INSEE à la population de 18 ans ou plus au 1er janvier 2023 (53 684 693 adultes), on peut estimer que 92 874 patients sont atteints de MC.

¹³ Prévalence des ALD en 2017. <https://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/donnees-statistiques/affection-de-longue-duree-ald/prevalence/prevalence-des-ald-en-2017.php>.

Sur la base des données épidémiologiques disponibles¹⁴, on estime que 6 à 30 % des malades sont non-répondeurs aux corticoïdes et aux immunosuppresseurs et relèvent d'un traitement par anti-TNFα, soit entre 5 572 et 27 862 patients.

Parmi ces patients traités par anti-TNFα, 30 % seraient en échec primaire à ce traitement et 30 % auraient un échec secondaire (avis d'expert). La proportion de patients intolérants n'est pas quantifiable sur la base des données disponibles.

De plus, il convient de prendre en compte le fait qu'une proportion des patients en échec d'un anti-TNFα, bénéficieront 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 que certains patients seront orientés vers la chirurgie. Cependant, les données épidémiologiques ne permettent pas de préciser cette proportion.

Ainsi entre 3 343 et 16 717 patients seraient donc éligibles à un traitement par TREMFYA (guselkumab) dans la maladie de Crohn compte tenu de sa place dans la stratégie thérapeutique.

La population cible est estimée à 16 700 patients au maximum.

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.

→ Demandes particulières inhérentes à la prise en charge :

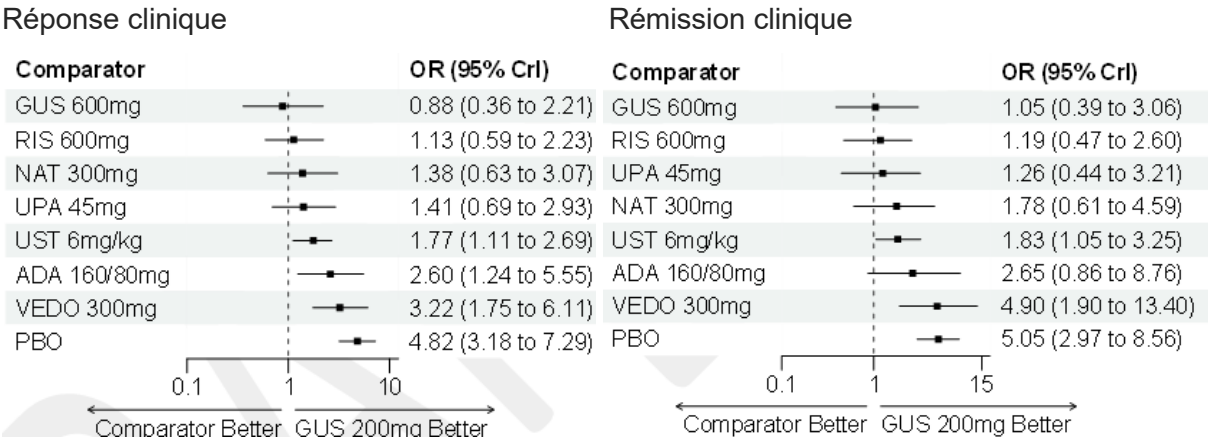
La Commission recommande que le statut de médicament d'exception soit étendu à cette nouvelle indication.

¹⁴ Faubion, W. A., Loftus, E. V., Harmsen, W. S., Zinsmeister, A. R. & Sandborn, W. J. The natural history of corticosteroid therapy for inflammatory bowel disease: A population-based study. *Gastroenterology* 2001;121:255-260.

6. Annexes

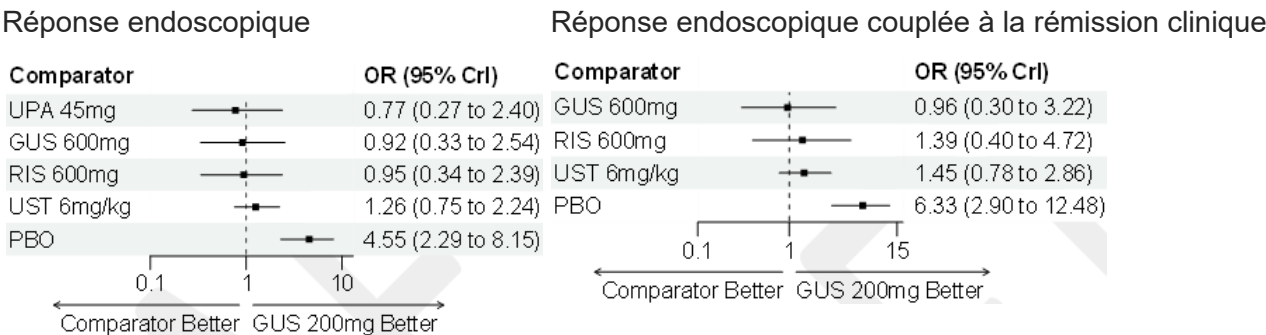
Résultats de la méta-analyse en réseau

Figure 1 : Résultats de la NMA sur les critères de réponse clinique (gauche) et de rémission clinique (droite) lors de la phase d'induction chez les patients « Bio-échec » (modèle à effet aléatoire ajusté aux facteurs de risque à l'inclusion)



ADA : Adalimumab ; PBO : Placebo ; UST : Ustekinumab ; RIS : Risankinumab ; UPA : Upadacitinib ; VEDO : Védolizumab ; GUS : Guselkumab ; NAT : Natalizumab

Figure 2 : Résultats de la NMA sur les critères de réponse endoscopique (gauche) et de réponse endoscopique couplée à la rémission clinique (droite) lors de la phase d'induction chez les patients « Bio-échec » (modèle à effet aléatoire ajusté aux facteurs de risque à l'inclusion)

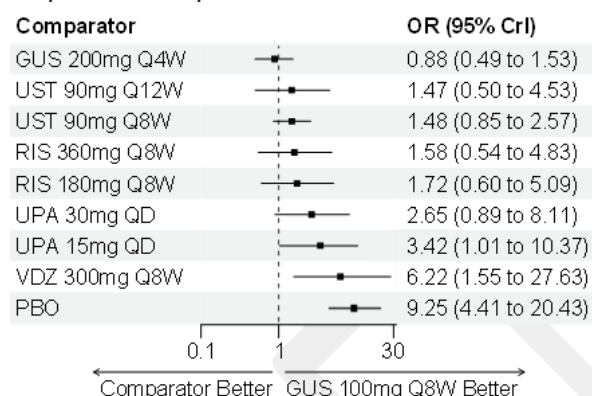


PBO : Placebo ; UST : Ustekinumab ; RIS : Risankinumab ; UPA : Upadacitinib ; GUS : Guselkumab

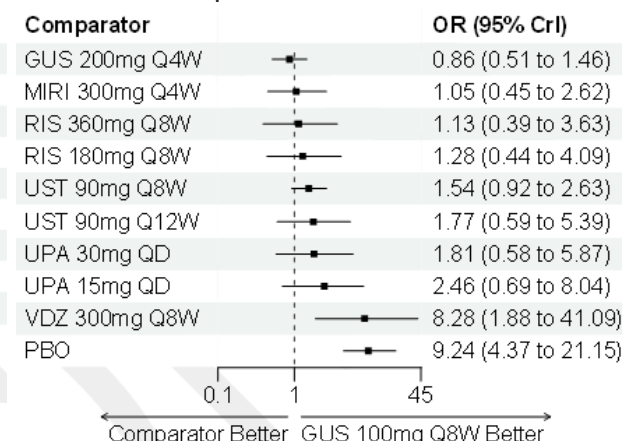
Figure 3 : Résultats de la NMA sur les critères de réponse clinique (gauche) et de rémission clinique (droite) lors de la phase d'entretien chez les patients « Bio-échec » (modèle à effet aléatoire)

– pour guselkumab 100 mg SC Q8W :

Réponse clinique

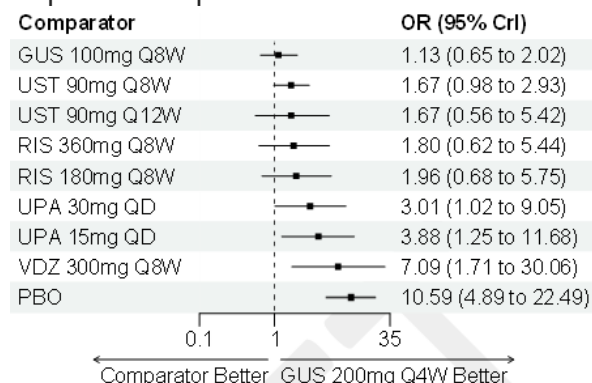


Rémission clinique

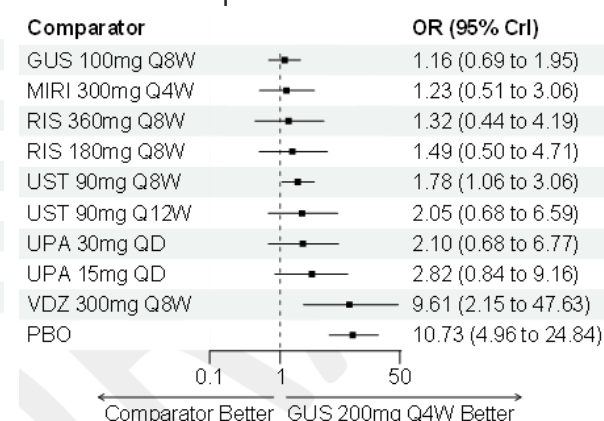


– pour guselkumab 200 mg SC Q4W :

Réponse clinique



Rémission clinique

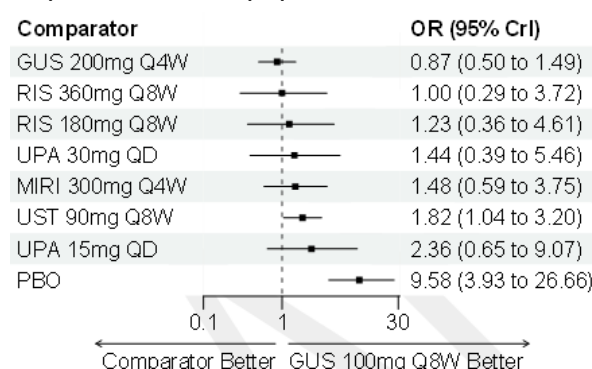


PBO : Placebo ; UST : Ustekinumab ; RIS : Risankinumab ; UPA : Upadacitinib ; VDZ : Védolizumab ; GUS : Guselkumab ; MIRI : Mirikizumab ; QxW : toutes les X semaines ; QD : 1 fois par jour.

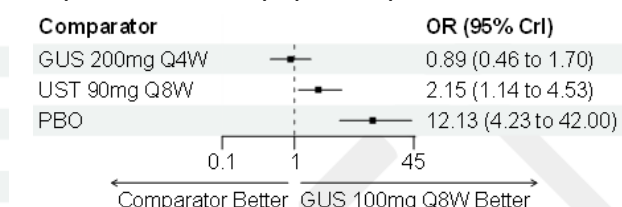
Figure 4 : Résultats de la NMA sur les critères de réponse endoscopique (gauche) et de réponse endoscopique couplée à la rémission clinique (droite) lors de la phase d'entretien chez les patients « Bio-échec » (modèle à effet aléatoire)

– pour guselkumab 100 mg SC Q8W :

Réponse endoscopique

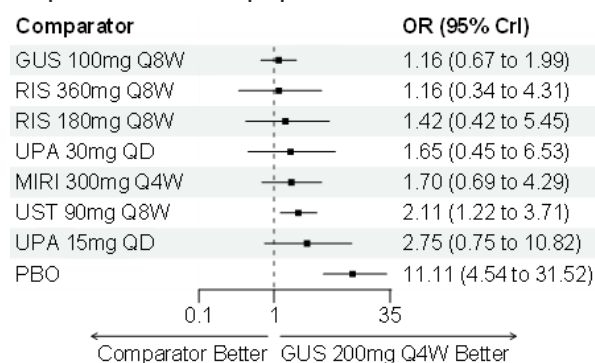


Réponse endoscopique couplée à la rémission clinique

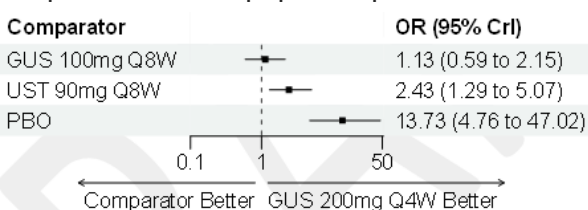


– pour guselkumab 200 mg SC Q4W :

Réponse endoscopique



Réponse endoscopique couplée à la rémission clinique



PBO : Placebo ; UST : Ustekinumab ; RIS : Risankinumab ; UPA : Upadacitinib ; GUS : Guselkumab ; MIRI : Mirikizumab ; QxW : toutes les X semaines ; QD : 1 fois par jour.