

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE****Avis  
3 octobre 2018**

*L'avis de la Commission adopté le 11 juillet 2018 a fait l'objet d'observations examinées le 3 octobre 2018*

***guselkumab*****TREMFYA 100 mg, solution injectable****B/1 seringue préremplie (CIP : 34009 301 227 5 4)**

Laboratoire JANSSEN

Code ATC	<b>L04AC16 (immunosuppresseur anti-interleukine)</b>
Motif de l'examen	<b>Inscription</b>
Listes concernées	<b>Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)</b>
Indications concernées	<b>« TREMFYA est indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'adulte qui nécessite un traitement systémique. »</b>

***Avis favorable à la prise en charge dans un périmètre restreint***

SMR	<p><b>Important</b> dans le traitement du psoriasis en plaques de l'adulte, chez les patients ayant un psoriasis en plaques chronique sévère, défini par :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- un échec (réponse insuffisante, contre-indication ou intolérance) à au moins deux traitements parmi les traitements systémiques non biologiques et la photothérapie</li> <li>- et une forme étendue et/ou un retentissement psychosocial important.</li> </ul> <p>Dans les autres formes, le service médical rendu est <b>insuffisant</b> pour une prise en charge par la solidarité nationale.</p>
ASMR	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- d'une quantité d'effet importante <i>versus</i> placebo en termes de disparition complète ou presque complète des lésions (IGA = 0 ou 1) et d'amélioration des symptômes (réponse PASI 90) après 16 semaines (co-critères de jugement principaux),</li> <li>- de la démonstration d'une supériorité par rapport à l'adalimumab (HUMIRA) après 16 semaines sur ces mêmes critères de jugement,</li> <li>- du maintien de la supériorité du guselkumab par rapport au placebo et l'adalimumab jusqu'à la semaine 48,</li> <li>- de l'absence de démonstration méthodologiquement recevable d'une supériorité du guselkumab par rapport à l'ustekinumab (STELARA),</li> <li>- de l'absence de comparaison directe avec le secukinumab (COSENTYX), l'ixekizumab (TALTZ) et le brodalumab (KYNTHEUM),</li> <li>- ,</li> </ul> <p>TREMFYA 100 mg, solution injectable n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (<b>ASMR V</b>) par rapport aux autres inhibiteurs d'interleukines chez les adultes ayant un psoriasis en plaques chronique sévère, défini par :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- un échec (réponse insuffisante, contre-indication ou intolérance) à au moins deux traitements parmi les traitements systémiques non biologiques et la photothérapie</li> <li>- et une forme étendue et/ou un retentissement psychosocial.</li> </ul>
ISP	TREMFYA n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>TREMFYA est à réserver au traitement du psoriasis en plaques de l'adulte, chez les patients ayant un psoriasis en plaques chronique sévère, défini par :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- un échec (réponse insuffisante, contre-indication ou intolérance) à au moins deux traitements parmi les traitements systémiques non biologiques et la photothérapie</li> <li>- et une forme étendue et/ou un retentissement psychosocial important.</li> </ul>
Recommandation	Médicament d'exception
Demande d'étude	<p>La Commission souhaite la mise en place d'une cohorte <b>représentative</b> de patients traités en France afin de préciser :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- le profil exact des populations auxquelles sera prescrit le traitement : histoire de la maladie, traitements antérieurs, motivations et objectifs des prescriptions, éléments pratiques pris en considération pour définir (1) un psoriasis chronique sévère (2) l'échec thérapeutique en situation observationnelle.</li> <li>- l'évaluation temporelle du bénéfice : un suivi de la cohorte au moins cinq ans doit permettre de mieux appréhender le parcours du patient et l'intérêt des traitements dans la « vraie vie » sur les quatre éléments suivants : <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ le maintien du bénéfice après plusieurs cures et la survenue d'un effet rebond</li> <li>▪ la stratégie thérapeutique</li> <li>▪ la toxicité à long terme (notamment carcinologique, cardiovasculaire, cutanée, et risques infectieux)</li> <li>▪ l'évolution de la qualité de vie perçue par le sujet au moyen</li> </ul> </li> </ul>

**d'indicateurs multidimensionnels (les conséquences du traitement pouvant affecter différemment les domaines de la qualité de vie des patients ce que ne pourrait traduire un index synthétique).**

**Au cas où les études prévues ou en cours, notamment dans le cadre du Plan de Gestion de Risque européen, ne pourraient répondre à l'ensemble des questions posées par la commission de la Transparence, une étude spécifique devra être réalisée.**

**La Commission souhaite :**

- **que cette étude soit réalisée conjointement pour les médicaments anti-TNF $\alpha$  et les anti-interleukines ayant l'AMM dans le psoriasis en plaques selon une méthodologie et un protocole similaires ;**
- **pouvoir disposer des premiers résultats à un an de suivi puis annuellement.**

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	10/11/2017 (procédure centralisée) Plan de gestion des risques
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament soumis à prescription initiale hospitalière annuelle. Prescription initiale et renouvellement réservé aux spécialistes en dermatologie ou en médecine interne.
Classification ATC	L Antinéoplasiques et immunomodulateurs L04 Immunosuppresseurs L04A Immunosuppresseurs L04AC Inhibiteurs d'interleukines L04AC16 guselkumab

## 02 CONTEXTE

Le laboratoire demande l'inscription de TREMFYA 100 mg (guselkumab), solution injectable sur les listes des médicaments remboursables aux assurés sociaux et agréés aux collectivités. Le guselkumab est un anticorps monoclonal qui inhibe spécifiquement l'interleukine IL-23 et de ce fait, l'activation et la cascade de production des cytokines (IL-22, IL-17A, IL-17F) qui participent à la prolifération des kératinocytes à l'origine du psoriasis.

## 03 INDICATION THERAPEUTIQUE

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

## 04 POSOLOGIE

TREMFYA est destiné à une utilisation sous la responsabilité et la surveillance de médecins qualifiés en matière de diagnostic et de traitement du psoriasis.

### Posologie

La dose recommandée de TREMFYA est de 100 mg en injection sous-cutanée aux semaines 0 et 4, suivie d'une dose d'entretien toutes les 8 semaines.

En l'absence de réponse au bout de 16 semaines, un arrêt du traitement doit être envisagé.

### *Sujets âgés (≥ 65 ans)*

Aucune adaptation posologique n'est requise (voir rubrique 5.2<sup>1</sup>).

### *Insuffisance rénale et hépatique*

TREMFYA n'a pas été étudié dans ces populations de patients. Aucune recommandation posologique ne peut être faite. Pour toute information complémentaire concernant l'élimination de guselkumab, voir rubrique 5.2<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> du RCP.

### *Population pédiatrique*

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

## **05 BESOIN MEDICAL**

---

Le psoriasis en plaques est une affection cutanée chronique fréquente qui touche environ 2 % de la population générale en France.

Le psoriasis en plaques est la conséquence d'un renouvellement accéléré des cellules de l'épiderme, accompagné d'une réaction inflammatoire. Il se traduit par l'apparition de plaques rouges souvent irritantes, et une accumulation de squames qui peuvent se situer sur tout le corps (le plus souvent les bras, le torse, les genoux, la plante des pieds, la paume des mains, les ongles, le visage, le cuir chevelu). Les facteurs d'environnement peuvent jouer le rôle de facteurs déclenchants ou aggravants, mais ne sont pas responsables du psoriasis (ex : stress, traumatismes cutanés, saisons froides, certains médicaments ...). L'évolution se fait par poussées qui durent de quelques semaines à plusieurs mois. La fréquence de ces poussées est très variable d'un patient à l'autre mais aussi parfois chez un même patient tout au long de sa vie. Les poussées de psoriasis ne sont pas toujours prévisibles.

Du fait des symptômes occasionnés, notamment démangeaisons et douleurs, des complications et de son aspect inesthétique, le psoriasis retentit sur la qualité de vie des malades. Les principales complications sont cutanées (érythrodermies, psoriasis pustuleux) et articulaires (atteinte périphérique ou axiale).

L'arsenal thérapeutique comporte des traitements locaux (dermocorticoïdes, analogues de la vitamine D3, rétinoïdes) pour le traitement des formes légères et des traitements systémiques s'adressant aux formes modérées à sévères : photothérapie, rétinoïdes, méthotrexate, ciclosporine et, en cas d'échec, de contre-indication ou d'intolérance à ces traitements, l'aprémilast, les anti-TNF $\alpha$  et les inhibiteurs d'interleukines : ustekinumab (inhibiteur des IL-12/IL-23) et secukinumab, ixekizumab (inhibiteurs de l'IL-17) et brodalumab (inhibiteur du récepteur de l'IL-17).

Ces traitements n'entraînent pas la guérison définitive de l'affection, mais permettent d'obtenir la disparition transitoire, plus ou moins complète des lésions et la stratégie thérapeutique est « rotationnelle » notamment en raison des phénomènes d'échappement. Par conséquent, malgré l'arsenal thérapeutique disponible, le besoin thérapeutique reste partiellement couvert.

Le guselkumab, inhibiteur de la voie de l'interleukine IL-23, contribue à la couverture du besoin au même titre que les autres traitements systémiques biologiques.

## 06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

### 06.1 Médicaments

Selon la place de TREMFYA dans la stratégie thérapeutique, les comparateurs de TREMFYA sont les autres traitements biologiques ayant une indication dans le psoriasis en plaques.

Spécialité Spécialité Laboratoire	Indication	Date avis CT	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge
<b>Immunosuppresseurs anti-TNF<math>\alpha</math></b>					
<b>ENBREL</b> Etanercept  <i>Pfizer</i>	<b><u>Psoriasis en plaques de l'adulte</u></b> Traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère de l'adulte en cas d'échec, ou de contre-indication, ou d'intolérance aux autres traitements systémiques, y compris la ciclosporine, le méthotrexate ou la puvathérapie.	02/10/2013 (renouvellement de l'inscription)	SMR <u>important</u> chez les patients ayant un psoriasis en plaques grave chronique, en échec (non répondeurs, avec une contre-indication ou intolérants) <u>à au moins deux traitements systémiques</u> parmi la photothérapie, le méthotrexate et la ciclosporine.  Pour les autres patients ne répondant pas à ces critères de mise sous traitement, le service médical rendu est insuffisant.	Sans objet	Oui

<p><b>BENEPALI</b> Etanercept</p> <p><i>Biogen</i></p>	<p>Traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère de l'adulte en cas d'échec, ou de contre-indication, ou d'intolérance aux autres traitements systémiques, y compris la ciclosporine, le MTX ou la puvathérapie</p>	<p>02/03/2016 (Inscription)</p>	<p>SMR <u>important</u> chez les patients adultes ayant un psoriasis en plaques chronique sévère, défini par :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- un échec (c'est-à-dire patients non répondeurs, avec une contre-indication ou intolérants) à au moins deux traitements parmi les traitements systémiques non biologiques (MTX, ciclosporine et acitrétine) et la photothérapie et ;</li> <li>- une surface corporelle atteinte étendue et/ou un retentissement psychosocial important.</li> </ul> <p>Il est <u>insuffisant</u> pour les autres patients ne répondant pas à ces critères de mise sous traitement.</p>	<p>En tant que médicament biosimilaire, BENEPALI n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu par rapport à la biothérapie de référence, ENBREL (ASMR V).</p>	<p>Oui</p>
<p><b>ERELZI</b> Etanercept</p> <p><i>Sandoz</i></p>	<p>Traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère de l'adulte en cas d'échec, ou de contre-indication, ou d'intolérance aux autres traitements systémiques y compris la ciclosporine, le MTX ou la puvathérapie</p>	<p>19/07/2017 (inscription)</p>	<p>SMR <u>important</u> chez les patients adultes ayant un psoriasis en plaques chronique sévère, défini par :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- un échec (c'est-à-dire patients non répondeurs, avec une contre-indication ou intolérants) à au moins deux traitements parmi les traitements systémiques non biologiques (MTX, ciclosporine et acitrétine) et la photothérapie et ;</li> <li>- une surface corporelle atteinte étendue et/ou un retentissement psychosocial important.</li> </ul> <p>Il est <u>insuffisant</u> pour les autres patients ne répondant pas à ces critères de mise sous traitement.</p>	<p>En tant que médicament biosimilaire, ERELZI n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu par rapport à la biothérapie de référence, ENBREL (ASMR V).</p>	<p>Oui</p>

<b>HUMIRA</b> Adalimumab  <i>Abbvie</i>	Traitement du psoriasis en plaques, modéré à sévère, chez les patients adultes qui ne répondent pas à d'autres traitements systémiques comme la ciclosporine, le méthotrexate ou la PUVA thérapie, ou chez lesquels ces traitements sont contre-indiqués ou mal tolérés	22/06/2016 (révision)	SMR <u>important</u> chez les patients ayant un psoriasis en plaques chronique sévère, défini par : - un échec (réponse insuffisante, contre-indication ou intolérance) à au moins deux traitements parmi les traitements systémiques non biologiques et la photothérapie - et une forme étendue et/ou un retentissement psychosocial important.  Pour les autres patients ne répondant pas à ces critères de mise sous traitement, le service médical rendu reste <u>insuffisant</u> .	Sans objet	Oui
<b>REMICADE</b> Infliximab  <i>MSD</i>	Traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère des patients adultes en cas d'échec, ou de contre-indication, ou d'intolérance aux autres traitements systémiques y compris la ciclosporine, le méthotrexate ou la puvathérapie.	26/04/2006 (inscription)	SMR <u>important</u> chez les patients ayant un psoriasis en plaques grave chronique, en échec (non répondeurs, avec une contre-indication ou intolérants) <u>à au moins deux traitements systémiques</u> parmi la photothérapie, le méthotrexate et la ciclosporine.  Pour les autres patients ne répondant pas à ces critères de mise sous traitement, le service médical rendu est insuffisant.	Partage de l'ASMR III d'ENBREL dans la stratégie thérapeutique.	Oui
<b>INFLECTRA</b> Infliximab  <i>Hospira</i>	Traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère des patients adultes en cas d'échec, ou de contre-indication, ou d'intolérance aux autres traitements systémiques y compris la ciclosporine, le méthotrexate ou le psoralène plus ultraviolets A (puvathérapie).	15/10/2014 (inscription)	<u>SMR important</u> dans le traitement du psoriasis chez les patients adultes ayant un psoriasis en plaques chronique grave en échec, c'est-à-dire non répondeurs, avec une contre-indication ou intolérants <u>à au moins deux traitements systémiques</u> parmi la photothérapie, le méthotrexate et la ciclosporine.	En tant que médicament biosimilaire, INFLECTRA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu par rapport à la biothérapie de référence, REMICADE (ASMR V, inexistante).	Oui
<b>REMSIMA</b> Infliximab  <i>Celtrion</i>	Traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère des patients adultes en cas d'échec, ou de contre-indication, ou d'intolérance aux autres traitements systémiques y compris la ciclosporine, le méthotrexate ou le psoralène plus ultraviolets A (puvathérapie).	29/10/2014 (inscription)	<u>SMR important</u> dans le traitement du psoriasis chez les patients adultes ayant un psoriasis en plaques chronique grave en échec, c'est-à-dire non répondeurs, avec une contre-indication ou intolérants <u>à au moins deux traitements systémiques</u> parmi la photothérapie, le méthotrexate et la ciclosporine	En tant que médicament biosimilaire, REMSIMA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu par rapport à la biothérapie de référence, REMICADE (ASMR V, inexistante).	Oui



<b>FLIXABI</b> Infliximab  <i>Biogen</i>	Traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère des patients adultes en cas d'échec, ou de contre-indication ou d'intolérance aux autres traitements systémiques y compris la ciclosporine, le méthotrexate ou la puvathérapie	29/06/2016 (inscription)	<u>SMR important</u> dans le traitement du psoriasis en plaques chronique sévère, défini par : - un échec (c'est-à-dire patients non répondeurs, avec une contre-indication ou intolérants) à au moins deux traitements parmi les traitements systémiques non biologiques (MTX, ciclosporine et acitrétine) et la photothérapie et ; - une surface corporelle atteinte étendue et/ou un retentissement psychosocial important. Il est <u>insuffisant</u> pour les autres patients ne répondant pas à ces critères de mise sous traitement.	En tant que médicament biosimilaire, FLIXABI n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu ( <u>ASMR V</u> ) par rapport à son médicament biologique de référence, REMICADE.	Non
<b>Immunosuppresseurs inhibiteurs d'interleukines</b>					
<b>STELARA</b> Ustekinumab (anti IL12/IL-23)  <i>Janssen-Cilag</i>	Traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'adulte qui n'a pas répondu, ou qui présente une contre-indication, ou qui est intolérant aux autres traitements systémiques dont la ciclosporine, le méthotrexate (MTX) ou la puvathérapie (psoralène et UVA).	16/03/2016 (renouvellement d'inscription)	<u>SMR important</u> , chez l'adulte, dans le traitement du psoriasis en plaques chronique sévère, défini par : - un échec (réponse insuffisante, contre-indication ou intolérance) à au moins deux traitements parmi les traitements systémiques non biologiques et la photothérapie - et une forme étendue et/ou un retentissement psychosocial important. Pour les autres patients ne répondant pas à ces critères de mise sous traitement, le service médical rendu est <u>insuffisant</u> .	Sans objet	Oui
<b>COSENTYX</b> Secukinumab (anti-IL-17)  <i>Novartis Pharma</i>	Traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'adulte qui nécessite un traitement systémique.	05/10/2016 (nouvel examen)	<u>SMR Important</u> dans le traitement du psoriasis en plaques de l'adulte, chez les patients ayant un psoriasis en plaques chronique sévère, défini par : - un échec (réponse insuffisante, contre-indication ou intolérance) à au moins deux traitements parmi les traitements systémiques non biologiques et la photothérapie - et une forme étendue et/ou un retentissement psychosocial important. et aux posologies de l'AMM. Dans les autres formes, le service médical rendu est <u>insuffisant</u> .	COSENTYX 150 mg apporte une amélioration du service médical rendu mineure ( <u>ASMR IV</u> ) par rapport à STELARA dans le traitement du psoriasis en plaques de l'adulte, chez les patients ayant un psoriasis en plaques chronique sévère, défini par : - un échec (réponse insuffisante, contre-indication ou intolérance) à au moins deux traitements parmi les traitements systémiques non biologiques et la photothérapie - et une forme étendue et/ou un retentissement psychosocial important.	Oui

<p><b>TALTZ</b> Ixekizumab (anti-IL17)</p> <p><i>Lilly France</i></p>	<p>Traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'adulte qui nécessite un traitement systémique.</p>	<p>05/10/2016 (Inscription)</p>	<p><u>SMR important</u> dans le traitement du psoriasis en plaques de l'adulte, chez les patients ayant un psoriasis en plaques chronique sévère, défini par :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- un échec (réponse insuffisante, contre-indication ou intolérance) à au moins deux traitements parmi les traitements systémiques non biologiques et la photothérapie</li> <li>- et une forme étendue et/ou un retentissement psychosocial important.</li> </ul> <p>Dans les autres formes, le service médical rendu est <u>insuffisant</u>.</p>	<p>Du fait :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- d'une quantité d'effet importante similaire à celle observée avec COSENTYX, autre inhibiteur de l'IL-17,</li> <li>- d'une supériorité démontrée par rapport à ENBREL et STELARA,</li> <li>- d'une tolérance similaire à celles de STELARA et de COSENTYX, à l'exception des réactions au site d'injection,</li> <li>- de l'absence de comparaison directe avec COSENTYX,</li> </ul> <p>TALTZ 80 mg n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (<u>ASMR V</u>) par rapport à COSENTYX dans le traitement du psoriasis en plaques de l'adulte, chez les patients ayant un psoriasis en plaques chronique sévère, défini par :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- un échec (réponse insuffisante, contre-indication ou intolérance) à au moins deux traitements parmi les traitements systémiques non biologiques et la photothérapie</li> <li>- et une forme étendue et/ou un retentissement psychosocial important.</li> </ul>	<p>Oui</p>
---	---	-------------------------------------	--	--	------------

<p><b>KYNTHEUM</b> Brodalumab (anti-IL17)</p> <p><i>Léo Pharma</i></p>	<p>Traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'adulte qui nécessite un traitement systémique.</p>	<p>04/04/2018 (inscription)</p>	<p>SMR important dans le traitement du psoriasis en plaques de l'adulte, chez les patients ayant un psoriasis en plaques chronique sévère, défini par :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- un échec (réponse insuffisante, contre-indication ou intolérance) à au moins deux traitements parmi les traitements systémiques non biologiques et la photothérapie</li> <li>- et une forme étendue et/ou un retentissement psychosocial important.</li> </ul> <p>Dans les autres formes, le service médical rendu est insuffisant.</p>	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- d'une quantité d'effet importante en termes d'amélioration des symptômes (réponse PASI 75) et de disparition des lésions (sPGA = 0 ou 1) après 12 semaines (co-critères de jugement principaux) <i>versus</i> placebo,</li> <li>- d'une supériorité démontrée par rapport à STELARA, comme les deux autres anti-IL17 COSENTYX et TALTZ,</li> <li>- d'une tolérance similaire à celle de STELARA,</li> <li>- de l'absence de comparaison directe avec COSENTYX ou TALTZ,</li> </ul> <p>KYNTHEUM 210 mg, solution injectable en seringue préremplie n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à COSENTYX et TALTZ chez les adultes ayant un psoriasis en plaques chronique sévère, défini par :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- un échec (réponse insuffisante, contre-indication ou intolérance) à au moins deux traitements parmi les traitements systémiques non biologiques et la photothérapie</li> <li>- et une forme étendue et/ou un retentissement psychosocial.</li> </ul>	<p>En cours d'évaluation</p>
--	---	-------------------------------------	--	--	------------------------------

## 06.2 Comparateurs non médicamenteux

Photochimiothérapie UVA (en association avec des agents photosensibilisants).  
Photothérapie UVB.

### Conclusion

**Au regard de la stratégie thérapeutique actuellement validée, les anti-TNF $\alpha$  (ENBREL, HUMIRA, REMICADE, BENAPALI, REMSIMA, INFLECTRA et FLIXABI), et les inhibiteurs d'interleukines (STELARA, COSENTYX, TALTZ et KYNTHEUM) sont les comparateurs cliniquement pertinents.**

## 07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	Prise en charge	
	Oui (préciser date de début) /Non/Evaluation en cours	Périmètres (indications) et condition(s) particulières
Royaume-Uni	Oui (13 juin 2018)	Traitement du psoriasis en plaques sévère chez les patients n'ayant pas répondu aux traitements systémiques (ciclosporine, méthotrexate, PUVA) ou chez qui ces traitements sont contre-indiqués
Allemagne	Oui (21 novembre 2017)	Traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'adulte qui nécessite un traitement systémique.
Italie	Evaluation en cours	-
Espagne	Evaluation en cours	-
Pays-Bas	Oui (Janvier 2018)	Traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'adulte qui nécessite un traitement systémique
Belgique	Oui (1er Juillet 2018)	Traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'adulte qui nécessite un traitement systémique.
Suède	Oui (25 janvier 2018)	Traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'adulte déjà traité par anti-TNF ou quand ceux-ci ne sont pas appropriés
Canada	Oui (17 janvier 2018)	Traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'adulte qui nécessite un traitement systémique.
Etats-Unis	Oui (13 juillet 2017)	Traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'adulte qui nécessite un traitement systémique.
Japon	Evaluation en cours	-

## 09 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

L'efficacité et la tolérance de TREMFYA (guselkumab) dans le psoriasis en plaques modéré à sévère ont été évaluées principalement dans trois études de phase III randomisées, en double-aveugle dont :

- deux études *versus* placebo et *versus* adalimumab chez des patients candidats à un traitement systémique ou la photothérapie : étude **VOYAGE 1** de 48 semaines et étude **VOYAGE 2** de 28 semaines avec une phase de suivi ouverte jusqu'à 3 ans ;
- l'étude **NAVIGATE** *versus* ustekinumab (STELARA, pendant 60 semaines, chez des patients adultes ayant un psoriasis en plaques modéré à sévère ayant obtenu une réponse initiale insuffisante à l'ustekinumab après 16 semaines de traitement.

Par ailleurs, le laboratoire a fourni des données de comparaison indirecte *versus* différents traitements biologiques :

- une méta-analyse en réseau bayésienne ayant comparé le guselkumab aux autres traitements biologiques ;
- une comparaison indirecte appariée (MAIC) ayant comparé le guselkumab au secukinumab et à l'ixekizumab jusqu'à 48 semaines ;
- une analyse de régression multivariée ayant comparé le guselkumab à l'ustekinumab jusqu'à 40 semaines, à partir des données-patients individuelles issues des études pivots.

### 9.1.1 Etudes cliniques

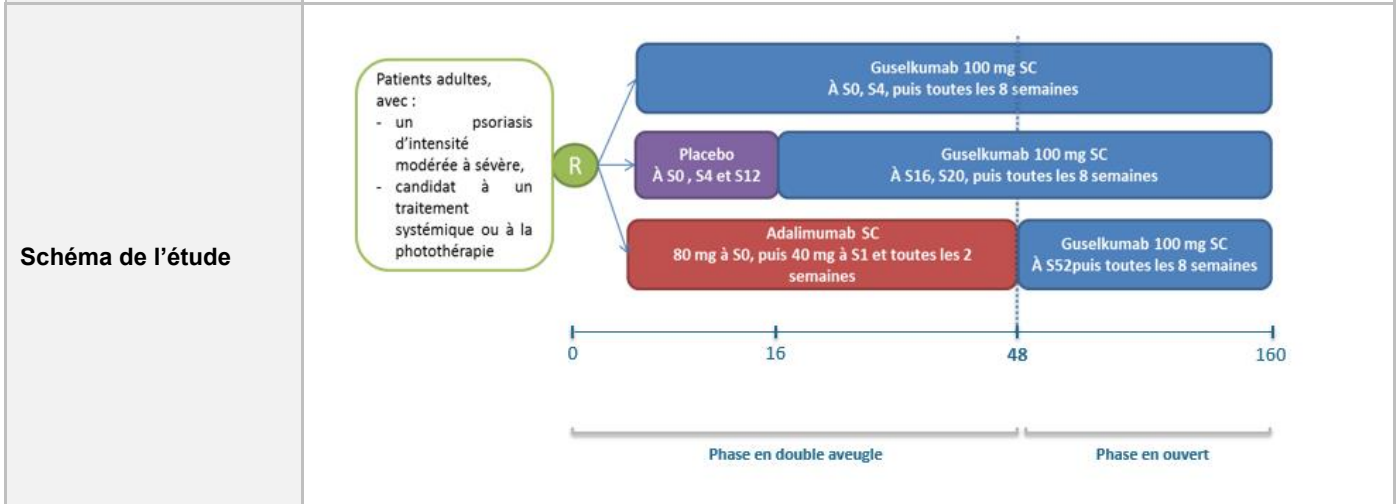
#### 9.1.1.1 Etudes versus placebo et adalimumab : VOYAGE 1 et 2

	<b>VOYAGE 1</b> <b>Versus placebo et adalimumab</b>
<b>Objectif principal de l'étude</b>	<b>Evaluation chez des patients adultes atteints d'un psoriasis en plaques modéré à sévère de l'efficacité et la tolérance de guselkumab comparativement au placebo et à l'adalimumab.</b>
<b>Méthode</b>	Etude de phase III multicentrique, randomisée, en double aveugle, versus placebo et comparateur actif (adalimumab).
<b>Critères d'inclusion</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• âge <math>\geq</math> 18 ans,</li><li>▪ psoriasis en plaques (avec ou sans rhumatisme psoriasique) depuis au moins 6 mois, d'intensité modérée à sévère défini par un score PASI<sup>2</sup> <math>\geq</math> 12, un score IGA<sup>3</sup> <math>\geq</math> 3 et une atteinte de la surface corporelle <math>\geq</math> 10 % au screening et à l'inclusion)</li><li>▪ candidat à un traitement systémique ou à la photothérapie.</li></ul>
<b>Critères de non inclusion</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• autre type de psoriasis (par exemple, psoriasis pustuleux, psoriasis érythrodermique ou en goutte),</li><li>• psoriasis possiblement induit par un traitement médicamenteux (par exemple, un signe nouveau ou une exacerbation du psoriasis lié à la prise de bêtabloquants, d'inhibiteurs de canaux calciques ou de lithium),</li><li>• antécédent de traitement par guselkumab ou adalimumab,</li><li>• contre-indication à l'utilisation de guselkumab ou adalimumab conformément à la réglementation locale,</li><li>• non candidats à un traitement par anti-TNF<math>\alpha</math> pour les raisons suivantes :<ul style="list-style-type: none"><li>- antécédent de maladies démyélinisantes connues telles que la sclérose en plaques ou la</li></ul></li></ul>

<sup>2</sup> **PASI (« Psoriasis Area Severity Index »)** : indice composite qui évalue la gravité du psoriasis selon l'aspect des lésions (épaisseur, rougeur, desquamation) et de la surface des lésions dans 4 régions corporelles (tête, tronc, membres inférieures et supérieurs). Cet indice varie de 0 à 72 (0 = absence de maladie, 72 = atteinte maximale). Une réponse PASI 90 traduit une diminution d'au moins 90% du score PASI initial. Une réponse PASI 100 correspond à une rémission complète.

<sup>3</sup> **IGA (« Investigator Global Assessment »)** : échelle de sévérité de la maladie en 5 points (de 0 = « blanchi » ou « clair » à 4 = « sévère ») évaluée par l'investigateur. Elle tient compte de l'induration, l'érythème et la desquamation des lésions. Plus les scores sont élevés plus le psoriasis est considéré comme sévère.

	<p>névrite optique,</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- présence ou suspicion d'intolérance ou d'hypersensibilité aux anti-TNF<math>\alpha</math> (par exemple, syndrome pseudo-lupique ou pseudo-maladie sérique),</li> <li>- antécédent ou présence d'insuffisance cardiaque congestive, y compris les formes médicalement contrôlées,</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>• antécédent de traitement par un anti-TNF<math>\alpha</math>, à l'exception de l'adalimumab qui était interdit, dans les 3 mois ou 5 demi-vies avant l'administration du traitement d'étude, quelle que soit la durée la plus longue,</li> <li>• antécédent de traitement par un agent ciblant directement l'IL-12, l'IL-17 ou l'IL-23 dans les 6 mois avant l'administration du traitement d'étude (incluant mais non limité à : ustekinumab, tildrakizumab, secukinumab, ixekizumab ou brodalumab),</li> <li>• antécédent de traitement par natalizumab, belimumab, ou tout agent modulant les lymphocytes B ou T (par exemple, rituximab, alemtuzumab, abatacept ou visilizumab) dans les 12 mois avant la première administration du traitement d'étude,</li> <li>• antécédent de traitement immunosuppresseur systémique (par exemple, méthotrexate, azathioprine, cyclosporine, 6-thioguanine, mercaptopurine, mycophénolate mofétil, tacrolimus) ou anakinra dans les 4 semaines avant la première administration du traitement d'étude,</li> <li>• antécédent de photothérapie ou tout médicament/traitement systémique pouvant affecter les évaluations du psoriasis ou du score IGA (incluant mais non limité à : corticoïdes oraux ou injectables, rétinoïdes, vitamine D3 et analogues, psoralène, sulfasalazine, hydroxyurée, dérivés de l'acide fumarique, traitements à base de plantes, ou médecines traditionnelles taïwanaise, coréenne ou chinoise) dans les 4 semaines avant la première administration du traitement d'étude,</li> <li>• antécédent de médicament/traitement local pouvant affecter les évaluations du psoriasis ou du score IGA dans les 2 semaines avant la première administration du traitement d'étude,</li> <li>• femmes enceintes ou allaitantes ou prévoyant une grossesse ou hommes ayant l'intention d'avoir un enfant pendant la période d'étude ou dans les 5 mois après la dernière dose du traitement d'étude.</li> </ul>
--	---



<b>Groupes de traitement</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Guselkumab</b> : une dose de 100 mg par voie sous-cutanée (SC) aux semaines 0 et 4, suivie d'une dose toutes les 8 semaines jusqu'à la semaine 44. Afin de maintenir le double-aveugle, les patients recevaient également un placebo pour le cross-over vers le guselkumab à la semaine 16, et un placebo pour l'adalimumab à la semaine 0 (2 injections de 0,8 ml), puis un placebo (1 injection de 0,8 ml) aux semaines 1, 3 et 5 puis toutes les 2 semaines jusqu'à la semaine 47.</li> <li>• <b>Placebo</b> : une dose de placebo par voie SC aux semaines 0, 4 et 12, suivie d'une dose de guselkumab (cross-over) aux semaines 16 et 20, puis toutes les 8 semaines jusqu'à la semaine 44. Afin de maintenir le double-aveugle, les patients recevaient également un placebo pour l'adalimumab à la semaine 0 (2 injections de 0,8 ml), puis un placebo (1 injection de 0,8 ml) aux semaines 1, 3 et 5 puis toutes les 2 semaines jusqu'à la semaine 47.</li> <li>• <b>Adalimumab</b> : une dose de 80 mg à la semaine 0, suivie d'une dose de 40 mg à la semaine 1 puis toutes les 2 semaines jusqu'à la semaine 47. Afin de maintenir le double-aveugle, les patients recevaient également un placebo pour le guselkumab aux semaines 0, 4, 12, 16 et 20, puis toutes les 8 semaines jusqu'à la semaine 44.</li> </ul> <p><u>Phase ouverte de S48 à S160</u> : tous les patients ont été traités par guselkumab à la dose de 100 mg SC toutes les 8 semaines</p>
------------------------------	--

<b>Co-critères de jugement principaux</b>	<p>Comparaison guselkumab versus placebo :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Pourcentage de répondeurs IGA 0 ou 1 à la semaine 16.</b></li> </ul>
---	---

▪ **Pourcentage de répondeurs PASI 90 à la semaine 16.**

Critères de jugement secondaires testés selon un **ordre hiérarchique prédéfini** :

Principaux critères de jugement secondaires	Comparaison Guselkumab vs. placebo	Comparaison Guselkumab vs. adalimumab
Pourcentage de répondeurs IGA0 à S24*		X
Pourcentage de répondeurs IGA 0 ou 1 à S24*		X
Pourcentage de répondeurs PASI 90 à S24*		X
Pourcentage de répondeurs IGA 0 à S48*		X
Pourcentage de répondeurs IGA 0 ou 1 à S48*		X
Pourcentage de répondeurs PASI 90 à S 48*		X
Variation par rapport à l'inclusion du score DLQI à S16	X	
Pourcentage de répondeurs IGA 0 ou 1 à S16**		X
Pourcentage de répondeurs PASI 90 à la S16**		X
Pourcentage de répondeurs PASI 75 à S 16**		X
Pourcentage de répondeurs ss-IGA 0 ou 1 à S16***	X	
Variation par rapport à l'inclusion du score PSSD sur les symptômes à IS16	X	
Pourcentage de patients obtenant un score PSSD sur les symptômes de 0 à S24*		X

\* test de supériorité pour le guselkumab *versus* l'adalimumab.

\*\*test de non-infériorité pour le guselkumab *versus* l'adalimumab. Pour les 3 critères de jugement la non-infériorité était d'abord évaluée selon l'ordre défini par la séquence hiérarchique, puis la supériorité était testée selon le même ordre.

\*\*\* inclut uniquement les patients randomisés avec un score ss-IGA ≥ 2 à l'inclusion.

Parmi les critères de jugement secondaires

Calcul du nombre de sujets nécessaires

Compte-tenu des différentes hypothèses retenues en termes d'efficacité, environ 750 patients devaient être randomisés selon un ratio 2:1:2 à la semaine 0 pour :

- détecter une différence statistiquement significative entre le guselkumab et le placebo sur les co-critères principaux d'efficacité à un seuil de 0,05, avec une puissance > 99 %,
- détecter une différence statistiquement significative entre le guselkumab et l'adalimumab sur le pourcentage de répondeurs IGA 0 aux semaines 24 ou 48 à un seuil de 0,05 avec une puissance > 99 %,
- détecter une différence statistiquement significative entre le guselkumab et l'adalimumab sur le pourcentage de répondeurs IGA 0 ou 1 aux semaines 24 ou 48 à un seuil de 0,05 avec une puissance ≥ 97 %,
- détecter une différence d'au moins 12 points entre le guselkumab et l'adalimumab sur le pourcentage de répondeurs PASI 75 à la semaine 16 à un seuil de 0,05 avec une puissance ≥ 90 %.

Analyse statistique

Afin de contrôler l'inflation du risque alpha due à la répétition des tests, le critère principal et les principaux critères secondaires de jugement ont été évalués selon une **procédure hiérarchique de tests**.

L'étude était considérée positive en cas de démonstration d'une différence statistiquement significative entre le guselkumab et placebo pour les deux co-critères principaux de jugement. Ces deux co-critères étaient testés à un seuil de significativité  $\alpha$  de 5 % (test bilatéral). Dans le cas où l'une des comparaisons n'était pas significative au seuil de 5 %, les co-critères principaux étaient considérés comme étant non significatifs.

Le premier critère secondaire de la séquence était testé seulement si les deux co-critères principaux étaient positifs. Les critères secondaires suivants étaient testés uniquement si le critère secondaire précédent dans la séquence hiérarchique était positif. De plus, pour ces 3 critères préspecifiés, la supériorité était testée uniquement si la non-infériorité était établie.

L'analyse a été faite sur la population en intention de traiter (population randomisée).

Analyse des données et traitement des données manquants

Les patients ayant arrêté le traitement pour cause de manque d'efficacité, une aggravation du psoriasis, ou ayant pris un traitement non-autorisé au protocole étaient considérés comme en échec au traitement. La valeur à l'inclusion est appliquée pour les variables continues. La valeur de 0 est appliquée pour l'amélioration et le pourcentage d'amélioration et le statut de « non-répondeur » est appliqué aux variables binaires.

Après application des règles d'échec au traitement, les données manquantes restantes étaient analysées de la façon suivante :

Pour les variables binaires, les données manquantes ont été traitées en *Non-Responder Imputation* (NRI) et les variables continues en *Last Observation Carried Forward* (LOCF), à l'exception du PSSD.



## **Résultats de l'étude VOYAGE 1:**

### **► Effectifs des patients**

Un total de 837 patients a été randomisé à la S0 dont 329 dans le groupe guselkumab, 174 dans le groupe placebo et 334 dans le groupe adalimumab.

A S16, 95 % des patients randomisés dans le groupe placebo ont changé de traitement pour recevoir le guselkumab (« cross over » prévu au protocole).

A S48, le pourcentage de patients ayant arrêté prématurément l'étude a été de 8,5 % dans le groupe guselkumab, 15,6 % dans le groupe adalimumab et de 1,8 % dans le groupe placebo/guselkumab, principalement pour événement indésirable (3,0 %, 1,8 % et 0,6 % respectivement) et dans le groupe adalimumab pour manque d'efficacité (3,6 % versus 0,9 % dans le groupe guselkumab et 0 % dans le groupe placebo/guselkumab) et retrait du consentement (4,2 % versus 1,2 % et 0,6 %).

### **► Caractéristiques des patients à l'inclusion**

Les caractéristiques des patients à l'inclusion étaient homogènes entre les trois groupes de traitement.

Les patients inclus étaient âgés de 43,7 ans en moyenne et le poids moyen était de 89,6 kg, en majorité des hommes (72,6 %). L'ancienneté de la maladie était de 17,5 ans en moyenne, avec un âge moyen au diagnostic de 26,3 ans.

Le pourcentage moyen de surface corporelle touchée par le psoriasis était de 27,9 %. Le pourcentage de patients ayant un psoriasis modéré (score IGA = 3) était de 74,6 % et celle des patients avec un psoriasis sévère (score IGA = 4) de 25,1 %, avec un PASI moyen de 21,85. L'impact sur la qualité de vie était important avec un score DLQI<sup>4</sup> moyen de 14,0 (±7,33). Les scores moyens PSSD<sup>5</sup> sur les signes et sur les symptômes à l'inclusion étaient de 56,9 (±21,34) et 53,0 (±25,03) respectivement.

Le pourcentage de patients ayant un psoriasis du cuir chevelu, un psoriasis unguéal (ongle) ou palmo-plantaire (main et/ou pied) était de 87,9 %, 58,7 % et 29,3 %, respectivement. Les patients avaient un rhumatisme psoriasique concomitamment au psoriasis dans 18,6 % des cas.

Les patients avaient été précédemment traités dans la majorité des cas par un agent topique (91,1 %) et par la photothérapie (54,3 %) et 61,8 % avaient reçu au moins un traitement systémique (photothérapie UVA, méthotrexate, ciclosporine, acitrétine, aprémilast ou tofacitinib) et 29,6 % au moins deux traitements systémiques.

Les patients avaient déjà reçu un traitement biologique dans 20,9 % des cas. Les principales raisons d'arrêt des traitements systémiques non biologiques et des anti-TNF- $\alpha$  étaient une réponse inadéquate, une contre-indication ou une intolérance au traitement.

---

<sup>4</sup> **Score DLQI (« Dermatology Life Quality Index »)** : échelle d'auto-évaluation de la qualité de vie par le patient comportant 10 questions qui évalue l'impact du psoriasis sur la qualité de vie globale ainsi que sur différents domaines de la vie quotidienne au cours de la semaine précédente tels que : ses symptômes et sentiments, ses activités quotidiennes, ses loisirs, son travail ou ses études, ses relations personnelles et son traitement. Le résultat du score DLQI se situe entre 0 et 30 points. Plus le score est élevé, plus le psoriasis est considéré comme sévère. La maladie est considérée sévère pour des scores  $\geq 10$ .

<sup>5</sup> **Score PSSD (« Psoriasis Symptom and Sign Diary »)** : échelle d'auto-évaluation de la sévérité des signes et des symptômes du psoriasis par le patient. Il existe 2 versions du PSSD : une version qui évalue les 24 dernières heures du patient et une version qui évalue les 7 derniers jours. Les deux versions comprennent des questions relatives à 11 items liés aux symptômes (démangeaisons, douleurs, piqûres, brûlures et dureté de la peau) et aux signes visibles par le patient (sécheresse cutanée, craquellement, desquamation, perte de peau, rougeurs et saignements). Chaque item est coté de 0 à 10. Un score par dimension (symptômes et signes) allant de 0 à 100 est ensuite dérivé des deux questionnaires. Plus le score est élevé, plus le psoriasis est considéré comme sévère. Jusqu'à la semaine 48, le questionnaire sur les dernières 24 heures a été complété de façon quotidienne. Lors de la période ouverte, le questionnaire sur les 7 derniers jours a été complété par les patients aux dates prévues au protocole.



## ► Co-critères de jugement principaux (comparaison au placebo)

### Pourcentage de répondeurs IGA 0 ou 1 à S16 :

Le pourcentage de répondeurs IGA de 0 ou 1 à S16 a été plus important dans le groupe guselkumab que dans le groupe placebo : 85,1 % *versus* 6,9 %, soit une différence de 78,2 % (IC<sub>95%</sub> = [72,8 ; 83,6] ; p < 0,001).

### Pourcentage de répondeurs PASI 90 à S16 :

Le pourcentage de patients ayant obtenu une réponse PASI 90 à la semaine 16 était significativement supérieure dans le groupe guselkumab comparativement à celle observée dans le groupe placebo : 73,3 % *versus* 2,9 %, soit une différence de 70,4 % (IC<sub>95%</sub> : [65,0 ; 75,8] ; p < 0,001).

## ► Principaux critères de jugement secondaires

Les critères de jugement secondaires ont été analysés selon un ordre hiérarchique préétabli. Les résultats pour l'ensemble de ces critères ont montré une différence significative en faveur du guselkumab par rapport au placebo ou à l'adalimumab en fonction des critères évalués (voir Tableau 1).

**Tableau 1 : Résultats sur les principaux critères de jugement secondaires (étude VOYAGE 1)<sup>6</sup>**

Critères de jugement secondaires	Placebo → Guselkumab à S16	Guselkumab	Adalimumab	p
<b>Semaine 16 (vs. placebo)</b>				
ss-IGA 0 ou 1 + amélioration ≥2 points, chez des patients avec un score ≥ 2 à l'inclusion, n (%)	N = 145 21 (14,5)	N = 277 231 (83,4)	N = 286 201 (70,3)	< 0,001*
Variation par rapport à l'inclusion du score PSSD sur les symptômes, moyenne (ET)	N = 129 -3,0 (19,56)	N = 249 -41,9 (24,61)	N = 274 -35,4 (28,45)	< 0,001*
<b>Semaine 16 (vs. adalimumab)</b>				
IGA 0 ou 1, n (%)	N = 174 12 (6,9)	N = 329 280 (85,1)	N = 334 220 (65,9)	< 0,001**†
PASI 90*, n (%)	5 (2,9)	241 (73,3)	166 (49,7)	< 0,001**†
PASI 75*, n (%)	10 (5,7)	300 (91,2)	244 (73,1)	< 0,001**†
<b>Semaine 24 (vs. adalimumab)</b>				
IGA 0, n (%)	N = 165 54 (32,7)	N = 329 173 (52,6)	N = 334 98 (29,3)	< 0,001**
IGA 0 ou 1, n (%)	129 (78,2)	277 (84,2)	206 (61,7)	< 0,001**
PASI 90, n (%)	76 (46,1)	264 (80,2)	177 (53,0)	< 0,001**
Score PSSD sur les symptômes de 0, n (%) chez des patients avec un score > 0 à l'inclusion, n (%)	Non évalué	N=248 90 (36,3)	N=273 59 (21,6)	< 0,001**
<b>Semaine 48 (vs. adalimumab)</b>				
IGA 0, n (%)	N = 165 84 (50,9)	N = 329 166 (50,5)	N = 334 86 (25,7)	< 0,001**
IGA 0 ou 1, n (%)	152 (92,1)	265 (80,5)	185 (55,4)	< 0,001**
PASI 90, n (%)	135 (81,8)	251 (76,3)	160 (47,9)	< 0,001**

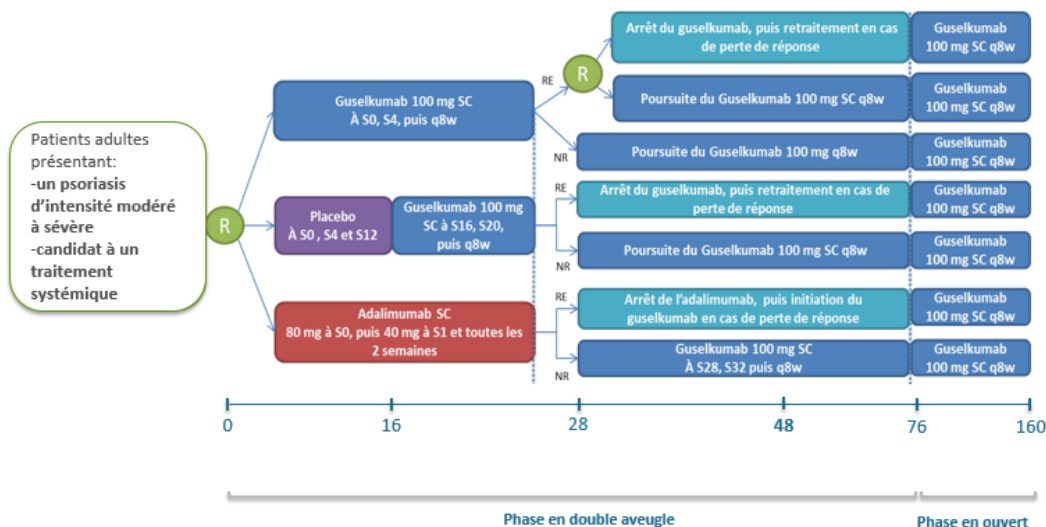
\*p pour la comparaison guselkumab vs. placebo.  
\*\* p pour les comparaisons guselkumab vs. adalimumab.  
†Test de supériorité.

<sup>6</sup> Les résultats sont donnés en fonction de la durée de traitement et non selon l'ordre hiérarchique des tests.

**VOYAGE 2**  
**Versus placebo et adalimumab**

<b>Objectifs principaux de l'étude</b>	<b>Evaluation chez des patients adultes atteints d'un psoriasis en plaques modéré à sévère de l'efficacité et la tolérance de guselkumab comparativement au placebo et à l'adalimumab.</b>
<b>méthode</b>	Etude de phase III, multicentrique, randomisée, en double-aveugle, <i>versus</i> placebo et comparateur actif (adalimumab).
<b>Critères d'inclusion</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ âge ≥ 18 ans,</li> <li>▪ psoriasis en plaques (avec ou sans rhumatisme psoriasique) depuis au moins 6 mois, d'intensité modérée à sévère défini par un score PASI ≥ 12, score IGA ≥ 3 et une atteinte de la surface corporelle ≥ 10 % au screening et à l'inclusion,</li> <li>▪ candidats à un traitement systémique ou à la photothérapie.</li> </ul>
<b>Critères de non inclusion</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ autre type de psoriasis (par exemple, psoriasis pustuleux, psoriasis érythrodermique ou en goutte),</li> <li>▪ psoriasis possiblement induit par un traitement médicamenteux (par exemple, un signe nouveau ou une exacerbation du psoriasis lié à la prise de bêtabloquants, d'inhibiteurs de canaux calciques ou de lithium),</li> <li>▪ antécédent de traitement par guselkumab ou adalimumab,</li> <li>▪ contre-indication à l'utilisation de guselkumab ou adalimumab conformément à la réglementation locale,</li> <li>▪ patients non candidats à un traitement par anti-TNFα pour les raisons suivantes :</li> <li>▪ antécédent de maladies démyélinisantes connues telles que la sclérose en plaques ou la névrite optique,</li> <li>▪ présence ou suspicion d'intolérance ou d'hypersensibilité aux anti-TNFα (par exemple, syndrome pseudo-lupique ou pseudo-maladie sérique),</li> <li>▪ antécédent ou présence d'insuffisance cardiaque congestive, y compris les formes médicalement contrôlées.</li> <li>▪ antécédent de traitement par un anti-TNFα, à l'exception de l'adalimumab qui était interdit, dans les 3 mois ou 5 demi-vies avant l'administration du traitement d'étude, quelle que soit la durée la plus longue,</li> <li>▪ antécédent de traitement par un agent ciblant directement l'IL-12, l'IL-17 ou l'IL-23 dans les 6 mois avant l'administration du traitement d'étude (incluant mais non limitée à : ustekinumab, tildrakizumab, secukinumab, ixekizumab ou brodalumab),</li> <li>▪ antécédent de traitement par natalizumab, belimumab, ou tout agent modulant les lymphocytes B ou T (par exemple, rituximab, alemtuzumab, abatacept ou visilizumab) dans les 12 mois avant la première administration du traitement d'étude,</li> <li>▪ antécédent de traitement immunosuppresseur systémique (par exemple, méthotrexate, azathioprine, cyclosporine, 6-thioguanine, mercaptopurine, mycophénolate mofétil, tacrolimus) ou anakinra dans les 4 semaines avant la première administration du traitement d'étude,</li> <li>▪ antécédent de photothérapie ou tout médicament/traitement systémique pouvant affecter les évaluations du psoriasis ou du score IGA (incluant mais non limité à : corticoïdes oraux ou injectables, rétinoïdes, vitamine D3 et analogues, psoralène, sulfasalazine, hydroxyurée, dérivés de l'acide fumarique, traitements à base de plantes, ou médecines traditionnelles taïwanaise, coréenne ou chinoise) dans les 4 semaines avant la première administration du traitement d'étude,</li> <li>▪ antécédent de médicament/traitement local pouvant affecter les évaluations du psoriasis ou du score IGA dans les 2 semaines avant la première administration du traitement d'étude,</li> <li>▪ femme enceinte ou allaitante ou prévoyant une grossesse ou homme ayant l'intention d'avoir un enfant pendant la période d'étude ou dans les 5 mois après la dernière dose du traitement d'étude.</li> </ul>

## Schéma de l'étude et traitements étudiés



NR : Non Répondeurs ; RE : Répondeurs.

Traitements pendant la période randomisée, *versus* comparateur actif (en double-aveugle) : de la randomisation (semaine 0) à la semaine 28. Les patients sélectionnés étaient randomisés, selon un ratio 2:1:1, dans l'un des trois groupes de traitement suivants :

- **Groupe guselkumab** : une dose de 100 mg par voie sous-cutanée (SC) aux semaines 0, 4, 12 et 20.
- Afin de maintenir l'aveugle, les patients recevaient également un placebo pour le « cross-over » vers le guselkumab à la semaine 16 et un placebo pour l'adalimumab : 2 injections de 0,8 ml à la semaine 0, puis 1 injection de 0,8 ml aux semaines 1, 3 et 5 puis toutes les 2 semaines jusqu'à la semaine 23.
- **Groupe placebo** : une dose de placebo par voie SC aux semaines 0, 4 et 12, suivie d'une dose de guselkumab (cross-over) aux semaines 16 et 20.
- Afin de maintenir l'aveugle, les patients recevaient également un placebo pour l'adalimumab : 2 injections de 0,8 ml à la semaine 0, puis 1 injection de 0,8 ml aux semaines 1, 3 et 5 puis toutes les 2 semaines jusqu'à la semaine 23.
- **Groupe adalimumab** : une dose de 80 mg à la semaine 0, suivie d'une dose de 40 mg à la semaine 1, puis toutes les 2 semaines jusqu'à la semaine 23. Afin de maintenir l'aveugle, les patients recevaient également un placebo pour le guselkumab aux semaines 0, 4, 12, 16 et 20.

### Co-critères de jugement Principaux

- Comparaison guselkumab versus placebo :
- **Pourcentage de patients répondeurs IGA 0 ou 1 à S16,**
  - **Pourcentage de patients répondeurs PASI 90 à S16.**

<b>Principaux critères de jugements secondaires</b>	Principaux critères de jugement secondaires testés selon un <b>ordre hiérarchique prédéfini</b> :		
	<b>Principaux critères de jugement secondaires</b>	<b>Comparaison Guselkumab vs. Placebo</b>	<b>Comparaison Guselkumab vs. Adalimumab</b>
	Pourcentage de patients répondeurs IGA 0 à S24*		<b>X</b>
	Pourcentage de patients répondeurs IGA 0 ou 1 à la S24*		<b>X</b>
	Pourcentage de patients répondeurs PASI 90 à la S24*		<b>X</b>
	Délai jusqu'à la perte de PASI 90	<b>X</b>	
	Variation par rapport à l'inclusion du score DLQI à la S16	<b>X</b>	
	Pourcentage de patients répondeurs IGA 0 ou 1 à la S16**		<b>X</b>
	Pourcentage de patients répondeurs PASI 90 à la s16**		<b>X</b>
	Pourcentage de patients répondeurs PASI 75 à la s16**		<b>X</b>
	Pourcentage de patients répondeurs ss-IGA 0 ou 1 à la S16***	<b>X</b>	
	Variation par rapport à l'inclusion du score PSSD sur les symptômes à la S16	<b>X</b>	
Pourcentage de patients répondeurs PSSD 0 sur les symptômes à la S24*		<b>X</b>	
<p>* test de supériorité pour le guselkumab <i>versus</i> l'adalimumab.  **test de non infériorité pour le guselkumab <i>versus</i> l'adalimumab. Pour les 3 critères de jugement la non-infériorité était d'abord évaluée selon l'ordre défini par la séquence hiérarchique, puis la supériorité était testée selon le même ordre.  *** inclut uniquement les patients randomisés avec un score ss-IGA <math>\geq 2</math> à l'inclusion.</p>			
<b>Taille de l'échantillon</b>	<p>Compte-tenu des différentes hypothèses retenues en termes d'efficacité, environ 1000 patients devaient être randomisés selon un ratio 2 :1 :1 à la semaine 0 pour :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>détecter une différence statistiquement significative entre le guselkumab et le placebo sur les co-critères principaux d'efficacité à seuil de 0,05, avec une puissance <math>&gt; 99\%</math> ;</li> <li>détecter une différence statistiquement significative entre le guselkumab et l'adalimumab sur la pourcentage de patients répondeurs IGA 0 et IGA 0 ou 1 à semaine 24 à un seuil de 0,05 avec une puissance <math>\geq 98\%</math>,</li> <li>détecter une différence d'au moins 15 points entre le guselkumab et l'adalimumab sur la pourcentage de patients répondeurs PASI 90 à la semaine 48 à un seuil de 0,05 avec une puissance <math>\geq 90\%</math>,</li> <li>détecter une différence d'au moins 12 points entre le guselkumab et l'adalimumab sur la pourcentage de patients répondeurs PASI 75 à la semaine 16 à un seuil de 0,05 avec une puissance <math>\geq 90\%</math>.</li> </ul>		
<b>Analyse statistique</b>	<p>Afin de contrôler l'inflation du risque alpha due à la répétition des tests, le critère principal et les principaux critères secondaires de jugement ont été évalués selon une procédure hiérarchique de tests.</p> <p>L'étude était considérée positive en cas de démonstration d'une différence statistiquement significative entre le guselkumab et placebo pour les deux co-critères principaux de jugement. Ces deux co-critères étaient testés à un seuil de significativité <math>\alpha</math> de 5% (test bilatéral). Dans le cas où l'une des comparaisons n'était pas significative au seuil de 5%, les co-critères principaux étaient considérés comme étant non significatifs. Le premier critère secondaire était testé seulement si les deux co-critères principaux étaient positifs. Les critères secondaires suivants étaient testés uniquement si le critère secondaire précédent dans la séquence hiérarchique était positif.</p> <p>De plus, la supériorité était testée uniquement si la non-infériorité était établie.</p> <p>L'analyse a été réalisée sur la population en intention de traitée (population randomisée).</p> <p><u>Analyse des données et traitement des données manquants</u></p> <p>Les patients ayant arrêté le traitement pour cause de manque d'efficacité, une aggravation du psoriasis, ou ayant pris un traitement non-autorisé au protocole étaient considérés comme en échec au traitement (<i>treatment failure rules, TFR</i>). La valeur à l'inclusion est appliquée pour les variables continues. La valeur de 0 est appliquée pour l'amélioration et le pourcentage d'amélioration et le statut de « non-répondeur » est appliqué aux variables binaires.</p> <p>Après application des règles d'échec au traitement, les données manquantes restantes étaient analysées de la façon suivante :</p> <p>Pour les variables binaires, les données manquantes ont été traitées en <i>Non-Responder Imputation (NRI)</i> et les variables continues en <i>Last Observation Carried Forward (LOCF)</i>, à l'exception du PSSD.</p>		

## **Résultats de l'étude VOYAGE 2 :**

### **► Effectifs des patients**

Un total de 992 patients a été randomisé à la semaine 0 dont 496 dans le groupe guselkumab, 248 dans le groupe placebo et 248 dans le groupe adalimumab.

A la semaine 16, 233 (94,0 %) patients randomisés dans le groupe placebo ont changé de traitement pour recevoir le guselkumab (« cross-over » prévu au protocole).

Le pourcentage de patients ayant arrêté prématurément l'étude a été de 8,3 %, principalement pour événement indésirable (2,6 %), perdu de vue (1,9 %) et retrait du consentement (1,3 %).

### **► Caractéristiques des patients à l'inclusion**

Les caractéristiques démographiques et cliniques des patients à l'inclusion étaient similaires entre les trois groupes de traitement

L'âge moyen des patients était de 43,5 ans et leur poids moyen de 88,7 kg. Il s'agissait majoritairement d'hommes (69,8 %).

L'ancienneté moyenne du psoriasis était de 17,8 années, avec un âge moyen au diagnostic de 25,8 ans.

Chez 62,7 % des patients, l'atteinte de la surface corporelle était  $\geq 20\%$ , avec une médiane de 24,0 %. Le score PASI moyen était de 21,75. Le pourcentage de patients ayant un psoriasis modéré (score IGA de 3) et sévère (score IGA de 4) était de 77,2% et 22,7 %, respectivement.

L'impact sur la qualité de vie était important avec un score DLQI moyen de 14,9 ( $\pm 7,00$ ). Les scores moyens PSSD sur les signes et sur les symptômes à l'inclusion étaient de 57,6 ( $\pm 21,79$ ) et 55,1 ( $\pm 25,56$ ) respectivement.

A l'inclusion, 84,7 % des patients avaient un psoriasis du cuir chevelu, 58,7 % un psoriasis unguéal, 29,3 % un psoriasis palmo-plantaire et 18,6 % des patients avaient un rhumatisme psoriasique en plus de l'atteinte cutanée.

Les patients avaient été traités précédemment dans la majorité des cas par un agent topique (95,6 %) et par photothérapie (57,0 %) et 64,4% et 32,5% des patients avaient reçu  $\geq 1$  et  $\geq 2$  traitement(s) systémique(s) (photothérapie UVA, méthotrexate, ciclosporine, acitrétine, aprémilast ou tofacitinib) respectivement.

Dans 20,6 % des cas, les patients avaient reçu un traitement biologique. Les principales raisons d'arrêt des traitements systémiques non biologiques et des anti-TNF- $\alpha$  étaient une réponse inadéquate, une contre-indication ou une intolérance au traitement.

### **► Co-critères de jugement principaux**

#### **Pourcentage de répondeurs IGA 0 ou 1 à S16 :**

Le pourcentage de répondeurs IGA de 0 ou 1 à S16 a été plus important dans le groupe guselkumab que dans le groupe placebo : 84,1 % versus 8,5 %, soit une différence de 75,6 % ( $IC_{95\%} = [70,9 ; 80,3]$  ;  $p < 0,001$ ).

#### **Pourcentage de répondeurs PASI 90 à S16 :**

Le pourcentage de patients ayant obtenu une réponse PASI 90 à la semaine 16 était significativement supérieure dans le groupe guselkumab comparativement à celle observée dans le groupe placebo : 70,0 % versus 2,4 %, soit une différence de 67,5 % ( $IC_{95\%} = [63,1 ; 72,0]$  ;  $p < 0,001$ ).

### **► Principaux critères de jugement secondaires**

Les critères de jugement secondaires ont été analysés selon un ordre hiérarchique préétabli. Les résultats pour l'ensemble de ces critères ont montré une différence significative en faveur du guselkumab par rapport au placebo ou à l'adalimumab en fonction des critères évalués (voir Tableau 2).

**Tableau 2 : Résultats sur les principaux critères de jugement secondaires (étude VOYAGE 2)<sup>7</sup>**

	Placebo → Guselkumab à S16)	Guselkumab	Adalimumab	p
<b>Semaine 16 (vs. Placebo)</b>				
ss-IGA 0 ou 1 + amélioration ≥2 points, chez des patients ayant un score ≥2 à l'inclusion n (%)	N = 202 22 (10,9)	N = 408 329 (80,6)	N = 194 130 (67,0)	< 0,001*
Variation par rapport à l'inclusion du score sur les symptômes PSSD, moyenne (ET)	N = 198 -8,3 (23,67)	N = 411 -40,4 (26,52)	N = 201 -32,8 (24,91)	< 0,001*
<b>Semaine 16 (vs. Adalimumab)</b>				
IGA 0 ou 1, n (%)	N = 248 21 (8,5)	N = 496 417 (84,1)	N = 248 168 (67,7)	< 0,001**†
PASI 90*, n (%)	6 (2,4)	347 (70,0)	116 (46,8)	< 0,001**†
PASI 75 *, n (%)	20 (8,1)	428 (86,3)	170 (68,5)	< 0,001**†
<b>Semaine 24 (vs. Adalimumab)</b>				
IGA 0, n (%)	N = 233 55 (23,6)	N = 496 257 (51,8)	N = 248 78 (31,5)	< 0,001**
IGA 0 ou 1, n (%)	177 (76,0)	414 (83,5)	161 (64,9)	< 0,001**
PASI 90, n (%)	113 (48,5)	373 (75,2)	136 (54,8)	< 0,001**
PSSD 0 sur les symptômes, n (%) chez des patients avec un score > 0 à l'inclusion	-	n = 410 144 (35,1)	n = 200 45 (22,5)	< 0,001**
ET : Ecart-type. *p pour la comparaison guselkumab vs. Placebo. ** p pour les comparaisons guselkumab vs. Adalimumab. † résultats du test de supériorité.				

### 9.1.1.2 Etude versus ustekinumab : NAVIGATE

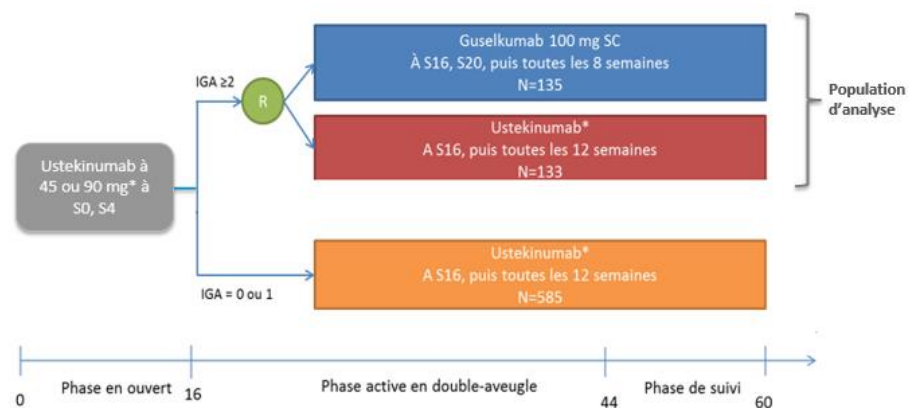
	<b>NAVIGATE Versus ustekinumab</b>
<b>Objectifs principaux de l'étude</b>	<b>Comparer l'efficacité et la tolérance de guselkumab à l'ustekinumab en traitement du psoriasis modéré à sévère chez des patients ayant une réponse initiale insuffisante à l'ustekinumab (score IGA ≥ 2) à la semaine 16.</b>
<b>Type d'étude</b>	Etude de phase III, multicentrique, randomisée, en double-aveugle, <i>versus</i> ustekinumab.
<b>Critères d'inclusion</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Age ≥ 18 ans,</li> <li>▪ psoriasis en plaques (avec ou sans rhumatisme psoriasique) depuis au moins 6 mois avant l'administration de la première dose de traitement d'intensité modérée à sévère (score PASI ≥ 12, score IGA ≥ 3 et une atteinte de la surface corporelle ≥ 10 % au screening et à l'inclusion),</li> <li>▪ candidat à un traitement systémique ou à la photothérapie.</li> </ul>
<b>Critères de non inclusion</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ autre type de psoriasis (par exemple, psoriasis pustuleux, psoriasis érythrodermie ou en goutte),</li> <li>▪ psoriasis possiblement induit par un traitement médicamenteux (par exemple, un signe nouveau ou une exacerbation du psoriasis lié à la prise de bêtabloquants, d'inhibiteurs de canaux calciques ou de lithium),</li> <li>▪ antécédent de traitement par guselkumab ou ustekinumab,</li> <li>▪ contre-indication à l'utilisation de guselkumab ou d'ustekinumab conformément à la réglementation locale,</li> <li>▪ antécédent de traitement par un anti-TNFα, à l'exception de l'adalimumab qui était interdit, dans les 3 mois ou 5 demi-vies avant l'administration du traitement d'étude, quelle que soit la durée la plus longue,</li> <li>▪ antécédent de traitement par un agent ciblant directement l'IL-12, l'IL-17 ou l'IL-23 dans les 6 mois avant l'administration du traitement d'étude (incluant mais non limitée à : ustekinumab, tildrakizumab, secukinumab, ixekizumab ou brodalumab),</li> </ul>

<sup>7</sup> Les résultats sont donnés en fonction de la durée de traitement et non selon l'ordre hiérarchique des tests.



- antécédent de traitement par natalizumab, belimumab, ou tout agent modulant les lymphocytes B ou T (par exemple, rituximab, alemtuzumab, abatacept ou visilizumab) dans les 12 mois avant la première administration du traitement d'étude,
- antécédent de traitement immunosuppresseur systémique (par exemple, méthotrexate, azathioprine, cyclosporine, 6-thioguanine, mercaptopurine, mycophénolate mofétil, tacrolimus) ou anakinra dans les 4 semaines avant la première administration du traitement d'étude,
- antécédent de photothérapie ou tous médicaments/traitements systémiques pouvant affecter les évaluations du psoriasis ou du score IGA (incluant mais non limité à : corticoïdes oraux ou injectables, rétinoïdes, vitamine D3 et analogues, psoralène, sulfasalazine, hydroxyurée, dérivés de l'acide fumarique, traitements à base de plantes, ou médecines traditionnelles taïwanaise, coréenne ou chinoise) dans les 4 semaines avant la première administration du traitement d'étude,
- antécédent de médicaments/traitements locaux pouvant affecter les évaluations du psoriasis ou du score IGA dans les 2 semaines avant la première administration du traitement d'étude,
- femme enceinte ou allaitante ou prévoyant une grossesse ou homme ayant l'intention d'avoir un enfant pendant la période d'étude ou dans les 5 mois après la dernière dose du traitement d'étude.

### Schéma de l'étude et traitements étudiés



\* Dose d'ustekinumab de 45 mg SC pour les patients avec un poids corporel ≤ 100 kg et de 90 mg SC pour les patients avec un poids corporel > 100 kg.  
 \*\* Gel de base et levée de l'aveugle pour la partie randomisée à la semaine 44.

L'étude était divisée en 3 phases :

- **Phase de traitement par ustekinumab ouverte (de S0 à S16) :**  
 L'ustekinumab était administré par voie sous-cutanée (SC) à une dose dépendant du poids corporel (45 mg pour les patients ≤ 100 kg et 90 mg pour les patients > 100 kg) aux semaines 0 et 4.
- **Phase comparative versus ustekinumab en double-aveugle (de S16 à S44) :**  
 A la semaine 16, la réponse au traitement devait être évaluée au moyen du score IGA. Cette date a été choisie car elle correspond à l'efficacité maximale de l'ustekinumab généralement observée dans l'évaluation de la réponse initiale. Cette évaluation déterminait le traitement administré lors de la **période comparative versus traitement actif dans la phase en double-aveugle** :
  - **Les patients avec une réponse initiale insuffisante à l'ustekinumab (score IGA ≥ 2)** étaient randomisés selon un ratio 1:1 dans l'un des deux groupes de traitements suivants :
    - **Groupe guselkumab** (switch de traitement) : une dose de 100 mg par voie SC aux semaines 16 et 20, puis toutes les 8 semaines jusqu'à la semaine 44. Afin de maintenir le double-aveugle, les patients recevaient également des injections de placebo aux semaines 16, 28 et 40.
    - **Groupe ustekinumab** (poursuite du traitement) : une dose SC poids-dépendante toutes les 12 semaines (1 dose aux semaines 16, 28 et 40). Afin de maintenir le double-aveugle, les patients recevaient également des injections de placebo aux semaines 16, 20, 28, 36 et 44.
  - **Les patients avec une réponse adéquate à l'ustekinumab (score IGA de 0 ou 1)** poursuivaient leur traitement par ustekinumab en ouvert (1 dose poids-dépendante toutes les 12 semaines jusqu'à la semaine 40).

	<p>▪ <b>Phase de suivi ouverte (de S44 à S60) :</b> Les patients étaient évalués pour l'efficacité et la tolérance au cours de la phase de suivi (de la semaine 44 à la semaine 60, soit 20 semaines après la dernière administration de guselkumab à la semaine 40).</p>
<b>Critère de jugement Principal</b>	<p><b>Nombre de visites auxquelles les patients obtenaient une réponse IGA de 0 ou 1 et une amélioration d'au moins 2 points du score entre les semaines 28 et 40 par rapport au score à la semaine 16</b>, parmi les patients randomisés ayant eu une réponse initiale insuffisante (score IGA <math>\geq</math> 2) à l'ustekinumab à la semaine 16.<sup>8</sup></p> <p>La période d'évaluation entre la semaine 28 et la semaine 40 incluait 4 visites. Par conséquent, le nombre possible de visites auxquelles les patients obtenaient une réponse IGA de 0 ou 1 et une amélioration d'au moins 2 points du score IGA était compris entre 0 et 4.</p>
<b>Principaux critères de jugement secondaires</b>	<p><b>Les principaux critères secondaires de jugement étaient (par ordre hiérarchique) :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ le nombre de visites auxquelles les patients ont obtenu une réponse PASI 90 entre les semaines 28 et 40,</li> <li>▪ le nombre de visites auxquelles les patients ont obtenu une réponse IGA de 0 entre les semaines 28 et 40,</li> <li>▪ le pourcentage de patients ayant obtenu une réponse IGA 0 ou 1 et une amélioration d'au moins 2 points à la semaine 28 par rapport à la semaine 16.</li> </ul>
<b>Taille de l'échantillon</b>	<p>La taille de l'échantillon a été déterminée en tenant compte des hypothèses suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ environ 35 % des patients traités par ustekinumab auraient une réponse initiale insuffisante (score IGA <math>\geq</math> à la semaine 16),</li> <li>▪ parmi les patients traités par ustekinumab avec un score IGA <math>\geq</math> 2 à la semaine 16, environ 10 à 15% obtiendraient un score IGA 0 ou 1 et une amélioration d'au moins deux points (par rapport à la semaine 16) aux semaines 28, 32, 36 et 40,</li> <li>▪ parmi les patients traités par ustekinumab avec un score IGA <math>\geq</math> 2 à la semaine 16, environ 25 à 35% obtiendraient un score IGA 0 ou 1 et une amélioration d'au moins deux points (par rapport à la semaine 16) aux semaines 28, 32, 36 et 40 après un switch de traitement par guselkumab, <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ le taux d'arrêt du traitement avant la semaine 16 serait de 5%.</li> </ul> </li> </ul> <p>Au total, 800 patients devaient être traités initialement par ustekinumab en ouvert à la semaine 0 afin de randomiser, selon un ratio 1:1, 260 patients environ à la semaine 16 dans le groupe ustekinumab et dans le groupe guselkumab.</p> <p>En considérant que parmi les patients traités par ustekinumab avec un score IGA <math>\geq</math> 2 à la semaine 16 :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 10 %, 12 %, 12 % et 10 % obtiendraient un score IGA de 0 ou 1 et une amélioration d'au moins deux points (par rapport à la semaine 16) aux semaines 28, 32, 36 et 40 respectivement, chez les patients qui poursuivaient leur traitement par ustekinumab,</li> <li>▪ 15 %, 22 %, 30 % et 30 % obtiendraient un score IGA de 0 ou 1 et une amélioration d'au moins deux points (par rapport à la semaine 16) aux semaines 28, 32, 36 et 40 respectivement, chez les patients qui débutaient un traitement par guselkumab,</li> </ul> <p>un nombre de <b>130 patients par groupe de traitement</b> permettrait de démontrer une différence entre le groupe guselkumab et le groupe ustekinumab avec une puissance de 98% à un seuil de significativité alpha de 5 % (<math>\alpha = 0,05</math>).</p> <p>Le recrutement de l'étude s'est poursuivi jusqu'à ce que le nombre estimé de patients randomisés à la semaine 16 soit environ de 260.</p>
<b>Analyse statistique</b>	<p>Afin de contrôler l'inflation du risque alpha (et de la maintenir constamment inférieur à 0,05), le critère principal et les principaux critères secondaires de jugement ont été évalués selon une procédure hiérarchique de tests.</p> <p>L'étude était considérée positive en cas de démonstration statistiquement significative de la supériorité de guselkumab <i>versus</i> ustekinumab pour le critère principal de jugement.</p>

<sup>8</sup> Le nombre de visites auxquelles les patients ont obtenu une réponse IGA 0 ou 1 et une amélioration d'au moins 2 points (par rapport à la semaine 16) entre les semaines 28 et 40 a été retenu comme critère principal de l'étude. Ce critère inhabituel a été retenu afin de permettre une comparaison de l'efficacité la plus juste possible. En effet, au regard de leurs rythmes d'administration respectifs, il n'existait pas de date d'administration commune entre le guselkumab (1 dose toutes les 8 semaines) et l'ustekinumab (1 dose toutes les 12 semaines) après la semaine 28. De ce fait, il n'aurait pas été acceptable de comparer l'efficacité d'un traitement à la fin de son intervalle posologique à l'autre médicament au milieu de son intervalle posologique.

L'utilisation d'un critère basé sur le nombre de visites avec une réponse clinique permet une comparaison basée sur des données agrégées ou « moyenne » pour chaque traitement, ce qui correspond à une comparaison plus pertinente cliniquement.



Le premier critère secondaire était testé uniquement en cas de significativité du critère principal. Les critères secondaires ultérieurs étaient testés uniquement si le critère secondaire préalable dans la séquence hiérarchique était positif.

*Population d'analyse* : Ensemble des patients randomisés à la semaine 16 (population ITT).

*Analyse des données et traitement des données manquants*

Les patients ayant arrêté le traitement pour cause de manque d'efficacité, une aggravation du psoriasis, ou ayant pris un traitement non-autorisé au protocole étaient considérés comme en échec au traitement (*treatment failure rule, TFR*). La valeur à l'inclusion est appliquée pour les variables continues. La valeur de 0 est appliquée pour l'amélioration et le pourcentage d'amélioration et le statut de « non-répondeur » est appliqué aux variables binaires. Les règles TFR n'étaient pas appliquées à la période en ouvert

Après application des règles d'échec au traitement, les données manquantes restantes étaient analysées de la façon suivante :

Pour les variables binaires, les données manquantes ont été traitées en *Non-Responder Imputation* (NRI) et les variables continues en *Last Observation Carried Forward* (LOCF), à l'exception du PSSD.

## **Résultats de l'étude NAVIGATE :**

### **► Effectifs des patients**

Un total de 871 patients a été sélectionné et traité par ustekinumab au cours de la phase ouverte de 16 semaines de traitement par ustékinumab à la dose de 45 ou 90 mg (dose dépendante du poids à l'inclusion). Un patient a été sélectionné mais n'a pas reçu de traitement.

A S16, tous les patients ont été évalués pour le score IGA. Sur les 871 patients traités par ustekinumab :

- 585 (67,2 %) avaient un score IGA de 0 ou 1. Ces patients ont poursuivi leur traitement en ouvert par ustekinumab à la même dose toutes les 12 semaines. Dans cette partie de l'étude, 97,1 % des patients (568/585) ont poursuivi l'étude jusqu'à S40 et 2,9 % (17/585) ont arrêté prématurément leur traitement,
- 268 (30,8 %) avaient un score IGA  $\geq 2$ . Ces patients ont été randomisés selon un ratio 1:1 afin d'initier un traitement par guselkumab (N = 135) ou de poursuivre leur traitement par ustekinumab (N = 133).

Parmi les 268 patients randomisés à S16, 6,7 % (9/135) des patients dans le groupe guselkumab et 12,0 % (16/133) des patients dans le groupe ustekinumab ont arrêté leur traitement avant la S40. Les principales raisons d'arrêt du traitement étaient l'apparition d'un événement indésirable (n = 3 ; 2,2 %) et le manque d'efficacité (n = 3 ; 2,2 %) dans le groupe guselkumab et le manque d'efficacité (n = 9 ; 6,8 %) et le retrait du consentement (n = 4, 3,0 %) dans le groupe ustekinumab.

### **► Caractéristiques des patients à l'inclusion**

Lors de la randomisation à S16, les caractéristiques des patients étaient similaires entre les groupes guselkumab et ustekinumab.

L'âge moyen des patients randomisés était de 43,5 ans et le poids moyen de 90,8 kg. Les patients étaient majoritairement des hommes (68,3 %).

L'ancienneté moyenne du psoriasis était de 16,9 années lors de l'inclusion, avec un âge moyen au diagnostic de 26,8 ans.

Environ trois quarts (75,7 %) des patients avaient un psoriasis modéré (score IGA de 3) et un quart (24,3 %) avait un psoriasis sévère (score IGA de 4). L'atteinte de la surface corporelle était  $\geq 20$  % chez 63,8 % des patients. Le score PASI médian était de 22,7.

La majorité des patients avaient été traité précédemment par un traitement topique (94,8 %) et 53,7 % par photothérapie. Un peu plus de la moitié des patients (57,1%) avaient reçu au moins un traitement systémique non biologique (photothérapie UVA, méthotrexate, cyclosporine, acitrétine, aprémilast ou tofacitinib), tandis que 21,6 % avaient reçu un traitement biologique.

### ► Critères de jugement principal

Parmi les patients randomisés ayant eu une réponse initiale insuffisante (score IGA  $\geq 2$ ) à l'ustekinumab à la semaine 16, le nombre moyen de visites auxquelles les patients ont obtenu une réponse IGA de 0 ou 1 et une amélioration d'au moins 2 points du score entre les semaines 28 et 40 (par rapport au score à la semaine 16) était significativement supérieur dans le groupe guselkumab comparativement à celui observé dans le groupe ustekinumab : 1,5 versus 0,7 visites, respectivement, soit une différence absolue de 0,83 (IC<sub>95%</sub> = [0,49 ; 1,18] ;  $p < 0,001$ ) (voir Tableau 3).

**Tableau 3 : Nombre de visites auxquelles les patients ont obtenu une réponse IGA 0 ou 1 et une amélioration d'au moins 2 points (par rapport à S16) entre S28 et 40 (étude NAVIGATE)**

	Guselkumab N=135	Ustekinumab N=133
n de patients analysés	135	133
Moyenne (ET)	1,5 (1,57)	0,7 (1,26)
Médiane (min-max)	1,0 (0 ; 4)	0,0 (0 ; 4)
<b>Répartition des patients en fonction du nombre de visites auxquelles les patients obtenaient une réponse IGA 0 ou 1 et une amélioration d'au moins 2 points, n (%)</b>		
0	56 (41,5)	96 (72,2)
1	21 (15,6)	11 (8,3)
2	14 (10,4)	7 (5,3)
3	20 (14,8)	10 (7,5)
4	24 (17,8)	9 (6,8)
p (test de CMH*)	< 0,001	
p (test de re-randomisation)	< 0,001	
ET : Ecart-type. *stratifié selon le poids corporel à l'inclusion ( $\leq 100$ kg, $> 100$ kg).		

### ► Principaux critères de jugement secondaires

Les trois critères de jugement secondaires inclus dans la séquence hiérarchique des tests de l'étude étaient statistiquement significatifs en faveur de guselkumab par rapport à l'ustekinumab (voir tableau 4).

**Tableau 4 : Résultats sur les principaux critères de jugements secondaires (étude NAVIGATE)**

	Guselkumab N = 135	Ustekinumab N = 133
<b>Nombre de visites auxquelles les patients ont obtenu une réponse PASI 90 entre les semaines 28 et 40</b>		
n de patients analysés	135	133
Moyenne (ET)	2,2 (1,69)	1,1 (1,53)
Différence absolue [IC <sub>95%</sub> ]	1,11 [0,72 ; 1,50]	
p	< 0,001	
<b>Nombre de visites auxquelles les patients ont obtenu une réponse IGA de 0 entre les semaines 28 et 40</b>		
n de patients analysés	135	133
Moyenne (ET)	0,9 (1,34)	0,4 (1,06)
Différence absolue [IC <sub>95%</sub> ]	0,56 [0,27 ; 0,84]	
p	< 0,001	
<b>Patients ayant obtenu une réponse IGA 0 ou 1 et une amélioration d'au moins 2 points à la semaine 28 par rapport à la semaine 16</b>		
n de patients analysés	135	133
Nombre (%) de patients avec une réponse IGA 0 ou 1 et une amélioration $\geq 2$ points	42 (31,1)	19 (14,3)
Différence absolue [IC <sub>95%</sub> ]	16,8 [6,9 ; 26,7]	

<b>p</b>	0,001
ET : Ecart-type. *stratifié selon le poids corporel à l'inclusion ( $\leq 100$ kg, $> 100$ kg).	

### 9.1.1.3 Comparaisons indirectes

Le laboratoire a fourni une méta-analyse de comparaison indirecte en réseau selon la méthode bayésienne avec ajustement par régression sur la réponse observée sous placebo. Cette étude avait pour objectif principal d'évaluer l'efficacité de guselkumab par rapport à celle des autres traitements biologiques, en traitement d'induction du psoriasis en plaques modéré à sévère (soit au cours de la période en double-aveugle versus placebo) notamment en termes de réponse PASI (PASI 50, PASI 75, PASI 90 et PASI 100).

La méta-analyse en réseau a été réalisée selon un modèle Bayésien hiérarchique à effet aléatoire, avec une probabilité multinomiale (simultanée) et un lien logit développé pour les analyses simultanées des quatre scores PASI.

Les articles recherchés devaient être publiés en anglais et porter uniquement sur des études cliniques randomisées et incluant des analyses en sous-groupes de patients naïfs ou précédemment traités par des traitements biologiques.

Seules les études ayant inclus des patients adultes atteints de psoriasis modéré à sévère ont été retenues. Les études ont été sélectionnées après recherche systématique dans la littérature.

Les traitements comparés dans la méta-analyse étaient les suivants :

- guselkumab 100 mg toutes les 8 semaines,
- brodalumab 140 ou 210 mg toutes les 2 semaines,
- ixekizumab 80 mg toutes les 2 semaines ou toutes les 4 semaines.
- secukinumab 300 mg/mois,
- étanercept 25 mg 2 fois/semaine ou 50 mg/semaine ou 50 mg 2 fois/semaine,
- infliximab 5 mg/kg toutes les 8 semaines,
- adalimumab 40 mg toutes les 2 semaines,
- ustekinumab (45 mg ou 90 mg toutes les 12 semaines),
- aprémilast 30 mg 2 fois/jour.

Ces traitements correspondent aux traitements indiqués dans le psoriasis en plaques modéré à sévère et aux posologies de l'AMM.

La durée de la période d'induction variait selon le traitement :

- 10 semaines pour l'infliximab,
- 12 semaines pour brodalumab, étanercept, ixekizumab, secukinumab et ustekinumab,
- 16 semaines pour le guselkumab, l'adalimumab et l'aprémilast.

Seuls les résultats pour les réponses PASI 90 sont présentés ci-après. Les valeurs obtenues dans les différentes études pour le groupe placebo apparaissant très variables d'une étude à l'autre, l'analyse principale a été faite après ajustement sur le risque basal du placebo.

#### Résultats :

Après sélection des publications, 44 études randomisées portant sur 26424 patients ont été retenues pour l'analyse de la réponse PASI à la fin de la phase d'induction.

La probabilité d'atteindre une réponse PASI 90 a été plus importante avec le guselkumab 100 mg qu'avec les anti-TNF $\alpha$  (adalimumab, étanercept et infliximab), l'aprémilast et les inhibiteurs d'interleukines ustekinumab et secukinumab. Elle a été similaire lorsque le guselkumab 100 mg a été comparé au brodalumab et à l'ixekizumab (voir tableau 5).

**Tableau 5 : Méta-analyse en réseau – Risk ratio de la probabilité d’atteindre une réponse PASI 90 lors de la phase d’induction (modèle ajusté sur le risque basal du placebo)**

Traitements	Taux de réponse PASI 90
	Risque relatif (IC 95%)
Ixekizumab 80 mg Q2W	1,00 [0,89 ; 1,13]
Secukinumab 300 mg	1,20 [1,04 ; 1,37]
Brodalumab 210 mg	1,04 [0,91 ; 1,17]
Ustekinumab 90 mg	1,57 [1,34 ; 1,84]
Ustekinumab 45/90 mg	1,63 [1,37 ; 1,95]
Ustekinumab 45 mg	1,65 [1,38 ; 1,97]
Infliximab 5 mg/kg	1,30 [1,09 ; 1,55]
Adalimumab 40 mg	1,48 [1,31 ; 1,67]
Etanercept 50 mg BIW	3,07 [2,62 ; 3,58]
Etanercept 50 mg QW	5,36 [3,73 ; 7,98]
Etanercept 25 mg BIW	6,01 [4,14 ; 9,03]
Placebo	42,22 [39,06 ; 46,88]

Par ailleurs, le laboratoire a fourni une comparaison indirecte appariée (MAIC<sup>9</sup>) du guselkumab au cours de la phase d’entretien versus les inhibiteurs de l’IL-17 (secukinumab et ixekizumab) et une comparaison indirecte ajustée (modèle de régression logistique multivariée) de guselkumab versus l’ustekinumab.

La Commission souligne que ces comparaisons indirectes ne permettent pas une évaluation sans biais de la quantité d’effet du guselkumab par rapport aux autres traitements biologiques, même après l’utilisation d’une approche par modélisation statistique (ajustement par matching et modèles de régression) et que des études cliniques randomisées en double aveugle sont nécessaires pour opérer ces comparaisons.

## 09.2 Qualité de vie

Dans les études VOYAGE 1 et 2, le score DLQI a été inclus dans la séquence hiérarchique d’analyse des critères de jugement secondaires. Les tests précédant le DLQI ayant été significatifs, les résultats sur la comparaison guselkumab versus placebo en termes de variation moyenne du score DLQI à S16 par rapport à l’inclusion peuvent être pris en compte.

Dans les deux études, le guselkumab a été supérieur au placebo sur ce critère et les différences observées, de l’ordre de 9 points, peuvent considérées comme cliniquement pertinentes :

- VOYAGE 1 : variation moyenne du score DLQI à S16 de  $-11,2 \pm 7,24$  dans le groupe guselkumab par rapport à l’inclusion versus  $-0,6 \pm 6,36$  dans le groupe placebo, soit une différence de  $-9,3 \pm 7,8$  ( $p < 0,001$ ) ;

<sup>9</sup> « Matching-Adjusted Indirect Comparison »

- VOYAGE 2 : variation moyenne du score DLQI à S16 de  $-11,3 \pm 6,82$  dans le groupe guselkumab par rapport à l'inclusion versus  $-2,6 \pm 6,36$  dans le groupe placebo, soit une différence de  $-9,7 \pm 6,84$  ( $p < 0,001$ ).

Dans l'étude VOYAGE 2, dehors de la séquence hiérarchique des tests pour les critères de jugement secondaire, la qualité de vie a été appréciée notamment par le score HADS versus placebo à S16. Ces résultats exploratoires suggèrent la supériorité du guselkumab par rapport au placebo sur ce critère :

- chez les patients ayant un score sur l'anxiété  $\geq 8$  à l'inclusion, le pourcentage de patients présentant un score  $< 8$  sur l'anxiété à S16 a été de 49,5 % (95/192) dans le groupe guselkumab versus 24,4 % (21/86) dans le groupe placebo ;
- chez les patients ayant un score sur la dépression  $\geq 8$  (définition de la dépression selon le HADS) à l'inclusion, le pourcentage de patients ayant un score  $< 8$  sur la dépression à S16 a été de 57,5 % (77/134) dans le groupe guselkumab versus 25,8 % (17/66) dans le groupe placebo).

## 09.3 Tolérance

### 9.3.1 Données issues des études cliniques

#### ► Données regroupées des études VOYAGE 1 et 2

Après 16 semaines de traitement, le pourcentage de patients ayant eu au moins un événement indésirable (EI) a été de 49,2 % dans le groupe guselkumab, 46,7 % dans le groupe placebo et 49,9 % dans le groupe adalimumab. Les EI les plus fréquents dans les 3 groupes ont été les rhinopharyngites (7,9 % dans le groupe guselkumab, 7,8 % dans le groupe placebo et 9,5 % dans le groupe adalimumab). Par ailleurs, les érythèmes au site d'injection ont été rapportés chez 1,9 % des patients dans le groupe guselkumab, 0,7 % des patients dans le groupe placebo et 4,3 % des patients dans le groupe adalimumab.

La proportion de patients ayant eu un EI grave à la semaine 16 a été de 1,9 % dans le groupe guselkumab, 1,4 % dans le groupe placebo et de 2,1 % dans le groupe adalimumab. Trois patients (0,4 %) dans le groupe guselkumab et 4 patients (0,7 %) dans le groupe adalimumab ont eu un EIG cardiaque à la semaine 16. Aucun EI grave cardiaque n'a été rapporté dans le groupe placebo. Dans le groupe guselkumab, les douleurs thoraciques non cardiaques ont été les seuls EI graves qui étaient rapportés chez plus d'un patient ( $n = 2$  [0,2 %]).

Après 48 semaines de traitement, le pourcentage de patients ayant eu au moins un EI a été 67,1 % dans le groupe guselkumab et de 71,1 %, le groupe adalimumab. Les EI plus fréquents (incidence  $> 10$  % dans au moins un groupe) ont été : rhinopharyngites (19,6 % dans le groupe guselkumab et 20,1 % dans le groupe adalimumab), infections des voies respiratoires supérieures (10,2 % dans les deux groupes), érythèmes au site d'injection (2,5 % et 5,9 %, respectivement), céphalées (5,1 % et 6,0 %, respectivement).

Dans le groupe guselkumab, la quasi-totalité des EI graves ont été rapportés chez 2 patients au maximum (taux d'incidence  $\leq 0,2/100$  patients-années), et l'EI grave le plus fréquent était les douleurs thoraciques non cardiaques (taux d'incidence de  $0,31/100$  patients-années)

Aucun décès n'a été rapporté chez les patients traités par guselkumab au cours de la période d'étude dans les études VOYAGE 1 et VOYAGE 2.

Dans l'étude VOYAGE 1, un décès est survenu dans le groupe adalimumab environ 7 mois après la dernière administration d'adalimumab, dû à une pneumonie à staphylocoques après une hospitalisation prolongée.

A la semaine 48, aucun cas de tuberculose active ou d'infection opportuniste n'a été rapporté parmi les patients traités par guselkumab dans les essais VOYAGE 1 et VOYAGE 2.

Deux cas de tuberculose active ont été rapportés chez des patients traités par adalimumab dans l'essai VOYAGE 2. Ces deux cas, considérés comme graves, sont survenus chez des patients présentant un test de la tuberculose négatif à l'inclusion, il s'agit donc de primo-infection.

A la semaine 48, le nombre d'événements cardiaques rapportés a été de 8 dans le groupe guselkumab (taux d'incidence de 0,82/100 patients-années) dont 4 cas d'événement majeur (3 cas d'infarctus du myocarde, et 1 cas d'ischémie myocardique) et de 7 dans le groupe adalimumab (taux d'incidence de 1,52/100 patients-années) dont 2 cas d'événement majeur (infarctus du myocarde).

Dans le groupe guselkumab, 6 cas de cancer de la peau autre que le mélanome et 3 cas d'autres types de tumeurs ont été rapportés à la semaine 48.

Dans le groupe adalimumab, 1 cas de cancer de la peau autre que le mélanome a été rapporté à la semaine 48. Aucun autre cas de cancer n'a été rapporté.

Le taux d'incidence des cancers de la peau hors mélanome à la semaine 48 était de 0,62/100 patients-années dans le groupe guselkumab et de 0,22/100 patients-années dans le groupe adalimumab. De plus, le taux d'incidence des tumeurs autres que les cancers de la peau à la semaine 48 était de 0,31/100 patients-années et de 0/100 patients-années, respectivement.

Deux tentatives de suicide ont été rapportées dans le groupe guselkumab, dont un chez un patient ayant un antécédent de dépression. Aucun cas d'idée ou comportement suicidaire n'a été rapporté avec l'adalimumab.

Après 2 ans de suivi, le profil de tolérance a été similaire à celui observé après la première année de traitement.

#### ► Etude NAVIGATE

Le pourcentage de patients ayant eu au moins un EI entre les semaines 16 et 40 a été 54,1 % dans le groupe guselkumab et de 46,6 % dans le groupe ustekinumab. Ces EI ont été considérés comme raisonnablement liés au traitement chez 17,0 % des patients dans le groupe guselkumab et 12,8 % dans le groupe ustekinumab.

Les EI les plus fréquents (incidence > 5 % dans au moins un groupe) ont été : rhinopharyngite (13,3 % et 9,8 %, respectivement) et infection des voies respiratoires supérieures (7,4 % et 3,8 %, respectivement).

Cinq patients (3,7 %) dans le groupe guselkumab et 2 (1,5 %) patients dans le groupe ustekinumab ont eu des EI graves. Tous les EI graves ont été rapportés chez un seul patient, à l'exception de l'EI grave infarctus du myocarde qui a été rapporté chez deux patients (1,5 %) dans le groupe guselkumab.

Un carcinome des cellules transitionnelles de la vessie a été rapporté dans le groupe guselkumab. Il s'agissait d'un carcinome non invasif de grade faible qui a été rapporté chez une femme de 69 ans ayant un antécédent d'hématurie pendant 6 mois. Aucune tumeur n'a été rapportée dans le groupe ustekinumab.

Aucun cas de pensées ou de comportements suicidaires, ni de décès n'a été rapporté lors de l'étude.

### 9.3.2 Données issues du RCP

Les effets indésirables les plus fréquents ( $\geq 1/10$ ) sont les infections des voies respiratoires supérieures.

Les autres effets indésirables fréquents ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) mentionnés dans le RCP sont : gastro-entérite, infections à Herpes simplex, dermatophytoses, céphalée, diarrhée, urticaire, arthralgie et érythème au site d'injection.



## « Description de certains effets indésirables

### *Gastro-entérite*

Pendant la période contrôlée *versus* placebo de deux études cliniques de phase III, des gastro-entérites sont survenues plus fréquemment dans le groupe traité par Tremfya (1,1 %) que dans le groupe placebo (0,7 %). Ces gastro-entérites étaient non graves et n'ont pas conduit à l'arrêt du traitement par Tremfya jusqu'à la semaine 48.

### *Réactions au site d'injection*

Lors de deux études cliniques de phase III, 0,7 % des injections de Tremfya et 0,3 % des injections de placebo ont été associées à des réactions au site d'injection jusqu'à la semaine 48. Les érythèmes et douleurs au site d'injection étaient tous de sévérité légère à modérée. Aucun de ces effets indésirables n'était grave, et aucun n'a conduit à l'arrêt du traitement par Tremfya.

### *Immunogénicité*

L'immunogénicité de Tremfya a été évaluée à l'aide d'une méthode sensible de dosage immunologique, tolérante au biomédicament. D'après les analyses des études poolées de phase II et de phase III, moins de 6 % des sujets traités par Tremfya ont développé des anticorps anti-médicament sur une durée de traitement allant jusqu'à 52 semaines. Parmi les sujets ayant développé des anticorps anti-médicament, environ 7 % présentaient des anticorps catégorisés comme neutralisants, soit 0,4 % de l'ensemble des sujets traités par Tremfya. 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. »

Dans la rubrique Mises en garde spéciales et précautions d'emploi il est mentionné un risque de survenue de réactions d'hypersensibilités graves nécessitant l'arrêt immédiat de l'administration de Tremfya et l'instauration d'un traitement approprié.

### **9.3.3 Plan de gestion des risques**

Un Plan de gestion des risques (PGR) a été mis en place dans le cadre de l'autorisation de mise sur le marché de TREMFYA.

Il n'y a pas de risque important identifié à surveiller.

Les risques potentiels importants sont :

- infections graves
- cancer
- réactions allergiques (réactions d'hypersensibilité graves incluant le choc anaphylactique)
- événements cardiovasculaires majeurs.

Les données manquantes concernent :

- utilisation chez l'enfant
- utilisation pendant la grossesse
- utilisation pendant l'allaitement
- utilisation chez les patients de 65 ans et plus
- utilisation chez les patients insuffisants hépatiques
- utilisation chez les insuffisants rénaux
- tolérance à long terme.

## **09.4 Résumé & discussion**

Le guselkumab a été évalué dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère dans trois études cliniques randomisées en double aveugle dont deux études *versus* placebo et adalimumab chez des patients candidats à un traitement systémique ou à la photothérapie (études

VOYAGE 1 de 48 semaines et VOYAGE 2 de 24 semaines) et une étude versus ustekinumab chez des patients ayant eu une réponse insuffisante à un traitement de 16 semaines par ustekinumab (étude NAVIGATE). Les patients ayant une insuffisance cardiaque congestive ou un antécédent d'insuffisance cardiaque congestive, y compris les formes médicalement contrôlées, n'ont pas été inclus dans les études VOYAGE 1 et 2 car il s'agit de contre-indications aux anti-TNF, dont l'adalimumab, comparateur actif de ces deux études.

### Etudes VOYAGE 1 et 2

Dans l'étude VOYAGE 1, 837 patients ont été randomisés dont 329 dans le groupe guselkumab, 174 dans le groupe placebo et 334 dans le groupe adalimumab. Dans l'étude VOYAGE 2, 992 patients ont été randomisés dont 496 dans le groupe guselkumab, 248 dans le groupe placebo et 248 dans le groupe adalimumab. La posologie du guselkumab était d'une dose de 100 mg par voie sous-cutanée (SC) aux semaines 0 et 4, suivie d'une dose toutes les 8 semaines et celle de l'adalimumab d'une dose de 80 mg à la semaine 0, suivie d'une dose de 40 mg à la semaine 1, puis toutes les 2 semaines. Afin de maintenir l'aveugle, les patients de chaque groupe recevaient un placebo de l'autre traitement étudié.

Dans ces deux études, l'analyse principale a porté sur la comparaison versus placebo sur deux critères de jugement principaux qui étaient la réponse IGA 0 ou 1 et la réponse PASI 90 après 16 semaines de traitement (fin de la période d'induction). Les résultats ont été homogènes entre les deux études et ont montré la supériorité du guselkumab par rapport au placebo sur les deux critères de jugement principaux ( $p < 0,001$ ) avec des pourcentages de répondeurs IGA 0 ou 1 de 85,1 % et 84,1 % dans le groupe guselkumab respectivement dans les études VOYAGE 1 et 2 versus 6,9 % et 8,5 % dans le groupe placebo et des pourcentages de répondeurs PASI 90 de 73,3 % et 70,0 % dans le groupe guselkumab versus 2,9 % et 2,4 % dans le groupe placebo.

L'analyse des critères de jugement secondaires analysés de façon hiérarchique a montré la supériorité du guselkumab par rapport au placebo ou à l'adalimumab sur l'ensemble des critères étudiés dans les deux études.

Dans les études VOYAGE 1 et 2, le guselkumab a été supérieur à l'adalimumab après 16 semaines notamment en termes de :

- pourcentage de répondeurs IGA 0 ou 1 : 85,1 % et 84,1 % respectivement versus 65,9 % et 67,7 % dans le groupe adalimumab ( $p < 0,001$ )
- pourcentage de répondeurs PASI 90 : 73,3 % et 70,0 % respectivement versus 49,7 % et 46,8 % dans le groupe adalimumab ( $p < 0,001$ )
- pourcentage de répondeurs PASI 75 : 91,2 % et 86,3 % respectivement versus 73,1 % et 68,5 % dans le groupe adalimumab ( $p < 0,001$ )

Ces différences significatives en faveur du guselkumab versus adalimumab et placebo se sont maintenues jusqu'à la semaine 24 dans l'étude VOYAGE 2 et la semaine 48 dans l'étude VOYAGE 1 (76,3 % versus 47,9 % pour la réponse PASI 90, 80,5 % versus 55,4 % pour la réponse IGA 0 ou 1 et 50,5 % versus 25,7 % en terme de réponse complète IGA = 0).

De plus, dans les deux études, le guselkumab a été supérieur au placebo ( $p < 0,001$  dans VOYAGE 1 et  $p < 0,001$  dans VOYAGE 2) en termes de qualité de vie avec une amélioration moyenne du score DLQI mesuré à la 16<sup>ème</sup> semaine, de l'ordre de 9 points, ce peut être considéré comme cliniquement pertinent.

### Etude NAVIGATE

Dans l'étude NAVIGATE, 871 patients ont été sélectionnés pour recevoir l'ustekinumab (45 ou 90 mg en SC en fonction du poids aux semaines 0 et 4) pendant 16 semaines à l'issue desquelles 268 patients ont été en échec du traitement et ont été randomisés afin de débiter un traitement par guselkumab (une dose de 100 mg à 4 semaines d'intervalle puis toutes les 8 semaines) ou poursuivre leur traitement par ustekinumab (injection SC à la semaine 16 puis toutes les 12 semaines).

Parmi les patients randomisés ayant eu une réponse initiale insuffisante (score IGA  $\geq 2$ ) à l'ustekinumab à la semaine 16, le nombre moyen de visites auxquelles les patients ont obtenu une réponse IGA de 0 ou 1 et une amélioration d'au moins 2 points du score entre les semaines 28 et 40 (soit 4 visites au maximum) par rapport au score à la semaine 16 (critère de jugement principal)



a été plus important dans le groupe guselkumab que dans le groupe ustekinumab : 1,5 versus 0,7 visites, respectivement, soit une différence absolue de 0,83 (IC<sub>95%</sub> = [0,49 ; 1,18] ; p < 0,001).

Par ailleurs, le guselkumab a été supérieur à l'ustekinumab (p < 0,001) sur les trois critères de jugement secondaires analysés de façon hiérarchique :

- nombre de visites avec une réponse PASI 90 entre les semaines 28 et 40 : 2,2 dans le groupe guselkumab versus 1,1 dans le groupe ustekinumab
- nombre de visites avec une réponse PASI 90 entre les semaines 28 et 40 : 0,9 versus 0,4
- pourcentage de répondeurs IGA 0 ou 1 avec une amélioration d'au moins 2 points à la semaine 28 par rapport à la semaine 16 : 31,1 % versus 19 %.

Les effets indésirables les plus fréquents avec le guselkumab sont : infections des voies respiratoires supérieures, gastro-entérites, infections à *Herpes simplex*, dermatophytoses, céphalée, diarrhée, urticaire, arthralgie et érythème au site d'injection. Il existe un risque de réactions d'hypersensibilité graves nécessitant l'arrêt immédiat de l'administration de Tremfya et l'instauration d'un traitement approprié. Dans l'étude NAVIGATE versus ustekinumab, les EI les plus fréquents (incidence > 5 % dans au moins un groupe) ont été : rhinopharyngite (13,3 % avec le guselkumab et 9,8 % avec l'ustekinumab) et infection des voies respiratoires supérieures (7,4 % et 3,8 %, respectivement).

Un plan de gestion des risques a été mis en place pour évaluer notamment les risques potentiels d'infections graves, de cancer, de réactions allergiques (réactions d'hypersensibilité graves incluant le choc anaphylactique) et d'événements cardiovasculaires majeurs.

### **Discussion :**

Les études cliniques fournies ont montré une efficacité importante du guselkumab par rapport au placebo chez des patients atteints de psoriasis modéré à sévère candidats à un traitement systémique ou la photothérapie, en termes de réponse IGA 0 ou 1 et PASI 90 évalués à 16 semaines (fin de la période d'induction) et modérée par rapport à l'adalimumab sur ces mêmes critères. Un impact en termes de qualité de vie a été démontré versus placebo sur la variation moyenne du score DLQI à 16 semaines. On ne dispose pas de données de qualité de vie versus traitement actif pour le DLQI parmi les critères hiérarchisés.

La démonstration de la supériorité du guselkumab par rapport à l'ustekinumab chez des patients déjà en échec à l'ustekinumab n'est pas pertinente dans la mesure où la prise en charge des patients du groupe comparateur n'est pas conforme à la stratégie thérapeutique. En effet, dans le groupe comparateur, après échec de l'ustekinumab, un autre traitement biologique aurait dû être mis en place, par anti-TNF $\alpha$  ou un autre inhibiteur d'interleukine, selon la stratégie thérapeutique actuelle. Par conséquent, cette étude ne permet pas d'évaluer l'efficacité du guselkumab comparativement à l'ustekinumab chez les patients en échec des traitements topiques et aucune donnée clinique ne permet, à ce jour, de comparer le guselkumab aux autres inhibiteurs d'interleukines. Il convient de noter, toutefois, qu'au moment de l'étude, les anti-IL17, qui ont démontré leur supériorité par rapport à l'ustekinumab chez des patients en échec aux traitements topiques, n'étaient pas encore disponibles. Une étude randomisée en double aveugle comparant le guselkumab au sécukinumab chez des patients éligibles à un traitement systémique est actuellement en cours (étude ECLIPSE).

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, il est attendu un impact de TREMFYA sur la morbidité et de qualité de vie qui peut être qualifié d'important. En raison de l'effet suspensif des traitements du psoriasis en plaques et de la chronicité de cette maladie, TREMFYA est susceptible d'être administré au long cours, par conséquent, des données d'efficacité et de tolérance à long terme sont nécessaires pour vérifier le maintien de l'efficacité à long terme et confirmer le bon profil de tolérance observé à court terme.

En conséquence, TREMFYA apporte une réponse au besoin de santé médical identifié incomplètement couvert du fait des échecs aux traitements disponibles et des phénomènes d'échappement.

## **09.5 Programme d'études**

Un développement clinique dans le rhumatisme psoriasique et dans la maladie de Crohn est prévu pour TREMFYA (guselkumab).

Une présentation auto-injectable (Self-Dose™) de guselkumab 100 mg solution injectable en seringue préremplie est prévue en 2019.

Enfin, une étude randomisée en double aveugle comparant le guselkumab et le sécukinumab chez des patients éligibles à un traitement systémique est actuellement en cours.

## 010 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

---

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

L'hydratation cutanée par des émoullients est souvent associée aux traitements topiques qui sont les traitements de première intention du psoriasis en plaques limité.

Il existe plusieurs classes de traitements topiques : les dermocorticoïdes, les analogues de la vitamine D3, les rétinoïdes (dérivés de la vitamine A) et moins utilisés les goudrons, l'anthraline et les kératolytiques.

Les traitements systémiques s'adressent aux formes modérées à sévères de psoriasis. Il s'agit de la photothérapie, des rétinoïdes (parfois administrés en association avec la photothérapie), du méthotrexate, de la ciclosporine, de l'aprémilast et des traitements systémiques biologiques (TNF $\alpha$  et inhibiteurs d'interleukines)

La réponse à la photothérapie (UVA ou puvathérapie et UVB à spectre étroit) est importante mais les conditions d'administration (rythme des séances, équipement) et la toxicité cumulative de cette technique, surtout avec la puvathérapie, en limitent l'accès et l'utilisation au long cours (risque carcinogène cutané).

Selon les experts, le méthotrexate constitue le traitement de référence des formes étendues ou sévères de psoriasis.

Les rétinoïdes seuls ont une efficacité moindre mais l'efficacité de l'association avec la photothérapie est plus importante. Cette association est notamment utilisée dans les formes diffuses de psoriasis.

L'aprémilast peut être utilisé en cas d'échec, ou de contre-indication, ou d'intolérance aux autres traitements systémiques non biologiques dont la ciclosporine, le méthotrexate ou la puvathérapie. Les données cliniques disponibles pour l'aprémilast ne permettent pas de le situer par rapport aux traitements systémiques biologiques.

Les anti-TNF $\alpha$  (étanercept, infliximab, adalimumab), l'ustekinumab, inhibiteur des interleukines IL-12 et IL-23, le secukinumab et l'ixekizumab, inhibiteurs de l'IL-17, et le brodalumab, inhibiteur du récepteur de l'IL-17, doivent être réservés aux formes chroniques sévères de psoriasis en plaques de l'adulte, définies par :

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

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

### **Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique :**

Le guselkumab est un nouvel immunosuppresseur, inhibiteur de l'interleukine IL-23, dans le traitement du psoriasis en plaques.

Du fait de l'existence d'alternatives thérapeutiques en cas d'échec des traitements topiques et des incertitudes sur la tolérance à long terme du guselkumab, TREMFYA est à réserver au traitement du psoriasis en plaques de l'adulte, chez les patients ayant un psoriasis en plaques chronique sévère, défini par :

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

Compte tenu du risque de réaction d'hypersensibilité avec le guselkumab administré par voie sous-cutanée (voir paragraphe 4.4 du RCP), la commission de la Transparence conseille que la 1<sup>ère</sup> injection sous-cutanée de ce médicament soit réalisée dans une structure de soins adaptée.

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

## 011.1 Service Médical Rendu

► Le psoriasis est une dermatose inflammatoire chronique, le plus souvent bénigne qui peut, dans ses formes modérées à sévères, avoir un retentissement important sur la qualité de vie.

► TREMFYA a un effet symptomatique suspensif.

► Le rapport efficacité/effets indésirables est important, toutefois des données complémentaires sont nécessaires sur l'efficacité et la tolérance à long terme.

► Du fait de l'existence d'alternatives thérapeutiques en cas d'échec des traitements topiques et des incertitudes sur la tolérance à long terme du guselkumab, cette spécialité est à réserver au traitement du psoriasis en plaques de l'adulte, chez les patients ayant un psoriasis en plaques chronique sévère, défini par :

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

► Il existe des alternatives thérapeutiques.

► Intérêt de santé publique :

Compte tenu :

- de l'atteinte sévère des patients dans une forme chronique du psoriasis résistant aux traitements systémiques non biologiques, associée à une altération importante de la qualité de vie,
- mais de sa faible prévalence,
- du besoin médical incomplètement couvert du fait des échecs aux traitements disponibles et des phénomènes d'échappement,
- de la qualité de la démonstration de l'efficacité du guselkumab et de son impact en termes de morbi-mortalité pouvant être qualifié d'important,
- mais des doutes sur la transposabilité des résultats en termes d'efficacité et de tolérance du fait de l'absence de données d'efficacité et de tolérance à long terme,
- de l'absence de comparaison directe à l'ustekinumab chez des patients candidats à un traitement systémique et aux autres inhibiteurs d'interleukines

TREMFYA 100 mg n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

**Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par TREMFYA 100 mg, solution injectable en seringue préremplie est important uniquement dans le traitement du psoriasis en plaques de l'adulte, chez les patients ayant un psoriasis en plaques chronique sévère, défini par :**

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

**Dans les autres formes, le service médical rendu est insuffisant pour une prise en charge par la solidarité nationale.**

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans le traitement du psoriasis en plaques de l'adulte, chez les patients ayant un psoriasis en plaques chronique sévère, défini par :

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

Taux de remboursement proposé : 65 %

## 011.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- d'une quantité d'effet importante *versus* placebo en termes de disparition complète ou presque complète des lésions (IGA = 0 ou 1) et d'amélioration des symptômes (réponse PASI 90) après 16 semaines (co-critères de jugement principaux),
- de la démonstration d'une supériorité par rapport à HUMIRA après 16 semaines sur ces mêmes critères de jugement,
- du maintien de la supériorité du guselkumab par rapport au placebo et l'adalimumab jusqu'à la semaine 48,
- de l'absence de démonstration méthodologiquement recevable d'une supériorité du guselkumab par rapport à l'ustekinumab (STELARA),
- de l'absence de comparaison directe avec le secukinumab (COSENTYX), l'ixekizumab (TALTZ) et le brodalumab (KYNTHEUM),

TREMFYA 100 mg, solution injectable n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres inhibiteurs d'interleukines chez les adultes ayant un psoriasis en plaques chronique sévère, défini par :

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

## 011.3 Population cible

La population cible de TREMFYA est définie par les patients adultes atteints de psoriasis en plaques chronique sévère en cas d'échec, de contre-indication ou d'intolérance aux traitements systémiques conventionnels.

Les données épidémiologiques permettent d'estimer la prévalence du psoriasis en plaques sévère mais il n'a pas été retrouvé dans la littérature de données sur la pourcentage de patients en échec des traitements systémiques, intolérants ou pour lesquels existe une contre-indication. Cependant, une estimation de cette population peut être approchée en appliquant les taux de réponses moyens aux traitements systémiques actuels aux données de prévalence de la pathologie (1,5 à 3 %) issue de la littérature.

Sur ces bases, le nombre de patients susceptibles de bénéficier d'un traitement par TREMFYA peut être estimé à moins de 10 000 par an.

Par ailleurs, différentes sources de données de marché (étude IMS, données Icomed, données PMSI 2012), permettent d'évaluer que le nombre de patients atteints de psoriasis en plaques sous biothérapie en 2014 seraient de 12 000 patients.

**Conditionnements**

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

**Demandes particulières inhérentes à la prise en charge**

Médicament d'exception.

**Demandes de données**

La Commission souhaite la mise en place d'une cohorte représentative de patients traités en France afin de préciser :

- le profil exact des populations auxquelles sera prescrit le traitement : histoire de la maladie, traitements antérieurs, motivations et objectifs des prescriptions, éléments pratiques pris en considération pour définir (1) un psoriasis chronique sévère (2) l'échec thérapeutique en situation observationnelle.
- l'évaluation temporelle du bénéfice : un suivi de la cohorte au moins cinq ans doit permettre de mieux appréhender le parcours du patient et l'intérêt des traitements dans la « vraie vie » sur les quatre éléments suivants :
  - le maintien du bénéfice après plusieurs cures et la survenue d'un effet rebond
  - la stratégie thérapeutique
  - la toxicité à long terme (notamment carcinologique, cardiovasculaire, cutanée, et risques infectieux)
  - l'évolution de la qualité de vie perçue par le sujet au moyen d'indicateurs multidimensionnels (les conséquences du traitement pouvant affecter différemment les domaines de la qualité de vie des patients ce que ne pourrait traduire un index synthétique).

Au cas où les études prévues ou en cours, notamment dans le cadre du Plan de Gestion de Risque européen, ne pourraient répondre à l'ensemble des questions posées par la commission de la Transparence, une étude spécifique devra être réalisée.

La Commission souhaite :

- que cette étude soit réalisée conjointement pour les médicaments anti-TNF $\alpha$  et les anti-interleukines ayant l'AMM dans le psoriasis en plaques selon une méthodologie et un protocole similaires ;
- pouvoir disposer des premiers résultats à un an de suivi puis annuellement.