1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Tremfya 100 mg solution injectable en seringue préremplie

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque seringue préremplie contient 100 mg de guselkumab dans 1 mL de solution.

Le guselkumab est un anticorps monoclonal (AcMo) entièrement humain, de type immunoglobuline G1 lambda (IgG1λ) produit par des cellules ovariennes de hamster chinois (CHO) par la technologie de l'ADN recombinant.

Excipient(s) à effet notoire

Ce médicament contient 0,5 mg de polysorbate 80 (E433) dans chaque seringue préremplie, ce qui équivaut à 0,5 mg/mL.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable

La solution est limpide et incolore à jaune clair et peut contenir quelques petites particules blanches ou transparentes, avec un pH cible de 5,8 et une osmolarité d'environ 367,5 mOsm/L.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Psoriasis en plaques de l'adulte

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

Psoriasis en plaques pédiatrique

Tremfya est indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'enfant et l'adolescent à partir de 6 ans qui nécessite un traitement systémique.

Rhumatisme psoriasique

Tremfya, seul ou en association avec le méthotrexate (MTX), est indiqué dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif chez les patients adultes ayant présenté une réponse inadéquate ou une intolérance à un traitement de fond antirhumatismal (DMARD) antérieur (voir rubrique 5.1).

Rectocolite hémorragique

Tremfya est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints de rectocolite hémorragique active modérée à sévère ayant présenté une réponse inadéquate, une perte de réponse ou une intolérance à un traitement conventionnel ou à un traitement biologique.

Maladie de Crohn

Tremfya est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints de maladie de Crohn active modérée à sévère ayant présenté une réponse inadéquate, une perte de réponse ou une intolérance à un traitement conventionnel ou à un traitement biologique.

4.2 Posologie et mode d'administration

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

Posologie

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

L'arrêt du traitement doit être envisagé chez les patients ne présentant pas de réponse au bout de 16 semaines de traitement.

Psoriasis en plaques pédiatrique (6 à 17 ans)
Enfants dès l'âge de 6 ans pesant 40 kg ou plus
La dose recommandée est de 100 mg en injection sous-cutanée aux semaines 0 et 4, suivie d'une dose d'entretien toutes les 8 semaines.

Enfants dès l'âge de 6 ans pesant moins de 40 kg
Pour les enfants dont le poids corporel est inférieur à 40 kg, un stylo prérempli de 45 mg/0,45 mL est disponible. Pour la posologie et le mode d'administration, voir la section 4.2 du résumé des caractéristiques du produit de Tremfya 45 mg/0,45 mL en stylo prérempli.

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

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

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

Rectocolite hémorragique
L'un des deux schémas posologiques d'induction suivants est recommandé :

- 200 mg administrés par perfusion intraveineuse à la semaine 0, à la semaine 4 et à la semaine 8. *Voir le RCP de Tremfya 200 mg, solution à diluer pour perfusion.*

ou

- 400 mg administrés par injection sous-cutanée (administrés en deux injections consécutives de 200 mg chacune) à la semaine 0, à la semaine 4 et à la semaine 8. *Voir le RCP de Tremfya 200 mg, solution injectable.*

Suite au schéma posologique d'induction, la dose d'entretien recommandée à partir de la semaine 16 est de 100 mg administrée par injection sous-cutanée toutes les 8 semaines. En revanche, pour les patients qui, selon l'avis clinique, ne présentent pas de bénéfice thérapeutique adéquat au traitement d'induction, une dose d'entretien de 200 mg administrée par injection sous-cutanée à partir de la Semaine 12 puis toutes les 4 semaines peut être envisagée (voir rubrique 5.1). *Pour la dose de 200 mg, voir le RCP de Tremfya 200 mg, solution injectable.*

Les immunomodulateurs et/ou les corticoïdes peuvent être poursuivis pendant le traitement par guselkumab. Chez les patients ayant répondu au traitement par guselkumab, les corticoïdes peuvent être réduits ou arrêtés conformément à la pratique clinique.

L'arrêt du traitement doit être envisagé chez les patients qui ne présentent pas de bénéfice thérapeutique après 24 semaines de traitement.

Maladie de Crohn
L'un des deux schémas posologiques d'induction suivants est recommandé :

- 200 mg administrés par perfusion intraveineuse à la semaine 0, à la semaine 4 et à la semaine 8. *Voir le RCP de Tremfya 200 mg, solution à diluer pour perfusion*.

ou

- 400 mg administrés par injection sous-cutanée (administrés en deux injections consécutives de 200 mg chacune) à la semaine 0, à la semaine 4 et à la semaine 8. *Voir le RCP de Tremfya 200 mg, solution injectable.*

Suite au schéma posologique d'induction, la dose d'entretien recommandée à partir de la semaine 16 est de 100 mg administrée par injection sous-cutanée toutes les 8 semaines. En revanche, pour les patients qui, selon l'avis clinique, ne présentent pas de bénéfice thérapeutique adéquat au traitement d'induction, une dose d'entretien de 200 mg administrée par injection sous-cutanée à partir de la semaine 12 puis toutes les 4 semaines peut être envisagée (voir rubrique 5.1). *Pour la dose de 200 mg, voir le RCP de Tremfya 200 mg, solution injectable.*

Les immunomodulateurs et/ou les corticoïdes peuvent être poursuivis pendant le traitement par guselkumab. Chez les patients ayant répondu au traitement par guselkumab, les corticoïdes peuvent être réduits ou arrêtés conformément à la pratique clinique.

L'arrêt du traitement doit être envisagé chez les patients qui ne présentent pas de bénéfice thérapeutique après 24 semaines de traitement.

Dose oubliée
En cas d'oubli d'une dose, celle-ci doit être administrée dès que possible. Par la suite, la dose doit être reprise à la fréquence habituelle.

Populations particulières

Personnes âgées
Aucun ajustement posologique n'est nécessaire (voir rubrique 5.2).
Les données chez les patients âgés de 65 ans et plus sont limitées, et elles sont très limitées chez les patients âgés de 75 ans et plus (voir rubrique 5.2).

Insuffisance rénale ou hépatique
Tremfya n'a pas été étudié chez ces populations de patients. Ces pathologies n'ont généralement pas d'impact significatif sur la pharmacocinétique des anticorps monoclonaux, et aucun ajustement posologique n'est considéré comme nécessaire. Pour plus d'informations sur l'élimination du guselkumab, voir rubrique 5.2.

Population pédiatrique
La sécurité et l'efficacité de Tremfya chez les patients âgés de moins de 18 ans atteints de rectocolite hémorragique, de maladie de Crohn et de rhumatisme psoriasique, ainsi que chez les patients de moins de 6 ans atteints de psoriasis n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Par voie sous-cutanée uniquement. Les sites d'injection comprennent l'abdomen, la cuisse et l'arrière du haut du bras. Tremfya ne doit pas être injecté dans des zones où la peau présente une sensibilité, un bleu, une rougeur, un durcissement, un épaississement ou une desquamation. Dans la mesure du possible, les sites où la peau présente du psoriasis ne doivent pas être utilisés comme sites d'injection.

Après une formation adaptée à la technique d'injection sous-cutanée, les patients adultes ou les aidants peuvent s'injecter Tremfya si le médecin estime cela approprié. Cependant, le médecin doit assurer un suivi médical adéquat des patients. Les patients adultes ou les aidants doivent être informés de la nécessité d'injecter la dose complète de solution conformément aux « Instructions d'utilisation » fournies dans la boîte. Tremfya n'est pas destiné à l'auto-administration par les patients pédiatriques.
Pour les instructions concernant la préparation du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité grave à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Infection active et cliniquement importante (par exemple, tuberculose active ; voir rubrique 4.4).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

Infections

Le guselkumab peut augmenter le risque d'infection. Chez les patients présentant une infection active cliniquement importante, le traitement ne doit pas être instauré tant que l'infection n'est pas résolue ou convenablement traitée.

Les patients traités par guselkumab doivent être informés de la nécessité de consulter un médecin en cas de survenue de signes ou symptômes évocateurs d'une infection aiguë ou chronique cliniquement importante. Si un patient développe une infection grave ou cliniquement importante, ou ne répond pas à un traitement standard, il devra être étroitement surveillé et le traitement devra être interrompu jusqu'à guérison de l'infection.

Dépistage de la tuberculose avant traitement

Avant d'initier le traitement, les patients doivent être examinés pour dépister une infection tuberculeuse (TB). Chez les patients recevant du guselkumab, les signes et symptômes d'une TB active doivent être surveillés pendant et après le traitement. Chez les patients présentant des antécédents de TB latente ou active pour lesquels le suivi d'un traitement adapté ne peut être confirmé, un traitement anti-TB doit être envisagé avant l'instauration du traitement.

Hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité graves, incluant l'anaphylaxie, ont été rapportées depuis la mise sur le marché du produit (voir rubrique 4.8). Certaines réactions d'hypersensibilité graves sont survenues plusieurs jours après le traitement par guselkumab, notamment des cas d'urticaire et de dyspnée. En cas de survenue d'une réaction d'hypersensibilité grave, l'administration de guselkumab doit être immédiatement interrompue et un traitement approprié doit être instauré.

Augmentation des transaminases hépatiques

Dans les études cliniques sur le rhumatisme psoriasique, une incidence accrue d'augmentations des enzymes hépatiques a été observée chez les patients traités par guselkumab toutes les 4 semaines par comparaison avec les patients traités par guselkumab toutes les 8 semaines ou par placebo (voir rubrique 4.8).

Lors de la prescription du guselkumab toutes les 4 semaines pour un rhumatisme psoriasique, il est recommandé d'évaluer les enzymes hépatiques lors de l'initiation et pendant le traitement, selon la prise en charge habituelle du patient. En cas d'augmentation de l'alanine aminotransférase [ALAT] ou de l'aspartate aminotransférase [ASAT] et de suspicion de lésions hépatiques induites par le médicament, le traitement doit être temporairement interrompu jusqu'à ce que ce diagnostic ait été exclu.

Vaccinations

Avant l'initiation du traitement, la réalisation de l'ensemble des vaccins appropriés devra être envisagée conformément aux recommandations vaccinales en vigueur. Les vaccins vivants ne doivent pas être utilisés de façon concomitante au guselkumab. Aucune donnée n'est disponible concernant la réponse aux vaccins vivants ou inactivés.

Le traitement doit être suspendu pendant au moins 12 semaines avant toute vaccination par un vaccin vivant viral ou bactérien et peut être repris au moins 2 semaines après la vaccination. Les prescripteurs doivent consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit du vaccin concerné pour toute information complémentaire ou recommandation sur l'utilisation concomitante d'agents immunosuppresseurs après la vaccination.

Excipients à effet notoire

Teneur en polysorbate 80
Ce médicament contient 0,5 mg de polysorbate 80 (E433) dans chaque seringue préremplie, ce qui équivaut à 0,5 mg/mL. Les polysorbates peuvent provoquer des réactions allergiques.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Interactions avec les substrats du CYP450

Dans une étude de phase I chez des patients atteints de psoriasis en plaques modéré à sévère, les modifications de l'exposition systémique (C_{max} et ASC_{inf}) au midazolam, à la S-warfarine, à l'oméprazole, au dextrométhorphane et à la caféine après une dose unique de guselkumab n'étaient pas cliniquement pertinentes, indiquant que des interactions entre le guselkumab et les substrats de différentes enzymes CYP (CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 et CYP1A2) sont peu probables. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en cas d'administration concomitante de guselkumab et de substrats du CYP450.

Traitement immunosuppresseur ou photothérapie concomitants

Au cours des études sur le psoriasis, la sécurité et l'efficacité du guselkumab en association avec les immunosuppresseurs, notamment les agents biologiques ou la photothérapie n'ont pas été évaluées. Dans les études sur le rhumatisme psoriasique, l'utilisation concomitante du méthotrexate (MTX) n'a pas semblé influencer la sécurité ou l'efficacité du guselkumab.

Dans les études sur la rectocolite hémorragique et la maladie de Crohn, l'utilisation concomitante d'immunomodulateurs (p. ex. azathioprine [AZA], 6-mercaptopurine [6-MP]) ou de corticoïdes n'a pas semblé influencer la sécurité ou l'efficacité du guselkumab.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer
Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode contraceptive efficace pendant le traitement et jusqu'à au moins 12 semaines après l'arrêt du traitement.

Grossesse
Il existe des données limitées sur l'utilisation du guselkumab chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la gestation, le développement embryonnaire/fœtal, l'accouchement ou le développement post-natal (voir rubrique 5.3). Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation de Tremfya pendant la grossesse.

Allaitement
On ne sait pas si le guselkumab est excrété dans le lait maternel. Les IgG humaines sont connues pour être excrétées dans le lait maternel au cours des premiers jours suivant la naissance, et diminuent à de faibles concentrations peu de temps après ; par conséquent, un risque pour le nourrisson allaité pendant cette période ne peut être exclu. La décision d'interrompre l'allaitement ou de s'abstenir du traitement par Tremfya doit être prise en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme. Voir la rubrique 5.3 pour les informations relatives à l'excrétion du guselkumab dans le lait maternel chez l'animal (singe cynomolgus).

Fertilité
L'effet du guselkumab sur la fertilité humaine n'a pas été évalué. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la fertilité (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Tremfya n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

L'effet indésirable le plus fréquent était les infections des voies respiratoires (chez environ 8 % des patients dans les études sur la rectocolite hémorragique, 11 % des patients dans les études sur la maladie de Crohn, et 15 % des patients dans les études cliniques sur le psoriasis et le rhumatisme psoriasique).

Le profil de sécurité global chez les patients traités par Tremfya est similaire chez les patients atteints de psoriasis, de rhumatisme psoriasique, de rectocolite hémorragique, et de maladie de Crohn.

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Le tableau 1 fournit une liste des effets indésirables observés dans les études cliniques sur le psoriasis, le rhumatisme psoriasique, la rectocolite hémorragique, et la maladie de Crohn, ainsi que des effets indésirables rapportés depuis la mise sur le marché du produit. Les effets indésirables sont présentés par classe de système d'organes MedDRA et par fréquence, selon la convention suivante : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100, < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100), rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de gravité décroissante.

Tableau 1: Liste des effets indésirables

Classe de système d'organes	**Fréquence**	**Effets indésirables**
Infections et infestations	Très fréquent	Infections des voies respiratoires
	Peu fréquent	Infections à Herpes simplex
	Peu fréquent	Dermatophytoses
	Peu fréquent	Gastro-entérite
Affections du système immunitaire	Rare	Hypersensibilité
	Rare	Anaphylaxie
Affections du système nerveux	Fréquent	Céphalée
Affections gastro-intestinales	Fréquent	Diarrhée
Affections de la peau et du tissus sous-cutané	Fréquent	Eruption cutanée
	Peu fréquent	Urticaire
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Fréquent	Arthralgie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent	Réactions au site d'injection
Investigations	Fréquent	Transaminases augmentées
	Peu fréquent	Neutrophiles diminués

Description de certains effets indésirables

Transaminases augmentées
Pendant la période contrôlée *versus* placebo de deux études cliniques de Phase III sur le rhumatisme psoriasique, les effets indésirables de type augmentation des transaminases (comprenant ALAT augmentée, ASAT augmentée, enzymes hépatiques augmentées, transaminases augmentées, test hépatique anormal, hypertransaminasémie) ont été rapportés plus fréquemment dans les groupes traités par guselkumab (8,6 % dans le groupe recevant 100 mg par voie sous-cutanée toutes les 4 semaines et 8,3 % dans le groupe recevant 100 mg par voie sous-cutanée toutes les 8 semaines) que dans le groupe placebo (4,6 %). En un an, les effets indésirables de type augmentation des transaminases (ci-dessus) ont été rapportés chez 12,9 % des patients dans le groupe toutes les 4 semaines et 11,7 % des patients dans le groupe toutes les 8 semaines.

Sur la base des analyses biologiques, la plupart des augmentations des transaminases (ALAT et ASAT) étaient ≤ 3 x la limite supérieure de la normale (LSN). Les augmentations des transaminases situées entre > 3 et ≤ 5 x LSN et > 5 x LSN étaient peu fréquentes, survenant plus souvent dans le groupe guselkumab toutes les 4 semaines que dans le groupe guselkumab toutes les 8 semaines (tableau 2). Une fréquence similaire a été observée quels que soit la sévérité et le bras de traitement à la fin de l'étude clinique de phase III de 2 ans sur le rhumatisme psoriasique.

Tableau 2 : Fréquence de patients présentant une augmentation des transaminases post-inclusion dans les études cliniques de phase III sur le rhumatisme psoriasique

	Jusqu'à la semaine 24[a]			Jusqu'à 1 an[b]	
	Placebo N = 370[c]	guselkumab 100 mg toutes les 8 semaines N = 373[c]	guselkumab 100 mg toutes les 4 semaines N = 371[c]	guselkumab 100 mg toutes les 8 semaines N = 373[c]	guselkumab 100 mg toutes les 4 semaines N = 371[c]
ALAT					
> 1 à ≤3 x LSN	30,0%	28,2%	35,0%	33,5%	41,2%
> 3 à ≤5 x LSN	1,4%	1,1%	2,7%	1,6%	4,6%
> 5 x LSN	0,8%	0,8%	1,1%	1,1%	1,1%
ASAT					
> 1 à ≤3 x LSN	20,0%	18,8%	21,6%	22,8%	27,8%
> 3 à ≤5 x LSN	0,5%	1,6%	1,6%	2,9%	3,8%
> 5 x LSN	1,1%	0,5%	1,6%	0,5%	1,6%

a période contrôlée *versus* placebo
b les patients randomisés sous placebo à l'inclusion puis traités par guselkumab ne sont pas pris en compte
c nombre de patients ayant fait l'objet d'au moins une évaluation post-inclusion pour l'analyse spécifique au cours de la période

Dans les études cliniques sur le psoriasis, avec une dose de guselkumab toutes les 8 semaines, la fréquence des augmentations des transaminases (ALAT et ASAT), évaluée sur une période d'un an, a été similaire à celle observée dans les études cliniques sur le rhumatisme psoriasique avec une dose de guselkumab toutes les 8 semaines. Sur une période de 5 ans, l'incidence de l'augmentation des transaminases n'a pas augmenté par année de traitement sous guselkumab. La plupart des augmentations de transaminase étaient ≤ 3 x LSN.

Dans la plupart des cas, l'augmentation des transaminases était transitoire et n'a pas entraîné l'arrêt du traitement.

Dans les études cliniques poolées de Phase II et de Phase III sur la maladie de Crohn, au cours de la période d'induction contrôlée par placebo (semaines 0 à 12), des effets indésirables de type augmentation des transaminases (comprenant ALAT augmentée, ASAT augmentée, enzyme hépatique augmentée, transaminases augmentées, et test de la fonction hépatique augmenté) ont été rapportés plus fréquemment dans les groupes traités par guselkumab (1,7 % des patients) que dans le groupe placebo (0,6 % des patients). Dans les études cliniques poolées de phase II et de phase III sur la maladie de Crohn, pendant la période étudiée d'environ un an, des effets indésirables de type augmentation des transaminases (comprenant ALAT augmentée, ASAT augmentée, enzyme hépatique augmentée, transaminases augmentées, fonction hépatique anormal, et test de la fonction hépatique augmenté) ont été rapportés chez 3,4 % des patients dans le groupe traité par guselkumab 200 mg par voie sous-cutanée toutes les 4 semaines et 4,1 % des patients dans le groupe traité par guselkumab 100 mg par voie sous-cutanée toutes les 8 semaines, contre 2,4 % des patients dans le groupe placebo.

Sur la base des analyses biologiques des études cliniques poolées de Phase II et de Phase III sur la maladie de Crohn, la fréquence d'augmentation d'ALAT ou d'ASAT était inférieure à celle observée dans les études cliniques de phase III sur le rhumatisme psoriasique. Dans les études cliniques poolées de phase II et de phase III sur la maladie de Crohn, pendant la période contrôlée par placebo (semaine 12), des augmentations d'ALAT (< 1 % des patients) et d'ASAT (< 1 % des patients) ≥ 3 x LSN ont été rapportées chez des patients traités par guselkumab. Dans les études cliniques poolées de phase II et de phase III sur la maladie de Crohn, pendant la période étudiée d'environ un an, des augmentations d'ALAT et/ou d'ASAT ≥ 3 x LSN ont été rapportées chez 2,7 % des patients dans le groupe traité par guselkumab 200 mg par voie sous-cutanée toutes les 4 semaines et chez 2,6 % des patients dans le groupe traité par guselkumab 100 mg par voie sous-cutanée toutes les 8 semaines, contre 1,9 % dans le groupe placebo. Dans la plupart des cas, l'augmentation des transaminases était transitoire et n'a pas entraîné l'arrêt du traitement.

Diminution du nombre de neutrophiles
Pendant la période contrôlée *versus* placebo de deux études cliniques de Phase III sur le rhumatisme psoriasique, l'effet indésirable de type diminution du nombre de neutrophiles a été rapporté plus fréquemment dans le groupe traité par guselkumab (0,9 %) que dans le groupe placebo (0 %). En un an, l'effet indésirable de type diminution du nombre de neutrophiles a été rapporté chez 0,9 % des patients traités par guselkumab. Dans la plupart des cas, la diminution du nombre de neutrophiles sanguins a été légère, transitoire, non associée à une infection et n'a pas entraîné d'arrêt du traitement.

Gastro-entérite
Pendant la période contrôlée *versus* placebo de deux études cliniques de Phase III sur le psoriasis, des gastro-entérites sont survenues plus fréquemment dans le groupe traité par guselkumab (1,1 %) que dans le groupe placebo (0,7 %). Jusqu'à la semaine 264, 5,8 % de tous les patients traités par guselkumab ont rapporté une gastro-entérite. Ces gastro-entérites étaient non graves et n'ont pas conduit à l'arrêt du traitement par guselkumab jusqu'à la semaine 264. Les taux de gastro-entérite observés pendant la période contrôlée *versus* placebo des études cliniques sur le rhumatisme psoriasique étaient similaires à ceux observés dans les études cliniques sur le psoriasis.

Réactions au site d'injection
Lors de deux études cliniques de Phase III sur le psoriasis, 0,7 % des injections de guselkumab et 0,3 % des injections de placebo ont été associées à des réactions au site d'injection jusqu'à la semaine 48. Jusqu'à la semaine 264, 0,4 % des injections de guselkumab ont été associées à des réactions au site d'injection. Ces réactions au site d'injection étaient généralement de sévérité légère à modérée ; aucune n'était grave, et une seule a conduit à l'arrêt du traitement par guselkumab.

Lors de deux études cliniques de Phase III sur le rhumatisme psoriasique jusqu'à la semaine 24, le nombre de patients pour lesquels une ou plusieurs réactions au site d'injection ont été rapportées était faible et légèrement plus élevé dans les groupes guselkumab que dans le groupe placebo ; 5 patients (1,3 %) dans le groupe guselkumab toutes les 8 semaines, 4 patients (1,1 %) dans le groupe guselkumab toutes les 4 semaines et 1 patient (0,3 %) dans le groupe placebo. Un patient a arrêté le guselkumab en raison d'une réaction au site d'injection pendant la période contrôlée *versus* placebo des études cliniques sur le rhumatisme psoriasique. En un an, la proportion de patients ayant présenté 1 réaction au site d'injection ou plus était de 1,6 % et de 2,4 % dans les groupes guselkumab toutes les 8 semaines et toutes les 4 semaines, respectivement. Dans l'ensemble, le taux d'injections associées à des réactions au site d'injection observé pendant la période contrôlée *versus* placebo des études cliniques sur le rhumatisme psoriasique était similaire aux taux observés dans les études cliniques sur le psoriasis.

Dans l'étude clinique de Phase III d'entretien dans la rectocolite hémorragique jusqu'à la semaine 44, la proportion de patients ayant rapporté une ou plusieurs réactions au site d'injection du guselkumab était de 7,9 % (2,5 % des injections) dans le groupe guselkumab 200 mg par voie sous-cutanée toutes les 4 semaines (le guselkumab 200 mg était administré sous forme de deux injections de 100 mg dans l'étude clinique de phase III d'entretien dans la rectocolite hémorragique) et aucune réaction au site d'injection dans le groupe guselkumab 100 mg par voie sous-cutanée toutes les 8 semaines. La plupart des réactions au site d'injection étaient légères et aucune n'était grave.

Dans les études cliniques de Phase II et de Phase III sur la maladie de Crohn jusqu'à la semaine 48, la proportion de patients ayant rapporté une ou plusieurs réactions au site d'injection du guselkumab était de 4,1 % (0,8 % des injections) dans le groupe traité par 200 mg de guselkumab en induction intraveineuse, suivi de 200 mg par voie sous-cutanée toutes les 4 semaines, et de 1,4 % (0,6 % des injections) dans le groupe guselkumab 200 mg en induction intraveineuse, suivi de 100 mg par voie sous-cutanée toutes les 8 semaines. Globalement, les réactions au site d'injection étaient légères et aucune n'était grave.

Dans une étude clinique de Phase III sur la maladie de Crohn jusqu'à la semaine 48, la proportion de patients ayant rapporté une ou plusieurs réactions au site d'injection du guselkumab était de 7 % (1,3 % des injections) dans le groupe traité par 400 mg de guselkumab en induction sous-cutanée suivi de 200 mg par voie sous-cutanée toutes les 4 semaines et de 4,3 % (0,7 % des injections) dans le groupe guselkumab 400 mg en induction sous-cutanée suivi de 100 mg par voie sous-cutanée toutes les 8 semaines. La plupart des réactions au site d'injection étaient légères et aucune n'était grave.

Immunogénicité
L'immunogénicité du guselkumab 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 menées auprès de patients atteints de psoriasis et de rhumatisme psoriasique, 5 % (n = 145) des patients traités par guselkumab ont développé des anticorps anti-médicament sur une durée de traitement allant jusqu'à 52 semaines. Parmi les patients ayant développé des anticorps anti-médicament, environ 8 % (n = 12) présentaient des anticorps catégorisés comme neutralisants, soit 0,4 % de l'ensemble des patients traités par guselkumab. Dans les analyses poolées de Phase III, parmi les patients atteints de psoriasis, environ 15 % des patients traités par guselkumab ont développé des anticorps anti-médicament sur une durée de traitement allant jusqu'à 264 semaines. Parmi les patients ayant développé des anticorps anti-médicament, environ 5 % présentaient des anticorps qualifiés de neutralisants, soit 0,76 % de l'ensemble des patients traités par guselkumab. La présence d'anticorps anti-médicament n'a pas été associée à une réduction de l'efficacité ou à la survenue de réactions au site d'injection.

Dans l'étude pédiatrique de Phase III, 18 % (n = 21) des patients pédiatriques atteints de psoriasis, traités par guselkumab, ont développé des anticorps anti-médicament sur la période allant jusqu'à la semaine 44. Parmi les patients ayant développé des anticorps anti-médicament, aucun ne présentait d'anticorps classés comme neutralisants. Les anticorps anti-guselkumab n'ont pas été associés à des modifications de pharmacocinétique, d'efficacité clinique ni à l'apparition de réactions au site d'injection. Cependant, le nombre de patients positifs aux anticorps anti-guselkumab est trop faible pour tirer des conclusions définitives quant à l'impact sur l'efficacité et la sécurité du guselkumab.

Dans les analyses poolées de Phase II et de Phase III réalisées chez des patients atteints de rectocolite hémorragique traités par induction intraveineuse suivie d'un traitement d'entretien sous-cutané, environ 12 % (n = 58) des patients traités par guselkumab pendant une période allant jusqu'à 56 semaines ont développé des anticorps anti-médicament. Parmi les patients ayant développé des anticorps anti-médicaments, environ 16 % (n = 9) présentaient des anticorps qualifiés de neutralisants, soit 2 % de l'ensemble des patients traités par guselkumab. Dans une analyse de Phase III jusqu'à la semaine 24 chez des patients atteints de rectocolite hémorragique traités par induction sous-cutanée suivi d'un traitement d'entretien sous-cutané, environ 9 % (n = 24) des patients traités par guselkumab ont développé des anticorps anti-médicament. Parmi les patients ayant développé des anticorps anti-médicament, 13 % (n = 3) présentaient des anticorps qualifiés de neutralisants, soit 1 % de l'ensemble des patients traités par guselkumab. La présence d'anticorps anti-médicament n'a pas été associée à une réduction de l'efficacité ou à la survenue de réactions au site d'injection.

Dans les analyses poolées de Phase II et de Phase III jusqu'à la semaine 48 chez les patients atteints de la maladie de Crohn traités par induction intraveineuse suivie d'un schéma posologique d'entretien sous-cutané, environ 5 % (n = 30) des patients traités par guselkumab ont développé des anticorps anti-médicament. Parmi les patients ayant développé des anticorps anti-médicament, environ 7 % (n = 2) présentaient des anticorps qualifiés de neutralisants, soit 0,3 % de l'ensemble des patients traités par guselkumab. Dans une analyse de Phase III jusqu'à la semaine 48 chez des patients atteints de la maladie de Crohn traités par induction sous-cutanée suivi d'un schéma posologique d'entretien sous-cutané, environ 9 % (n = 24) des patients traités par guselkumab ont développé des anticorps anti-médicament. Parmi ces patients, 13 % (n = 3) présentaient des anticorps qualifiés de neutralisants, soit 1 % de l'ensemble des patients traités par guselkumab. La présence d'anticorps anti-médicament n'a pas été associée à une réduction de l'efficacité ou à la survenue de réactions au site d'injection.

Population pédiatrique

Psoriasis en plaques
La sécurité du guselkumab a été évalué dans le cadre d'une étude de Phase III contrôlée *versus* placebo et traitement actif menée chez des patients pédiatriques atteints de psoriasis en plaques modéré à sévère. Cette étude clinique a évalué la sécurité pendant une période pouvant aller jusqu'à 52 semaines chez 120 patients âgés de 6 à 17 ans. Le profil de sécurité de l'injection sous-cutanée de guselkumab utilisant le stylo prérempli de 45 mg/0,45 mL ou la seringue préremplie de 100 mg chez les patients pédiatriques âgés de 6 à 17 ans était cohérent avec le profil de sécurité rapporté dans les études sur le psoriasis en plaques chez l'adulte (voir rubrique 4.2).

Déclaration des effets indésirables suspectés
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via :
Belgique
Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

www.afmps.be
Division Vigilance
Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be
E-mail : adr@fagg-afmps.be
Luxembourg
Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé
Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

Des doses intraveineuses de guselkumab allant jusqu'à 1 200 mg ainsi que des doses sous-cutanées allant jusqu'à 400 mg au cours d'une même visite ont été administrées dans des études cliniques sans toxicité dose-limitante. En cas de surdose, le patient doit être surveillé afin de détecter tout signe ou symptôme d'effet indésirable et un traitement symptomatique approprié doit immédiatement lui être administré.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Immunosuppresseurs, inhibiteurs d'interleukines, code ATC : L04AC16.

Mécanisme d'action

Le guselkumab est un anticorps monoclonal (AcM) IgG1λ humain qui se lie de façon sélective à l'interleukine 23 (IL-23) avec une spécificité et une affinité élevées via le site de liaison de l'antigène. L'IL-23 est une cytokine impliquée dans les réponses immunitaires et inflammatoires. En empêchant la liaison de l'IL-23 à son récepteur, le guselkumab inhibe la voie de signalisation cellulaire de l'IL-23 et la libération des cytokines pro-inflammatoires.

Les taux d'IL-23 sont élevés dans la peau des patients atteints de psoriasis en plaques. Chez les patients atteints de rectocolite hémorragique ou de la maladie de Crohn, les taux d'IL-23 sont élevés dans le tissu du côlon. Dans les modèles *in vitro*, il a été montré que le guselkumab inhibe la bio-activité de l'IL-23 en bloquant son interaction avec le récepteur de surface cellulaire de l'IL-23, perturbant ainsi la signalisation, l'activation et la cascade cytokinique médiées par l'IL-23. Le guselkumab exerce ses effets cliniques sur le psoriasis en plaques, sur le rhumatisme psoriasique, sur la rectocolite hémorragique, et sur la maladie de Crohn par le blocage de la voie cytokinique de l'IL-23.

Les cellules myéloïdes exprimant le récepteur Fc-gamma 1 (CD64) se sont avérées être une source prédominante d'IL-23 dans les tissus enflammés dans le psoriasis, la rectocolite hémorragique et la maladie de Crohn. Le guselkumab a démontré *in vitro* sa capacité à bloquer l'IL-23 et à se lier au CD64. Ces résultats indiquent que le guselkumab est capable de neutraliser l'IL-23 à la source cellulaire de l'inflammation.

Effets pharmacodynamiques

Lors d'une étude de Phase I, des analyses d'ARNm recueillies par biopsies de lésions cutanées de patients atteints de psoriasis en plaques ont montré une diminution, liée au guselkumab, de l'expression des gènes de la voie IL-23/Th17, et des profils d'expression des gènes associés au psoriasis, à la semaine 12 comparé à l'inclusion. Lors de cette même étude de Phase I, le traitement par guselkumab a entraîné une amélioration des mesures histologiques du psoriasis à la semaine 12, avec notamment une réduction de l'épaisseur de l'épiderme et de la concentration des lymphocytes T. Par ailleurs, lors des études de Phase II et de Phase III sur le psoriasis en plaques, une réduction des taux sériques d'IL-17A, d'IL-17F et d'IL-22 a été observée chez les patients traités par guselkumab comparés au groupe placebo. Ces résultats sont cohérents avec les bénéfices cliniques observés avec le guselkumab dans le traitement du psoriasis en plaques.

Chez les patients atteints de rhumatisme psoriasique dans les études de Phase III, les taux sériques des protéines de phase aiguë, la protéine C réactive, l'amyloïde A sérique et l'IL-6, ainsi que des cytokines effectrices des Th17, l'IL-17A, l'IL-17F et l'IL22 étaient élevés à l'inclusion. Le guselkumab a diminué les taux de ces protéines dans les 4 semaines suivant l'initiation du traitement. Le guselkumab a encore réduit les taux de ces protéines à la semaine 24 par rapport à l'inclusion et également par rapport au placebo.

Chez les patients atteints de rectocolite hémorragique ou de la maladie de Crohn, le traitement par guselkumab a entraîné une diminution des marqueurs inflammatoires, y compris de la protéine C réactive (CRP) et la calprotectine fécale jusqu'à la semaine 12 d'induction, et ces résultats ont été maintenus pendant un an de traitement d'entretien. Les taux de protéines sériques d'IL-17A, d'IL-22 et d'IFNγ ont diminué dès la semaine 4 et ont continué à diminuer jusqu'à la semaine 12 d'induction. Le guselkumab a également réduit les taux d'ARN de l'IL-17A, IL-22 et d'IFNγ dans la biopsie de la muqueuse du côlon à la semaine 12.

Efficacité et sécurité cliniques

Psoriasis en plaques de l'adulte
L'efficacité et la sécurité du guselkumab ont été évaluées au cours de trois études de Phase III randomisées, en double aveugle, contrôlées *versus* comparateur actif, menées chez des patients adultes atteints de psoriasis en plaques modéré à sévère nécessitant un traitement systémique ou par photothérapie.

VOYAGE 1 et VOYAGE 2
Deux études (VOYAGE 1 et VOYAGE 2) ont évalué l'efficacité et la sécurité du guselkumab *versus* placebo et adalimumab chez 1 829 patients adultes. Les patients randomisés dans le groupe guselkumab (N = 825) ont reçu 100 mg aux semaines 0 et 4, puis toutes les 8 semaines jusqu'à la semaine 48 (VOYAGE 1) ou jusqu'à la semaine 20 (VOYAGE 2). Les patients randomisés dans le groupe adalimumab (N = 582) ont reçu 80 mg à la semaine 0 et 40 mg à la semaine 1, puis 40 mg toutes les deux semaines jusqu'à la semaine 48 (VOYAGE 1) ou jusqu'à la semaine 23 (VOYAGE 2). Dans les deux études, les patients randomisés dans le groupe placebo (N = 422) ont reçu 100 mg de guselkumab aux semaines 16 et 20, puis toutes les 8 semaines. Dans l'étude VOYAGE 1, tous les patients, y compris ceux randomisés dans le groupe adalimumab à la semaine 0, ont commencé à recevoir du guselkumab en ouvert toutes les 8 semaines à partir de la semaine 52. Dans l'étude VOYAGE 2, les patients randomisés dans le groupe guselkumab à la semaine 0 présentant une réponse PASI (Psoriasis Area and Severity Index) 90 à la semaine 28 ont été re-randomisés, et soit poursuivaient le traitement par guselkumab toutes les 8 semaines (traitement d'entretien), soit recevaient le placebo (arrêt du traitement). Les patients ayant arrêté le traitement et ayant perdu au moins 50% de la réponse PASI à la semaine 28 étaient réinitiés sous guselkumab (administré au moment de la reprise du traitement, 4 semaines plus tard et toutes les 8 semaines). Les patients randomisés dans le groupe adalimumab à la semaine 0 n'ayant pas présenté de réponse PASI 90 à la semaine 28 ont été initié sous guselkumab à la semaine 28, recevant une 2ème injection à la semaine 32, puis toutes les 8 semaines. Dans l'étude VOYAGE 2, tous les patients ont été initié sous guselkumab en ouvert toutes les 8 semaines à partir de la semaine 76.

Dans les études VOYAGE 1 et 2, les caractéristiques de la maladie à l'inclusion étaient homogènes au sein des populations, avec respectivement une médiane de surface corporelle atteinte (SCA) de 22 % et 24 %, une médiane de score PASI à l'inclusion de 19 dans les deux études, une médiane du score de l'indice de qualité de vie en dermatologie (dermatology quality of life index, DLQI) à l'inclusion de 14 et 14,5, un score d'évaluation globale par l'investigateur (investigator global assessment, IGA) à l'inclusion jugé sévère chez 25 % et 23 % des patients et des antécédents de rhumatisme psoriasique chez 19 % et 18 % des patients.

Parmi l'ensemble des patients inclus dans VOYAGE 1 et 2, respectivement, 32 % et 29 %, étaient naïfs à la fois de traitement systémique conventionnel et de traitement biologique, 54 % et 57 % avaient reçu précédemment une photothérapie et 62 % et 64 % avaient reçu précédemment un traitement systémique conventionnel. Dans les deux études, 21 % des patients avaient reçu précédemment un traitement biologique, parmi lesquels 11 % avaient reçu au moins un anti-TNFα (facteur de nécrose tumorale alpha), et environ 10 % avaient reçu un anti-IL-12/IL-23.

L'efficacité du guselkumab a été évaluée sur la base de l'atteinte cutanée globale, de l'atteinte localisée (cuir chevelu, mains et pieds et ongles), ainsi que de la qualité de vie et des résultats rapportés par les patients. Les co-critères principaux d'évaluation dans les études VOYAGE 1 et 2 étaient la proportion de patients ayant obtenu un score IGA de type « blanchi » ou « lésion minime » (IGA 0/1) et une réponse PASI 90 à la semaine 16 *versus* placebo (voir le tableau 3).

Atteinte cutanée globale
Le traitement par guselkumab a entrainé des améliorations significatives des mesures de l'activité de la maladie *versus* placebo et adalimumab à la semaine 16 et *versus* adalimumab aux semaines 24 et 48. Les principaux résultats d'efficacité au niveau des critères principaux et des critères secondaires majeurs des études sont présentés dans le tableau 3 ci-dessous.

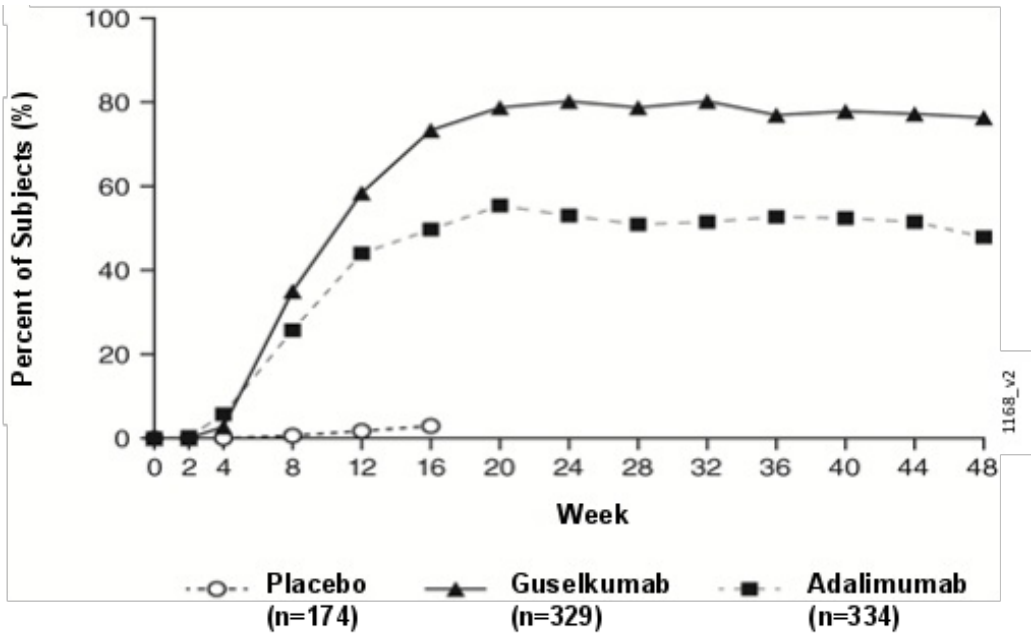
Tableau 3 : Résumé des réponses cliniques observées lors des études VOYAGE 1 et VOYAGE 2

	Nombre de patients (%)					
	VOYAGE 1			VOYAGE 2		
	Placebo (N = 174)	guselkumab (N = 329)	adalimumab (N = 334)	Placebo (N = 248)	guselkumab (N = 496)	adalimumab (N = 248)
Semaine 16						
PASI 75	10 (5,7)	300 (91,2)[a]	244 (73,1)[b]	20 (8,1)	428 (86,3)[a]	170 (68,5)[b]
PASI 90	5 (2,9)	241 (73,3)[c]	166 (49,7)[b]	6 (2,4)	347 (70,0)[c]	116 (46,8)[b]
PASI 100	1 (0,6)	123 (37,4)[a]	57 (17,1)[d]	2 (0,8)	169 (34,1)[a]	51 (20,6)[d]
IGA 0/1	12 (6,9)	280 (85,1)[c]	220 (65,9)[b]	21 (8,5)	417 (84,1)[c]	168 (67,7)[b]
IGA 0	2 (1,1)	157 (47,7)[a]	88 (26,3)[d]	2 (0,8)	215 (43,3)[a]	71 (28,6)[d]
Semaine 24						
PASI 75	-	300 (91,2)	241 (72,2)[e]	-	442 (89,1)	176 (71,0)[e]
PASI 90	-	264 (80,2)	177 (53,0)[b]	-	373 (75,2)	136 (54,8)[b]
PASI 100	-	146 (44,4)	83 (24,9)[e]	-	219 (44,2)	66 (26,6)[e]
IGA 0/1	-	277 (84,2)	206 (61,7)[b]	-	414 (83,5)	161 (64,9)[b]
IGA 0	-	173 (52,6)	98 (29,3)[b]	-	257 (51,8)	78 (31,5)[b]
Semaine 48						
PASI 75	-	289 (87,8)	209 (62,6)[e]	-	-	-
PASI 90	-	251 (76,3)	160 (47,9)[b]	-	-	-
PASI 100	-	156 (47,4)	78 (23,4)[e]	-	-	-
IGA 0/1	-	265 (80,5)	185 (55,4)[b]	-	-	-
IGA 0	-	166 (50,5)	86 (25,7)[b]	-	-	-

a $p < 0,001$ pour la comparaison entre le guselkumab et le placebo.
b $p < 0,001$ pour la comparaison entre le guselkumab et l'adalimumab sur les critères secondaires majeurs d'évaluation.
c $p < 0,001$ pour la comparaison entre le guselkumab et le placebo sur les co-critères principaux d'évaluation.
d Les comparaisons entre le guselkumab et l'adalimumab n'ont pas été effectuées.
e $p < 0,001$ pour la comparaison entre le guselkumab et l'adalimumab.

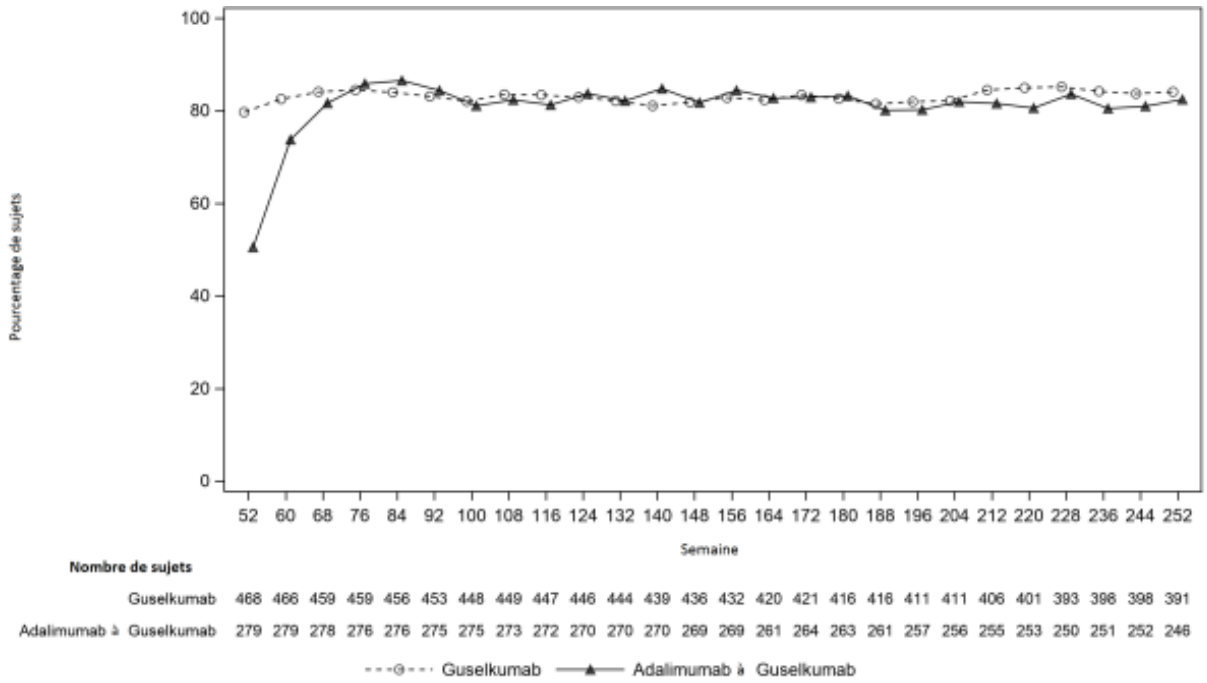
Réponse au cours du temps
Le guselkumab a montré une efficacité d'apparition rapide, avec un pourcentage d'amélioration du score PASI significativement plus élevé comparé au placebo dès la semaine 2 ($p < 0,001$). Le pourcentage de patients ayant obtenu une réponse PASI 90 a été numériquement plus élevé dans le groupe guselkumab que dans le groupe adalimumab à partir de la semaine 8, avec une différence maximale atteinte autour de la semaine 20 (VOYAGE 1 et 2) et se maintenant jusqu'en semaine 48 (VOYAGE 1) (voir Figure 1).

Figure 1 : Pourcentage de patients ayant obtenu une réponse PASI 90 lors des différentes visites jusqu'à la semaine 48 (patients randomisés à la semaine 0) dans l'étude VOYAGE 1



Dans l'étude VOYAGE 1, pour les patients recevant un traitement continu par guselkumab, le taux de réponse au PASI 90 était maintenu de la semaine 52 à la semaine 252. Chez les patients randomisés dans le groupe adalimumab à la semaine 0 qui sont passés sous guselkumab à la semaine 52, le taux de réponse PASI 90 a augmenté entre la semaine 52 et la semaine 76, puis a été maintenu jusqu'à la semaine 252 (voir Figure 2).

Figure 2 : Pourcentage de patients ayant obtenu une réponse PASI 90 lors des différentes visites de la phase en ouvert de l'étude VOYAGE 1



L'efficacité et la sécurité du guselkumab ont été démontrées indépendamment de l'âge, du sexe, de l'origine ethnique, du poids corporel, de la localisation des plaques, du score de sévérité PASI à l'inclusion, de la présence concomitante d'un rhumatisme psoriasique et de la prise d'un traitement antérieur biologique. Le guselkumab s'est avéré efficace chez les patients naïfs de traitement systémique conventionnel, naïfs de traitement biologique, et chez les patients précédemment exposés à un traitement biologique.

Dans l'étude VOYAGE 2, à la semaine 48, 88,6 % des patients recevant un traitement d'entretien par le guselkumab présentaient une réponse PASI 90 *versus* 36,8 % des patients ayant arrêté le traitement à la semaine 28 ($p < 0,001$). Une perte de la réponse PASI 90 a été observée dès 4 semaines après l'arrêt du traitement par guselkumab avec un délai médian de perte de la réponse PASI 90 d'environ 15 semaines. Parmi les patients ayant arrêté le traitement et ayant par la suite réinitié un traitement par guselkumab, 80 % avaient retrouvé une réponse PASI 90 lors d'une évaluation effectuée 20 semaines après le début de la reprise du traitement.

Dans l'étude VOYAGE 2, sur les 112 patients randomisés dans le groupe adalimumab n'ayant pas obtenu de réponse PASI 90 à la semaine 28, 66 % et 76 % ont obtenu une réponse PASI 90 après 20 et 44 semaines de traitement par guselkumab, respectivement. Par ailleurs, sur les 95 patients randomisés dans le groupe guselkumab n'ayant pas obtenu de réponse PASI 90 à la semaine 28, 36 % et 41 % ont obtenu une réponse PASI 90 après 20 et 44 semaines de traitement par guselkumab, respectivement. Aucun nouveau signal de tolérance n'a été observé chez les patients traités par guselkumab en relai de l'adalimumab.

Atteinte localisée
Dans les études VOYAGE 1 et 2, à la semaine 16, des améliorations significatives du psoriasis ont été observées au niveau du cuir chevelu, des mains et des pieds et des ongles (mesurées respectivement par les scores ss-IGA [Scalp-specific Investigator Global Assessment], hf-PGA [Physician's Global Assessment of Hands and/or Feet], f-PGA [Fingernail Physician's Global Assessment] et NAPSI [Nail Psoriasis Severity Index]) chez les patients traités par guselkumab comparés aux patients sous placebo ($p < 0,001$; tableau 4). Le guselkumab a démontré sa supériorité *versus* adalimumab sur le psoriasis du cuir chevelu et le psoriasis palmo-plantaire à la semaine 24 (VOYAGE 1 et 2) et à la semaine 48 (VOYAGE 1) ($p \leq 0,001$, sauf pour le psoriasis palmo-plantaire à la semaine 24 [VOYAGE 2] et à la semaine 48 [VOYAGE 1], $p < 0,05$).

Tableau 4 : Résumé des réponses observées au niveau des atteintes localisées dans les études VOYAGE 1 et VOYAGE 2

	VOYAGE 1			VOYAGE 2		
	Placebo	guselkumab	adalimumab	Placebo	guselkumab	adalimumab
ss-IGA (N)[a]	145	277	286	202	408	194
ss-IGA 0/1[b], n (%)						
Semaine 16	21 (14,5)	231 (83,4)[c]	201 (70,3)[d]	22 (10,9)	329 (80,6)[c]	130 (67,0)[d]
hf-PGA (N)[a]	43	90	95	63	114	56
hf-PGA 0/1[b], n (%)						
Semaine 16	6 (14,0)	66 (73,3)[e]	53 (55,8)[d]	9 (14,3)	88 (77,2)[e]	40 (71,4)[d]
f-PGA (N)[a]	88	174	173	123	246	124
f-PGA 0/1, n (%)						
Semaine 16	14 (15,9)	68 (39,1)[e]	88 (50,9)[d]	18 (14,6)	128 (52,0)[e]	74 (59,7)[d]
NAPSI (N)[a]	99	194	191	140	280	140
Pourcentage d'amélioration, moyenne (ET)						
Semaine 16	-0,9 (57,9)	34,4 (42,4)[e]	38,0 (53,9)[d]	1,8 (53,8)	39,6 (45,6)[e]	46,9 (48,1)[d]

a Seuls sont inclus les patients qui présentaient un score ss-IGA, f-PGA, hf-PGA ≥ 2 à l'inclusion ou un score NAPSI > 0 à l'inclusion.
b Seuls sont inclus les patients ayant obtenu une amélioration ≥ 2 points du score ss-IGA et/ou hf-PGA par rapport à l'inclusion.
c $p < 0,001$ pour la comparaison entre le guselkumab et le placebo sur le critère d'évaluation secondaire majeur.
d Les comparaisons entre le guselkumab et l'adalimumab n'ont pas été effectuées.
e $p < 0,001$ pour la comparaison entre le guselkumab et le placebo.

Qualité de vie liée à la santé / Résultats rapportés par les patients
Dans les études VOYAGE 1 et 2, à la semaine 16, des améliorations significativement plus importantes de la qualité de vie liée à la santé, mesurée à l'aide du questionnaire DLQI (Dermatology Life Quality Index), et des symptômes (démangeaisons, douleurs, brûlures, picotements et tiraillements cutanés) et signes (sécheresse cutanée, fissures, desquamation, exfoliation, rougeurs et saignements) associés au psoriasis rapportés par les patients, mesurés à l'aide du carnet de suivi des signes et symptômes du psoriasis (PSSD, Psoriasis Symptoms and Signs Diary), ont été observées chez les patients traités par guselkumab comparés à ceux ayant reçu le placebo (tableau 5). Les signes d'amélioration des résultats rapportés par les patients se sont maintenus jusqu'à la semaine 24 (VOYAGE 1 et 2) et jusqu'à la semaine 48 (VOYAGE 1). Dans l'étude VOYAGE 1, pour les patients recevant un traitement continu par guselkumab, ces améliorations étaient maintenues dans la phase de traitement en ouvert jusqu'à la semaine 252 (tableau 6).

Tableau 5 : Résumé des résultats rapportés par les patients à la semaine 16 dans les études VOYAGE 1 et VOYAGE 2

	VOYAGE 1			VOYAGE 2		
	Placebo	guselkumab	adalimumab	Placebo	guselkumab	adalimumab
DLQI, patients avec score à l'inclusion	170	322	328	248	495	247
Évolution par rapport à l'inclusion, moyenne (écart type)						
Semaine 16	-0,6 (6,4)	-11,2 (7,2)[c]	-9,3 (7,8)[b]	-2,6 (6,9)	-11,3 (6,8)[c]	-9,7 (6,8)[b]
Score d'évaluation des symptômes PSSD, patients dont le score à l'inclusion était > 0	129	248	273	198	410	200
Score d'évaluation des symptômes = 0, n (%)						
Semaine 16	1 (0,8)	67 (27,0)[a]	45 (16,5)[b]	0	112 (27,3)[a]	30 (15,0)[b]
Score d'évaluation des signes PSSD, patients dont le score à l'inclusion était > 0	129	248	274	198	411	201
Score d'évaluation des signes = 0, n (%)						
Semaine 16	0	50 (20,2)[a]	32 (11,7)[b]	0	86 (20,9)[a]	21 (10,4)[b]

a $p < 0,001$ pour la comparaison entre le guselkumab et le placebo.
b Les comparaisons entre le guselkumab et l'adalimumab n'ont pas été effectuées.
c $p < 0,001$ pour la comparaison entre le guselkumab et le placebo sur les critères d'évaluation secondaires majeurs.

Tableau 6 : Résumé des résultats rapportés par les patients dans la phase de traitement en ouvert de l'étude VOYAGE 1

	guselkumab			adalimumab-guselkumab		
	Semaine 76	Semaine 156	Semaine 252	Semaine 76	Semaine 156	Semaine 252
Score DLQI > 1 à l'inclusion, n	445	420	374	264	255	235
Patients avec DLQI 0/1	337 (75,7 %)	308 (73,3 %)	272 (72,7 %)	198 (75,0 %)	190 (74,5 %)	174 (74,0 %)
Score des Symptômes PSSD, patients avec un score à l'inclusion > 0	347	327	297	227	218	200
score des symptômes = 0, n (%)	136 (39,2 %)	130 (39,8 %)	126 (42,4 %)	99 (43,6 %)	96 (44,0 %)	96 (48,0 %)
Score des signes PSSD, patients avec un score à l'inclusion > 0	347	327	297	228	219	201
Score des signes = 0, n (%)	102 (29,4 %)	94 (28,7 %)	98 (33,0 %)	71 (31,1 %)	69 (31,5 %)	76 (37,8 %)

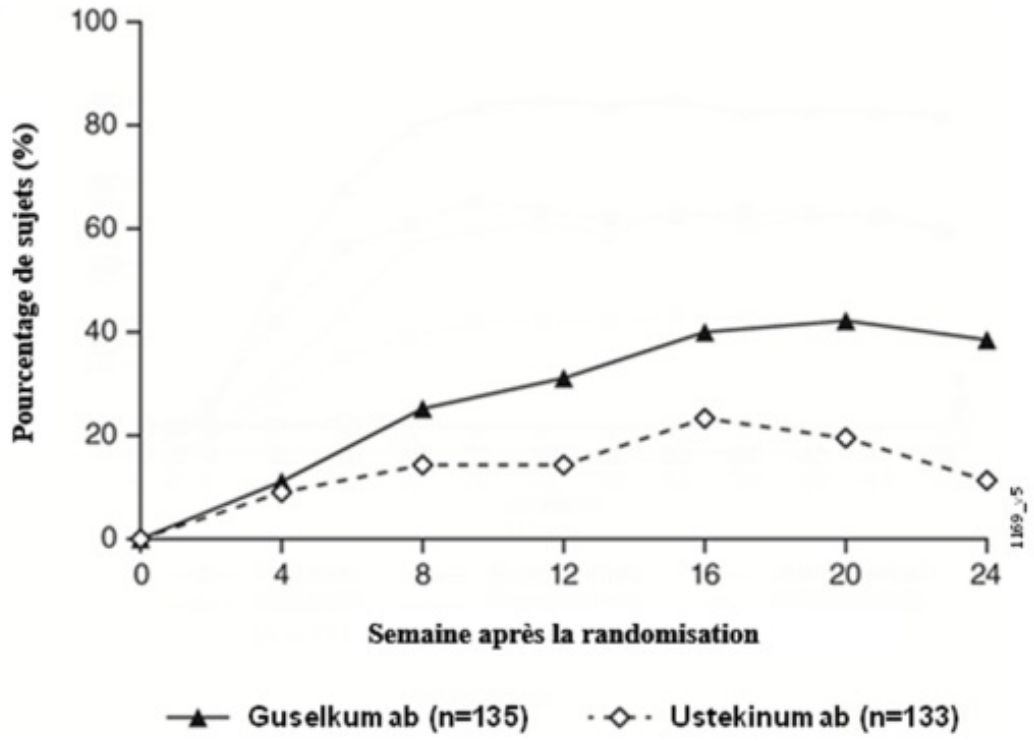
Dans l'étude VOYAGE 2, à la semaine 16, les patients traités par guselkumab ont obtenu une amélioration significativement plus importante par rapport à l'inclusion, comparé au groupe placebo, au niveau de la qualité de vie liée à la santé, de l'anxiété, de la dépression et du retentissement sur l'activité professionnelle, mesurés respectivement à l'aide du questionnaire de santé SF-36 (36-item Short Form), de l'échelle HADS (Hospital

Anxiety and Depression Scale) et du questionnaire WLQ (Work Limitations Questionnaire). Les améliorations des scores SF36, HADS et WLQ se sont toutes maintenues jusqu'à la semaine 48 et jusqu'à la semaine 252 dans la phase de traitement en ouvert chez les patients randomisés à la semaine 28 pour maintenir le traitement.

NAVIGATE
L'étude NAVIGATE a évalué l'efficacité du guselkumab chez les patients ayant présenté une réponse inadéquate à un traitement par ustekinumab à la semaine 16 (c.-à-d. n'ayant pas obtenu un score IGA de type « blanchi » ou « lésion minime », soit ayant un score IGA ≥ 2). Tous les patients (N = 871) ont reçu un traitement par ustekinumab en ouvert aux semaines 0 et 4 (45 mg si ≤ 100 kg et 90 mg si > 100 kg). A la semaine 16, les 268 patients présentant un score IGA ≥ 2 ont été randomisés en vue soit de poursuivre le traitement par ustekinumab (N = 133) toutes les 12 semaines, soit de débuter un traitement par guselkumab (N = 135) aux semaines 16 et 20, puis toutes les 8 semaines. Les caractéristiques à l'inclusion des patients randomisés étaient similaires à celles des patients des études VOYAGE 1 et 2.

Après la randomisation, le critère d'évaluation principal était le nombre de visites post-randomisation, entre les semaines 12 et 24, au cours desquelles les patients avaient obtenu un score IGA 0/1 et une amélioration ≥ 2 points. Les patients ont été examinés toutes les quatre semaines avec un total de quatre visites. Parmi les patients qui présentaient une réponse inadéquate à l'ustekinumab au moment de la randomisation, une amélioration significativement plus importante en termes d'efficacité a été observée chez les patients passés à un traitement par guselkumab comparés à ceux ayant poursuivi le traitement par ustekinumab. Entre 12 et 24 semaines après la randomisation, les patients sous guselkumab ont obtenu un score IGA 0/1 avec une amélioration ≥ 2 points, deux fois plus fréquemment que les patients sous ustekinumab (moyenne : 1,5 *versus* 0,7 visites, respectivement ; p < 0,001). De plus, 12 semaines après la randomisation, la proportion de patients ayant obtenu un score IGA 0/1 et une amélioration ≥ 2 points a été plus élevée dans le groupe guselkumab que dans le groupe ustekinumab (31,1 % *versus* 14,3 %, respectivement ; p = 0,001), de même que la proportion de patients ayant obtenu une réponse PASI 90 (48 % *versus* 23 %, respectivement ; p < 0,001). Des différences de taux de réponse ont été observées entre les patients traités par guselkumab et par ustekinumab dès 4 semaines après la randomisation (11,1 % et 9,0 %, respectivement). Ces différences ont été maximales 24 semaines après la randomisation (voir la Figure 3). Aucun nouveau signal de sécurité n'a été observé chez les patients traités par guselkumab en relai de l'ustekinumab.

Figure 3 : Pourcentage de patients ayant obtenu un score IGA de type « blanchi » (0) ou « lésion minime » (1) et une amélioration d'au moins 2 points du score IGA lors des différentes visites entre la semaine 0 et la semaine 24 après la randomisation dans l'étude NAVIGATE



ECLIPSE
L'efficacité et la tolérance du guselkumab ont également été étudiées dans une étude en double aveugle *versus* secukinumab. Les patients ont été randomisés pour recevoir du guselkumab (N = 534 ; 100 mg aux semaines 0 et 4, et toutes les 8 semaines par la suite) ou du secukinumab (N = 514 ; 300 mg aux semaines 0, 1, 2, 3, 4, et toutes les 4 semaines par la suite). La dernière dose était administrée à la semaine 44 pour les deux groupes de traitement.

Les caractéristiques de la maladie à l'initiation correspondaient à une population de patients atteints de psoriasis en plaques modéré à sévère avec une surface corporelle atteinte (SCA) médiane de 20 %, un score PASI médian de 18 et un score IGA sévère pour 24 % des patients.

Le guselkumab était supérieur au secukinumab, tel que mesuré par le critère primaire d'évaluation de réponse PASI 90 à la semaine 48 (84,5 % *versus* 70,0 %, p < 0,001). Les taux comparatifs de réponse PASI sont présentés dans le tableau 7.

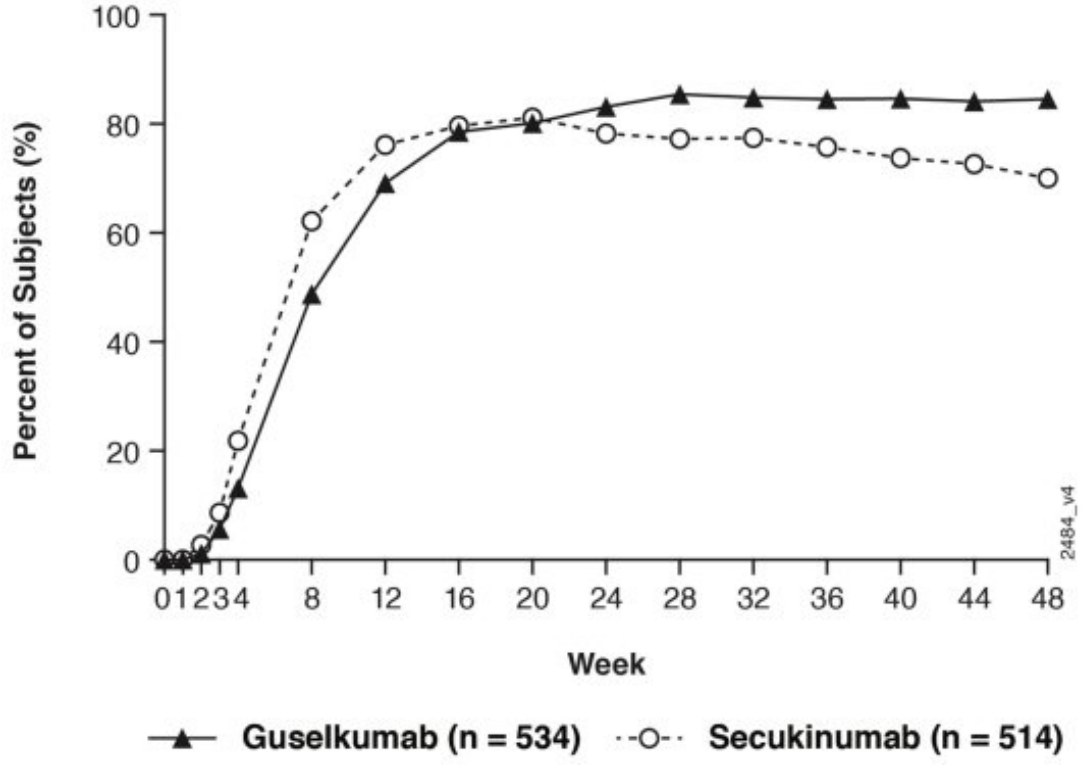
Tableau 7 : Taux de réponses PASI dans l'étude ECLIPSE

	Nombre de patients (%)	
	guselkumab (N = 534)	secukinumab (N = 514)
Critère primaire d'évaluation		
Réponse PASI 90 à la semaine 48	451 (84,5 %) [a]	360 (70,0 %)
Principaux critères secondaires d'évaluation		
Réponse PASI 75 à la semaine 12 et à la semaine 48	452 (84,6 %) [b]	412 (80,2 %)
Réponse PASI 75 à la semaine 12	477 (89,3 %) [c]	471 (91,6 %)
Réponse PASI 90 à la semaine 12	369 (69,1 %) [c]	391 (76,1 %)
Réponse PASI 100 à la semaine 48	311 (58,2 %) [c]	249 (48,4 %)

a $p < 0,001$ pour la supériorité
b $p < 0,001$ pour la non-infériorité, $p = 0,062$ pour la supériorité
c aucun test statistique formel n'a été réalisé

Les taux de réponse PASI 90 jusqu'à la semaine 48 pour le guselkumab et le secukinumab sont présentés Figure 4.

Figure 4 : Pourcentage de patients ayant obtenu une réponse PASI 90 jusqu'à la semaine 48 lors des différentes visites (patients randomisés à la semaine 0) dans l'étude ECLIPSE



Rhumatisme psoriasique (RP)
Il a été montré que le guselkumab améliore les signes et symptômes, la fonction physique et la qualité de vie liée à la santé, et qu'il réduit le taux de progression des lésions articulaires périphériques chez les patients adultes avec RP actif.

DISCOVER 1 et DISCOVER 2
Deux études de Phase III, randomisées, en double aveugle, contrôlées *versus* placebo (DISCOVER 1 et DISCOVER 2) ont évalué l'efficacité et la tolérance du guselkumab *versus* placebo chez des patients adultes avec RP actif (≥ 3 articulations gonflées et ≥ 3 articulations sensibles, et un taux de protéine C réactive (*C-reactive protein*, CRP) ≥ 0,3 mg/dl dans DISCOVER 1, et ≥ 5 articulations gonflées et ≥ 5 articulations sensibles, et un taux de CRP ≥ 0,6 mg/dl dans DISCOVER 2), malgré un traitement de fond synthétique conventionnel (csDMARD), l'aprémilast ou un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS). Le diagnostic de RP pour les patients de ces études était basé sur les critères de classification du rhumatisme psoriasique [*Classification criteria for Psoriastic Arthritis*, CASPAR] pendant une durée médiane de 4 ans. Des patients avec différents sous-types de RP ont été inclus dans les deux études, y compris arthrite polyarticulaire avec absence de nodules rhumatoïdes (40 %), spondylite avec arthrite périphérique

(30 %), arthrite périphérique asymétrique (23 %), implication interphalangienne distale (7 %) et arthrite mutilante (1 %). Plus de 65 % et 42 % des patients présentaient respectivement une enthésite et une dactylite à l'inclusion, et plus de 75 % des patients avaient ≥ 3 % de la surface corporelle atteinte de lésions cutanées dues au psoriasis. Les études DISCOVER 1 et DISCOVER 2 ont évalué respectivement 381 et 739 patients qui ont reçu un traitement par guselkumab 100 mg administré aux semaines 0 et 4, puis toutes les 8 semaines, ou par guselkumab 100 mg toutes les 4 semaines ou un placebo. À la semaine 24, les patients du groupe placebo des deux études ont commencé à recevoir le guselkumab 100 mg toutes les 4 semaines. Environ 58 % des patients dans les deux études ont poursuivi la dose stable de MTX (≤ 25 mg/semaine).

Dans les deux études, plus de 90 % des patients avaient précédemment utilisé un csDMARD. Dans l'étude DISCOVER 1, 31 % des patients avaient antérieurement reçu un traitement par anti-TNFα. Dans l'étude DISCOVER 2, tous les patients étaient naïfs de traitement biologique.

Signes et symptômes
Le traitement par guselkumab a entraîné des améliorations significatives dans les mesures de l'activité de la maladie par comparaison avec le placebo à la Semaine 24. Dans les deux études, le critère d'évaluation principal était le pourcentage de patients ayant atteint une réponse ACR 20 [American College of Rhumatology] à la Semaine 24. Les principaux résultats d'efficacité figurent dans le tableau 8.

Tableau 8 : Réponses cliniques dans les études DISCOVER 1 et DISCOVER 2

	DISCOVER 1			DISCOVER 2		
	Placebo (N=126)	guselkumab 100 mg toutes les 8 semaines (N = 127)	guselkumab 100 mg toutes les 4 semaines (N = 128)	Placebo (N=246)	guselkumab 100 mg toutes les 8 semaines (N=248)	guselkumab 100 mg toutes les 4 semaines (N=245)
Réponse ACR 20						
Semaine 16	25,4%	52,0% [b]	60,2% [b]	33,7%	55,2% [g]	55,9% [c]
Différence par rapport au placebo (IC 95%)	-	26,7 (15,3 ; 38,1)	34,8 (23,5 ; 46,0)	-	21,5 (13,1 ; 30,0)	22,2 (13,7 ; 30,7)
Semaine 24	22,2%	52,0% [a]	59,4% [a]	32,9%	64,1% [a]	63,7% [a]
Différence par rapport au placebo (IC 95%)	-	29,8 (18,6 ; 41,1)	37,1 (26,1 ; 48,2)	-	31,2 (22,9 ; 39,5)	30,8 (22,4 ; 39,1)
Réponse ACR 50						
Semaine 16	12,7%	22,8% [d]	26,6% [c]	9,3%	28,6% [g]	20,8% [c]
Différence par rapport au placebo (IC 95%)	-	10,2 (1,0 ; 19,3)	13,9 (4,4 ; 23,4)	-	19,3 (12,6 ; 25,9)	11,5 (5,2 ; 17,7)
Semaine 24	8,7%	29,9% [b]	35,9% [b]	14,2%	31,5% [g]	33,1% [c]
Différence par rapport au placebo (IC 95%)	-	21,4 (12,1 ; 30,7)	27,2 (17,6 ; 36,8)	-	17,2 (10,0 ; 24,4)	18,8 (11,5 ; 26,1)
Réponse ACR 70						
Semaine 24	5,6%	11,8% [d]	20,3% [b]	4,1%	18,5% [g]	13,1% [c]
Différence par rapport au placebo (IC 95%)	-	6,4 (-0,3 ; 13,1)	14,8 (6,9 ; 22,7)	-	14,5 (9,1 ; 19,9)	9,0 (4,1 ; 13,8)
Variation moyenne MC[i] DAS 28 (CRP) par rapport à l'inclusion						
Semaine 24[c]	-0,70	-1,43 [b]	-1,61 [b]	-0,97	-1,59 [b]	-1,62 [b]
Différence par rapport au placebo (IC 95%)	-	-0,73 (-0,98 ; -0,48)	-0,91 (-1,16, -0,66)	-	-0,61 (-0,80 ; -0,43)	-0,65 (-0,83 ; -0,47)
Activité minimale de la maladie (MDA)						
Semaine 24	11,1%	22,8% [f]	30,5% [e]	6,1%	25,0% [e]	18,8% [e]
Différence par rapport au placebo (IC 95%)	-	11,9 (2,9 ; 20,9)	19,3 (9,7 ; 28,9)	-	18,9 (12,8 ; 25,0)	12,7 (7,0 ; 18,4)
Patients avec atteinte ≥ 3 % de la surface corporelle et IGA ≥ 2						

	n=78	n=82	n=89	n=183	n=176	n=184
Réponse IGA [h]						
Semaine 24	15,4%	57,3% [b]	75,3% [b]	19,1%	70,5% [b]	68,5% [b]
Différence par rapport au placebo (IC 95%)	-	42,0 (28,9 ; 55,1)	60,0 (48,3 ; 71,8)	-	50,9 (42,2 ; 59,7)	49,8 (41,2 ; 58,4)
Réponse PASI 90						
Semaine 16	10,3%	45,1% [e]	52,8% [e]	8,2%	55,1% [e]	53,8% [e]
Différence par rapport au placebo (IC 95%)	-	34,9 (22,2 ; 47,6)	42,6 (30,5 ; 54,8)	-	46,6 (38,4 ; 54,8)	45,6 (37,6 ; 53,6)
Semaine 24	11,5%	50,0% [e]	62,9% [e]	9,8%	68,8% [e]	60,9% [e]
Différence par rapport au placebo (IC 95%)	-	38,6 (25,8 ; 51,4)	51,7 (39,7 ; 63,7)	-	58,6 (50,6 ; 66,6)	51,3 (43,2 ; 59,3)

[a] p < 0,001 (critère d'évaluation principal)
[b] p < 0,001 (critère d'évaluation secondaire majeur)
[c] p = 0,006 (critère d'évaluation secondaire majeur)
[d] non statistiquement significatif p = 0,086 (critère d'évaluation secondaire majeur)
[e] p nominal < 0,001
[f] p nominal = 0,012
[g] non formellement testé dans la procédure hiérarchique de test, p nominal < 0,001 (critère d'évaluation secondaire majeur)
[h] défini comme une réponse IGA de 0 (blanchi) ou 1 (lésions minimes) et réduction de ≥ 2 points par rapport à l'inclusiondu score IGA pour le psoriasis
[i] Variation moyenne MC = variation de la moyenne des moindres carrés

La réponse clinique a été maintenue jusqu'à la Semaine 52 telle qu'évaluée par les taux de réponse ACR 20/50/70, DAS 28 (CRP), MDA, IGA et PASI 90 dans DISCOVER 1 et DISCOVER 2 (voir tableau 9).

Tableau 9 : Réponses cliniques dans les études DISCOVER 1 et DISCOVER 2 à la semaine 52[a]

	DISCOVER 1		DISCOVER 2	
	guselkumab 100 mg toutes les 8 semaines	guselkumab 100 mg toutes les 4 semaines	guselkumab 100 mg toutes les 8 semaines	guselkumab 100 mg toutes les 4 semaines
ACR 20				
N[b]	112	124	234	228
% de réponse	67,9 %	75,8 %	79,1 %	75,9 %
ACR 50				
N[b]	113	124	234	228
% de réponse	43,4 %	55,6 %	51,3 %	49,1 %
ACR 70				
N[b]	114	124	234	228
% de réponse	28,9 %	29,8 %	29,5 %	28,1 %
Changement DAS 28 (CRP) par rapport à l'inclusion				
N[c]	112	123	234	227
Moyenne (ET)	-2,03 (1,250)	-1,99 (1,062)	-2,08 (1,121)	-2,11 (1,128)
MDA				
N[b]	112	124	234	228
% de réponse	33,9 %	40,3 %	32,9 %	36,8 %
Patients avec atteinte ≥ 3 % de la surface corporelle et IGA ≥ 2 à l'inclusion				
Réponse IGA				
N[b]	75	88	170	173
% de réponse	69,3 %	83,0 %	77,1 %	84,4 %
PASI 90				
N[b]	75	88	170	173
% de réponse	66,7 %	76,1 %	77,1 %	81,5 %

a Absence de bras placebo à partir de la semaine 24.
b Patients dont les données de réponse étaient disponibles.
c Patients dont les variations par rapport à l'inclusion étaient disponibles.

La réponse clinique, évaluée par les taux de réponse ACR 20/50/70, DAS 28 (CRP), MDA, IGA et PASI 90, a été maintenue jusqu'à la Semaine 100 dans DISCOVER 2 (voir tableau 10).

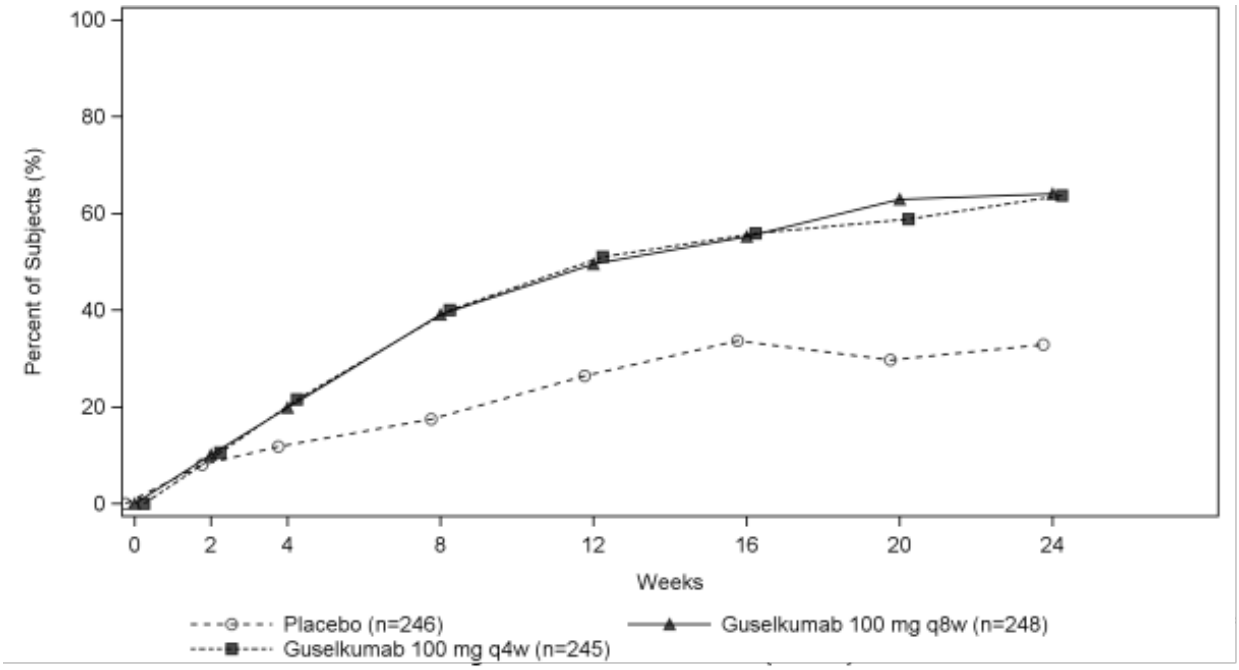
Tableau 10 : Réponses cliniques dans DISCOVER 2 à la semaine 100[a]

	guselkumab 100 mg toutes les 8 semaines	guselkumab 100 mg toutes les 4 semaines
ACR 20		
N[b]	223	219
% de réponse	82,1 %	84,9 %
ACR 50		
N[b]	224	220
% de réponse	60,7 %	62,3 %
ACR 70		
N[b]	224	220
% de réponse	39,3 %	38,6 %
Changement DAS 28 (CRP) par rapport à l'inclusion		
N[c]	223	219
Moyenne (ET)	-2,37 (1,215)	-2,36 (1,120)
MDA		
N[b]	224	220
% de réponse	44,6 %	42,7 %
Patients avec atteinte ≥ 3 % de la surface corporelle et IGA ≥ 2 à l'inclusion		
Réponse IGA		
N[b]	165	170
% de réponse	76,4 %	82,4 %
PASI 90		
N[b]	164	170
% de réponse	75,0 %	80,0 %

a Absence de bras placebo à partir de la semaine 24.
b Patients évaluables dont les données de réponse étaient disponibles.
c Patients dont les variations par rapport à l'inclusion étaient disponibles.

Réponse au cours du temps
Dans l'étude DISCOVER 2, une réponse ACR 20 supérieure dans les deux groupes guselkumab par comparaison avec le placebo a été observée dès la Semaine 4, et la différence a continué d'augmenter au cours du temps jusqu'à la Semaine 24 (Figure 5).

Figure 5 : Réponse ACR 20 par visite jusqu'à la semaine 24 dans l'étude DISCOVER 2



Dans l'étude DISCOVER 2, pour les patients ayant reçu le guselkumab en continu à la Semaine 24, la réponse ACR 20 a été maintenue entre la Semaine 24 et la Semaine 52 (voir figure 6). Pour les patients ayant reçu le guselkumab en continu à la Semaine 52, la réponse ACR 20 a été maintenue entre la Semaine 52 et la Semaine 100 (voir figure 7).

Figure 6 : Réponse ACR 20 par visite de la semaine 24 à la semaine 52 dans l'étude DISCOVER 2

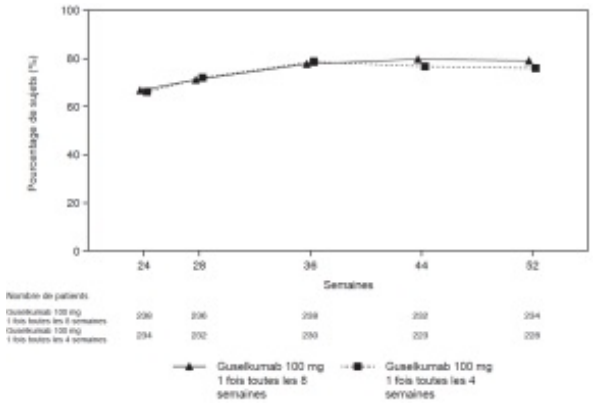
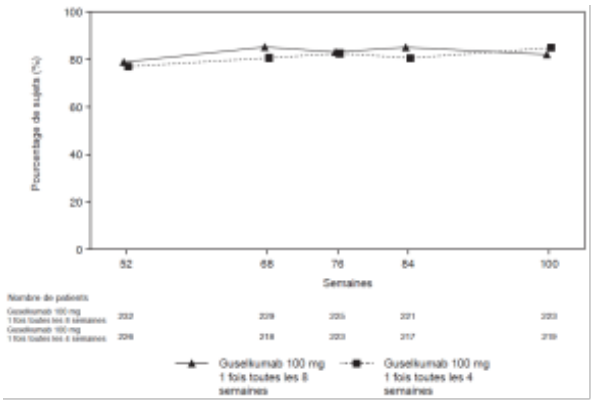


Figure 7 : Réponse ACR 20 par visite de la semaine 52 à la semaine 100 dans l'étude DISCOVER 2



Les réponses observées dans les groupes guselkumab étaient similaires indépendamment de l'utilisation concomitante d'un csDMARD, y compris du MTX (DISCOVER 1 et 2). En outre, l'examen de l'âge, du sexe, de l'ethnicité, du poids et de l'utilisation antérieure d'un csDMARD (DISCOVER 1 et 2) et l'utilisation antérieure d'un anti-TNFα (DISCOVER 1) n'a pas permis d'identifier de différences au niveau de la réponse au guselkumab parmi ces sous-groupes.

Dans les études DISCOVER 1 et 2, une amélioration de toutes les composantes du score ACR, y compris l'évaluation de la douleur par le patient, a été observée. À la Semaine 24 au cours des deux études, la proportion de patients obtenant une amélioration du critère de réponse du RP (PsA response criteria, PsARC) était supérieure dans les groupes guselkumab par comparaison au placebo. Les réponses PsARC ont été maintenues de la Semaine 24 à la Semaine 52 dans DISCOVER 1 et à la Semaine 100 dans DISCOVER 2.

Les dactylites et les enthésites ont été évaluées à partir des données poolées des études DISCOVER 1 et 2. À la semaine 24, parmi les patients présentant une dactylite à l'inclusion, la proportion de patients avec résolution de dactylites était plus importante dans le groupe guselkumab toutes les 8 semaines (59,4 %, p nominal < 0,001) et le groupe guselkumab toutes les 4 semaines (63,5 %, p = 0,006) par comparaison au placebo (42,2 %). A la Semaine 24, parmi les patients avec enthésites à l'inclusion, la proportion de patients avec résolution des enthésites était plus importante dans le groupe guselkumab toutes les 8 semaines (49,6 %, p nominal < 0,001) et le groupe guselkumab toutes les 4 semaines (44,9 %, p = 0,006) par comparaison au placebo (29,4 %). À la Semaine 52, les proportions de patients avec résolution des dactylites (81,2 % dans le groupe toutes les 8 semaines et 80,4 % dans le groupe toutes les 4 semaines) et résolution des enthésites (62,7 % dans le groupe toutes les 8 semaines et 60,9 % dans le groupe toutes les 4 semaines) ont été maintenues. Dans DISCOVER 2, parmi les patients atteints de dactylites et d'enthésites à l'inclusion, la proportion de patients présentant une résolution des dactylites (91,1 % dans le groupe toutes les 8 semaines et 82,9 % dans le groupe toutes les 4 semaines) et une résolution des enthésites (77,5 % dans le groupe toutes les 8 semaines et 67,7 % dans le groupe toutes les 4 semaines) a été maintenue à la Semaine 100.

Dans les études DISCOVER 1 et 2, les patients traités par guselkumab qui avaient pour forme prédominante une spondylite avec arthrite périphérique, ont démontré une amélioration plus importante par rapport à l'inclusion du score BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) par comparaison au placebo à la Semaine 24. L'amélioration du score BASDAI a été maintenue de la Semaine 24 à la Semaine 52 dans DISCOVER 1 et à la Semaine 100 dans DISCOVER 2.

Réponse radiographique
Dans l'étude DISCOVER 2, l'inhibition de la progression du dommage structurel a été mesurée radiographiquement et exprimée sous forme du changement moyen, par rapport à l'inclusion, du score de van der Heijde-Sharp (vdH-S) total modifié. À la Semaine 24, le groupe guselkumab toutes les 4 semaines a montré, de manière statistiquement significative, moins de progression radiographique, et le groupe guselkumab toutes les 8 semaines a montré numériquement moins de progression que le placebo (tableau 11). Le bénéfice observé pour le schéma thérapeutique guselkumab toutes les 4 semaines sur l'inhibition de la progression radiographique (à savoir, changement moyen plus faible par rapport à l'inclusion du score vdH-S total modifié dans le groupe toutes les 4 semaines *versus* placebo) a été plus important chez les patients ayant une valeur élevée de la protéine C réactive et un nombre élevé d'articulations avec érosion à l'inclusion.

Tableau 11 : Changement par rapport à l'inclusion du score vdH-S total modifié à la semaine 24 dans l'étude DISCOVER 2

	N	**Variation de la moyenne des moindres carrés[c] (IC à 95 %[d]) par rapport à l'inclusion du score vdH-S modifié à la Semaine 24**
Placebo	246	0,95 (0,61, 1,29)
guselkumab 100 mg toutes les 8 semaines	248	0,52[a] (0,18, 0,86)
guselkumab 100 mg toutes les 4 semaines	245	0,29[b] (-0,05, 0,63)

a non statistiquement significatif p = 0,068 (critère d'évaluation secondaire majeur)
b p = 0,006 (critère d'évaluation secondaire majeur)
c variation de la moyenne des moindres carrés (*LSMean change*)
d IC = intervalle de confiance

À la Semaine 52 et à la Semaine 100, le changement moyen par rapport à l'inclusion du score vdH-S total modifié était similaire dans les groupes guselkumab toutes les 8 semaines et toutes les 4 semaines (Tableau 12).

Tableau 12 : Changement par rapport à l'inclusion du score vdH-S total modifié à la semaine 52 et à la semaine 100 dans l'étude DISCOVER 2

	N[a]	**Changement moyen (ET[b]) par rapport à l'inclusion du score vdH-S total modifié**
Semaine 52		
guselkumab 100 mg toutes les 8 semaines	235	0,97 (3,623)
guselkumab 100 mg toutes les 4 semaines	229	1,07 (3,843)
Semaine 100		
guselkumab 100 mg toutes les 8 semaines	216	1,50 (4,393)
guselkumab 100 mg toutes les 4 semaines	211	1,68 (7,018)

a Les patients évaluables ont observé un changement pour la période indiquée
b ET = écart type
Remarque : pas de groupe placebo au-delà de la Semaine 24

Fonction physique et qualité de vie liée à la santé
Dans les études DISCOVER 1 et 2, une amélioration significative (p < 0,001) de la fonction physique a été observée chez les patients traités par guselkumab par rapport au placebo, mise en évidence par l'indice HAQ-DI (*Health Assessment Questionnaire-Disability Index*) à la Semaine 24. Les améliorations de l'indice HAQ-DI ont été maintenues de la Semaine 24 à la Semaine 52 dans DISCOVER 1 et à la Semaine 100 dans DISCOVER 2.

Une amélioration, par rapport à l'inclusion, significativement plus importante du score SF-36 PCS (*Physical Component Summary)* a été observée chez les patients traités par guselkumab par comparaison au placebo à la Semaine 24 dans les études DISCOVER 1 ($p < 0,001$ pour les deux groupes posologiques) et DISCOVER 2 ($p = 0,006$ pour le groupe toutes les 4 semaines). À la semaine 24, une plus grande augmentation, par rapport à l'inclusion, du score FACIT-F (*Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue*) chez les patients traités par guselkumab par comparaison au placebo a été observée, dans les deux études. Dans l'étude DISCOVER 2, une plus grande amélioration de la qualité de vie, mesurée par l'indice DLQI (*Dermatology Life Quality Index*) a été observée chez les patients traités par guselkumab par comparaison au placebo à la Semaine 24. Les améliorations des scores SF-36 PCS, FACIT-F et DLQI ont été maintenues de la Semaine 24 à la Semaine 52 dans DISCOVER 1 et à la Semaine 100 dans DISCOVER 2.

Rectocolite hémorragique
L'efficacité et la sécurité du guselkumab ont été évaluées dans trois études de Phase III multicentriques, randomisées, en double aveugle, contrôlées par placebo (étude QUASAR d'induction intraveineuse, étude QUASAR de maintenance, et étude ASTRO d'induction sous-cutanée) chez des patients adultes atteints de rectocolite hémorragique active modérée à sévère qui présentaient une réponse inadéquate, une perte de réponse ou une intolérance aux corticoïdes, aux immunomodulateurs conventionnels (AZA, 6-MP), à un traitement biologique (anti-TNF, védolizumab), un inhibiteur de Janus kinase (JAK) et/ou modulateurs du récepteur de la sphingosine-1-phosphate (S1PRM), applicable uniquement pour l'étude ASTRO. De plus, l'efficacité et la sécurité du guselkumab ont été évaluées dans une étude de Phase IIb, de recherche de dose à l'induction, randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo (étude de recherche de dose à l'induction QUASAR) incluant une population de patients atteints de rectocolite hémorragique similaire à celle de l'étude de Phase III d'induction.

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

Étude d'induction : QUASAR IS
Dans l'étude d'induction QUASAR IS, les patients ont été randomisés selon un ratio de 3:2 pour recevoir soit le guselkumab 200 mg soit le placebo par perfusion intraveineuse à la semaine 0, à la semaine 4 et à la semaine 8. Au total, 701 patients ont été évalués. À l'inclusion, le score mMS médian était de 7, avec 35,5 % des patients ayant un score mMS à l'inclusion de 5 à 6 et 64,5 % un score mMS de 7 à 9, et 67,9 % des patients ayant un score ES à l'inclusion de 3. L'âge médian était de 39 ans (compris entre 18 et 79 ans) ; 43,1 % étaient des femmes ; et 72,5 % étaient identifiés comme étant d'origine caucasienne, 21,4 % d'origine asiatique et 1 % d'origine noire.

Les patients inclus étaient autorisés à prendre des doses stables d'aminosalicylés oraux, de MTX, de 6-MP, d'AZA et/ou de corticoïdes oraux. À l'inclusion, 72,5 % des patients recevaient des aminosalicylés, 20,8 % des patients recevaient des immunomodulateurs (MTX, 6-MP ou AZA) et 43,1 % des patients recevaient des corticoïdes. L'utilisation concomitante de traitements biologiques ou d'inhibiteurs de JAK n'était pas autorisée.

Au total, 49,1 % des patients avaient déjà échoué à au moins un traitement biologique et/ou inhibiteur de JAK. Parmi ces patients, 87,5 %, 54,1 % et 18 % n'avaient pas précédemment répondu à un anti-TNF, au védolizumab ou à un inhibiteur de JAK, respectivement, et 47,4 % n'avaient pas répondu à 2 ou plusieurs de ces traitements. Au total, 48,4 % des patients étaient naïfs de traitement biologique et d'inhibiteur de JAK, et 2,6 % avaient déjà reçu un traitement par biologique ou un inhibiteur de JAK sans échec documenté.

Le critère d'évaluation primaire était la rémission clinique définie par le score mMS à la semaine 12. Les critères d'évaluation secondaires à la semaine 12 comprenaient la rémission symptomatique, la cicatrisation endoscopique, la réponse clinique, la cicatrisation histo-endoscopique de la muqueuse, la réponse à la fatigue et la rémission selon le score IBDQ (Tableau 13).

Une proportion significativement plus élevée de patients était en rémission clinique à la semaine 12 dans le groupe traité par guselkumab par rapport au groupe placebo.

Tableau 13 : Proportion de patients atteignant les critères d'évaluation de l'efficacité à la semaine 12 dans l'étude QUASAR IS

Critère d'évaluation	Placebo %	Guselkumab 200mg IV en induction[a] %	Différence de traitement (IC à 95 %)
Rémission clinique[b]			
Population totale	8 % (N = 280)	23 % (N = 421)	15 % (10 %, 20 %)[c]
Naïfs d'un traitement biologique et d'un inhibiteur de JAK[d]	12 % (N = 137)	32 % (N = 202)	20 % (12 %, 28 %)
Antécédent d'échec d'un traitement biologique et/ou d'un inhibiteur de JAK[e]	4 % (N = 136)	13 % (N = 208)	9 % (3 %, 14 %)
Rémission symptomatique[f]			
Population totale	21 % (N = 280)	50 % (N = 421)	29 % (23 %, 36 %)[c]
Naïfs d'un traitement biologique et d'un inhibiteur de JAK[d]	26 % (N = 137)	60 % (N = 202)	34 % (24 %, 44 %)
Antécédent d'échec d'un traitement biologique et/ou d'un inhibiteur de JAK[e]	14 % (N = 136)	38 % (N = 208)	24 % (16 %, 33 %)

Cicatrisation endoscopique[g]			
Population totale	11 % (N = 280)	27 % (N = 421)	16 % (10 %, 21 %)[c]
Naïfs d'un traitement biologique et d'un inhibiteur de JAK[d]	17 % (N = 137)	38 % (N = 202)	21 % (12 %, 30 %)
Antécédent d'échec d'un traitement biologique et/ou d'un inhibiteur de JAK[e]	5 % (N = 136)	15 % (N = 208)	10 % (4 %, 16 %)
Réponse clinique[h]			
Population totale	28 % (N = 280)	62 % (N = 421)	34 % (27 %, 41 %)[c]
Naïfs d'un traitement biologique et d'un inhibiteur de JAK[d]	35 % (N = 137)	71 % (N = 202)	36 % (26 %, 46 %)
Antécédent d'échec d'un traitement biologique et/ou d'un inhibiteur de JAK[e]	20 % (N = 136)	51 % (N = 208)	32 % (22 %, 41 %)
Cicatrisation histo-endoscopique de la muqueuse[i]			
Population totale	8 % (N = 280)	24 % (N = 421)	16 % (11 %, 21 %)[c]
Naïfs d'un traitement biologique et d'un inhibiteur de JAK[d]	11 % (N = 137)	33 % (N = 202)	22 % (13 %, 30 %)
Antécédent d'échec d'un traitement biologique et/ou d'un inhibiteur de JAK[e]	4 % (N = 136)	13 % (N = 208)	9 % (3 %, 15 %)
Réponse à la fatigue[j]			
Population totale	21 % (N = 280)	41 % (N = 421)	20 % (13 %, 26 %)[c]
Naïfs d'un traitement biologique et d'un inhibiteur de JAK[d]	29 % (N = 137)	42 % (N = 202)	12 % (2 %, 23 %)
Antécédent d'échec d'un traitement biologique et/ou d'un inhibiteur de JAK[e]	13 % (N = 136)	38 % (N = 208)	25 % (17 %, 34 %)
Rémission IBDQ[k]			
Population totale	30 % (N = 280)	51 % (N = 421)	22 % (15 %, 29 %)[c]
Naïfs d'un traitement biologique et d'un inhibiteur de JAK[d]	34 % (N = 137)	62 % (N = 202)	28 % (18 %, 38 %)
Antécédent d'échec d'un traitement biologique et/ou d'un inhibiteur de JAK[e]	24 % (N = 136)	39 % (N = 208)	15 % (5 %, 25 %)

a Guselkumab 200 mg en traitement d'induction par voie intraveineuse à la semaine 0, à la semaine 4 et à la semaine 8.
b Un sous-score de fréquence des selles de 0 ou 1 et non augmenté par rapport à l'inclusion, un sous-score de saignement rectal de 0 et un sous-score endoscopique de 0 ou 1 sans friabilité.
c $p < 0,001$, différence de traitement ajustée (IC à 95 %) selon la méthode de Cochran-Mantel-Haenszel (ajustée en fonction des facteurs de stratification : statut d'échec à un agent biologique et/ou à un inhibiteur de JAK et utilisation concomitante de corticoïdes à l'inclusion).
d 7 patients supplémentaires dans le groupe placebo et 11 patients dans le groupe guselkumab avaient déjà été exposés à un agent biologique ou un inhibiteur de JAK, mais y avaient répondu.
e Correspond à une réponse inadéquate, perte de réponse ou intolérance au traitement biologique (anti-TNF, védolizumab) et/ou à un inhibiteur de Janus kinase (JAK) pour la rectocolite hémorragique.
f Un sous-score de fréquence des selles de 0 ou 1 et non augmenté par rapport à la valeur initiale à l'inclusion, et un sous-score de saignement rectal de 0.
g Un sous-score endoscopique de 0 ou 1 sans friabilité.
h Diminution par rapport la valeur initiale à l'inclusion du score Mayo modifié ≥ 30 % et ≥ 2 points, avec une diminution ≥ 1 point par rapport à l'inclusion du sous-score de saignement rectal ou un sous-score de saignement rectal de 0 ou 1.
i Une combinaison de cicatrisation histologique [infiltration de neutrophiles dans < 5 % des cryptes, aucune destruction de cryptes, et aucune érosion, ulcération ou granulation tissulaire selon le système de classification de Geboes] et de cicatrisation endoscopique comme défini ci-dessus.
j La fatigue a été évaluée à l'aide du questionnaire abrégé 7a PROMIS-Fatigue. La réponse à la fatigue était définie par une amélioration ≥ 7 points par rapport à l'inclusion, considérée comme cliniquement significative.
k Score total du questionnaire sur les maladies inflammatoires de l'intestin ≥ 170.

L'étude QUASAR IS et l'étude de recherche de dose à l'induction QUASAR ont également inclus 48 patients avec un score mMS à l'inclusion de 4, un score ES de 2 ou 3 et un score RBS ≥ 1. Chez les patients avec un score mMS à l'inclusion de 4, l'efficacité du guselkumab par rapport au placebo, mesurée par la rémission clinique, la réponse clinique et la cicatrisation endoscopique à la semaine 12, était cohérente avec celle de l'ensemble de la population atteinte de rectocolite hémorragique active modérée à sévère.

Sous-scores de saignement rectal et de fréquence des selles
Des diminutions des sous-scores de saignement rectal et de fréquence des selles ont été observées dès la semaine 2 chez les patients traités par guselkumab et ont continué à diminuer jusqu'à la semaine 12.

Étude d'entretien : QUASAR MS
L'étude QUASAR MS a évalué 568 patients ayant obtenu une réponse clinique 12 semaines après l'administration intraveineuse du guselkumab dans l'étude QUASAR IS ou issus de l'étude de recherche de dose à l'induction QUASAR. Dans l'étude QUASAR MS, ces patients ont été randomisés pour recevoir un traitement d'entretien par voie sous-cutanée soit du guselkumab 100 mg toutes les 8 semaines, soit du guselkumab 200 mg toutes les 4 semaines soit du placebo pendant 44 semaines.

Le critère d'évaluation primaire était la rémission clinique définie par le score mMS à la semaine 44. Les critères d'évaluation secondaires à la semaine 44 comprenaient, mais n'étaient pas limités à, la rémission symptomatique, la cicatrisation endoscopique, la rémission clinique sans corticoïdes, la cicatrisation histo-endoscopique de la muqueuse, la réponse à la fatigue et la rémission selon le score IBDQ (Tableau 14).

Une proportion significativement plus élevée de patients était en rémission clinique à la semaine 44 dans les deux groupes traités par guselkumab par rapport au groupe placebo.

Tableau 14 : Proportion de patients remplissant les critères d'évaluation de l'efficacité à la semaine 44 dans l'étude QUASAR MS

Critère d'évaluation	Placebo %	Guselkumab 100 mg 1 fois toutes les 8 semaines injection sous-cutanée[a] %	Guselkumab 200 mg 1 fois toutes les 4 semaines injection sous-cutanée[b] %	Différence de traitement (IC à 95 %)	
				Guselkumab 100 mg	Guselkumab 200 mg
Rémission clinique[c]					
Population totale[d]	19 % (N = 190)	45 % (N = 188)	50 % (N = 190)	25 % (16 %, 34 %)[e]	30 % (21 %, 38 %)[e]
Naïfs d'un traitement biologique et d'un inhibiteur de JAK[f]	26 % (N = 108)	50 % (N = 105)	58 % (N = 96)	24 % (12 %, 36 %)	29 % (17 %, 41 %)
Antécédent d'échec d'un traitement biologique et/ou d'un inhibiteur de JAK[g]	8 % (N = 75)	40 % (N = 77)	40 % (N = 88)	30 % (19 %, 42 %)	32 % (21 %, 44 %)
Rémission symptomatique[h]					
Population totale[d]	37 % (N = 190)	70 % (N = 188)	69 % (N = 190)	32 % (23 %, 41 %)[e]	31 % (21 %, 40 %)[e]
Naïfs d'un traitement biologique et d'un inhibiteur de JAK[f]	46 % (N = 108)	74 % (N = 105)	76 % (N = 96)	28 % (15 %, 40 %)	28 % (15 %, 41 %)
Antécédent d'échec d'un traitement biologique et/ou d'un inhibiteur de JAK[g]	24 % (N = 75)	65 % (N = 77)	60 % (N = 88)	39 % (26 %, 52 %)	37 % (23 %, 50 %)
Rémission clinique sans corticoïdes[i]					

Population totale[d]	18 % (N = 190)	45 % (N = 188)	49 % (N = 190)	26 % (17 %, 34 %)[e]	29 % (20 %, 38 %)[e]
Naïfs d'un traitement biologique et d'un inhibiteur de JAK[f]	26 % (N = 108)	50 % (N = 105)	56 % (N = 96)	24 % (12 %, 36 %)	27% (14 %, 39 %)
Antécédent d'échec d'un traitement biologique et/ou d'un inhibiteur de JAK[g]	7 % (N = 75)	40 % (N = 77)	40 % (N = 88)	32 % (21 %, 43 %)	34 % (23 %, 45 %)
Cicatrisation endoscopique[j]					
Population totale[d]	19 % (N = 190)	49 % (N = 188)	52 % (N = 190)	30 % (21 %, 38 %)[e]	31 % (22 %, 40 %)[e]
Naïfs d'un traitement biologique et d'un inhibiteur de JAK[f]	26 % (N = 108)	53 % (N = 105)	59 % (N = 96)	27 % (15 %, 40 %)	30 % (18 %, 42 %)
Antécédent d'échec d'un traitement biologique et/ou d'un inhibiteur de JAK[g]	8 % (N = 75)	45 % (N = 77)	42 % (N = 88)	36 % (24 %, 48 %)	35 % (23 %, 46 %)
Cicatrisation histo-endoscopique de la muqueuse[k]					
Population totale[d]	17 % (N = 190)	44 % (N = 188)	48 % (N = 190)	26 % (17 %, 34 %)[e]	30 % (21 %, 38 %)[e]
Naïfs d'un traitement biologique et d'un inhibiteur de JAK[f]	23 % (N = 108)	50 % (N = 105)	56 % (N = 96)	26 % (14 %, 38 %)	30 % (17 %, 42 %)
Antécédent d'échec d'un traitement biologique et/ou d'un inhibiteur de JAK[g]	8 % (N = 75)	38 % (N = 77)	39 % (N = 88)	28 % (16 %, 39 %)	31 % (20 %, 43 %)
Réponse clinique[l]					
Population totale[d]	43 % (N = 190)	78 % (N = 188)	75 % (N = 190)	34 % (25 %, 43 %)[e]	31 % (21 %, 40 %)[e]
Naïfs d'un traitement biologique et d'un inhibiteur de JAK[f]	54 % (N = 108)	83 % (N = 105)	81 % (N = 96)	29 % (17 %, 41 %)	26 % (14 %, 39 %)
Antécédent d'échec d'un traitement biologique et/ou d'un inhibiteur de JAK[g]	28 % (N = 75)	70 % (N = 77)	67 % (N = 88)	41 % (27 %, 54 %)	39 % (26 %, 53 %)
Maintien de la rémission clinique à la semaine 44 chez les patients ayant obtenu une rémission clinique 12 semaines après l'induction					

Population totale[q]	34 % (N = 59)	61 % (N = 66)	72 % (N = 69)	26 % (9 %, 43 %)[m]	38 % (23 %, 54 %)[e]
Naïfs d'un traitement biologique et d'un inhibiteur de JAK[r]	34 % (N = 41)	65 % (N = 43)	79 % (N = 48)	31 % (9 %, 51 %)	45 % (25 %, 62 %)
Antécédent d'échec d'un traitement biologique et/ou d'un inhibiteur de JAK[g]	27 % (N = 15)	60 % (N = 20)	56 % (N = 18)	33 % (-1 %, 62 %)	29 % (-6 %, 59 %)
Normalisation endoscopique[n]					
Population totale[d]	15 % (N = 190)	35 % (N = 188)	34 % (N = 190)	18 % (10 %, 27 %)[e]	17 % (9 %, 25 %)[e]
Naïfs d'un traitement biologique et d'un inhibiteur de JAK[f]	20 % (N = 108)	38 % (N = 105)	42 % (N = 96)	17 % (6 %, 29 %)	17 % (6 %, 29 %)
Antécédent d'échec d'un traitement biologique et/ou d'un inhibiteur de JAK[g]	8 % (N = 75)	31 % (N = 77)	24 % (N = 88)	21 % (10 %, 33 %)	16 % (6 %, 26 %)
Réponse à la fatigue[o]					
Population totale [d]	29 % (N = 190)	51 % (N = 188)	43 % (N = 190)	20 % (11 %, 29 %)[e]	13 % (3 %, 22 %)[m]
Naïfs d'un traitement biologique et d'un inhibiteur de JAK[f]	36 % (N = 108)	51 % (N = 105)	53 % (N = 96)	15 % (2 %, 28 %)	16 % (3 %, 29 %)
Antécédent d'échec d'un traitement biologique et/ou d'un inhibiteur de JAK[g]	19 % (N = 75)	47 % (N = 77)	32 % (N = 88)	27 % (13 %, 40 %)	13 % (1 %, 26 %)
Rémission IBDQ[p]					
Population totale[d]	37 % (N = 190)	64 % (N = 188)	64 % (N = 190)	26 % (17 %, 36 %)[e]	26 % (16 %, 35 %)[e]
Naïfs d'un traitement biologique et d'un inhibiteur de JAK[f]	49 % (N = 108)	68 % (N = 105)	74 % (N = 96)	19 % (6 %, 32 %)	24 % (11 %, 37 %)
Antécédent d'échec d'un traitement biologique et/ou d'un inhibiteur de JAK[g]	19 % (N = 75)	58 % (N = 77)	53 % (N = 88)	38 % (26 %, 50 %)	35 % (23 %, 48 %)

[a] Guselkumab 100 mg en injection sous-cutanée toutes les 8 semaines après le traitement d'induction.
[b] Guselkumab 200 mg en injection sous-cutanée toutes les 4 semaines après le traitement d'induction.
[c] Un sous-score de fréquence des selles de 0 ou 1 et non augmenté par rapport à l'inclusion, un sous-score de saignement rectal de 0, et un sous-score endoscopique de 0 ou 1 sans friabilité.
[d] Patients ayant obtenu une réponse clinique 12 semaines après l'administration intraveineuse de guselkumab dans l'étude d'induction QUASAR ou l'étude de recherche de dose à l'induction QUASAR.
[e] p < 0,001, différence de traitement ajustée (IC à 95 %) d'après la méthode de Cochran-Mantel-Haenszel ajustée en fonction des facteurs de stratification de randomisation.
[f] 7 patients supplémentaires dans le groupe placebo, 6 patients dans le groupe guselkumab 100 mg et 6 patients dans le groupe guselkumab 200 mg avaient reçu un traitement par un agent biologique ou à un inhibiteur de JAK, sans échec documenté.
[g] Comprend réponse inadéquate, perte de réponse ou intolérance au traitement biologique (anti-TNF, védolizumab) et/ou à un inhibiteur de Janus kinase (JAK) pour la rectocolite hémorragique.
[h] Un sous-score de fréquence des selles de 0 ou 1 et non augmenté par rapport la valeur initiale à l'inclusion, et un sous-score de saignement rectal de 0.
[i] Ne nécessitant pas de traitement par corticoïdes pendant au moins 8 semaines avant la semaine 44 et répondant également aux critères de rémission clinique à la semaine 44.
[j] Un sous-score endoscopique de 0 ou 1 sans friabilité.
[k] Une combinaison de cicatrisation histologique [infiltration de neutrophiles dans < 5 % des cryptes, aucune destruction de cryptes, et aucune érosion, ulcération ou granulation tissulaire selon le système de classification de Geboes] et de cicatrisation endoscopique comme défini ci-dessus.
[l] Diminution par rapport à la valeur initiale à l'induction du score Mayo modifié ≥ 30 % et ≥ 2 points, avec une diminution ≥ 1 point par rapport à l'inclusion du sous-score de saignement rectal ou un sous-score de saignement rectal de 0 ou 1.
[m] p < 0,01, différence de traitement ajustée (IC à 95 %) basée sur la méthode de Cochran-Mantel-Haenszel ajustée en fonction des facteurs de stratification de randomisation
[n] Un sous-score endoscopique de 0.
[o] La fatigue a été évaluée à l'aide du questionnaire abrégé 7a PROMIS-Fatigue. La réponse à la fatigue était définie par une amélioration ≥ 7 points par rapport à l'inclusion, considérée comme cliniquement significative.
[p] Score total au questionnaire sur les maladies inflammatoires de l'intestin ≥ 170.
[q] Patients ayant obtenu une rémission clinique 12 semaines après l'administration intraveineuse de guselkumab dans l'étude d'induction QUASAR ou l'étude de recherche de dose à l'induction QUASAR.
[r] 3 patients supplémentaires dans le groupe placebo, 3 patients dans le groupe guselkumab 100 mg et 3 patients dans le groupe guselkumab 200 mg avaient reçu un traitement par un agent biologique ou à un inhibiteur de JAK, sans échec documenté.

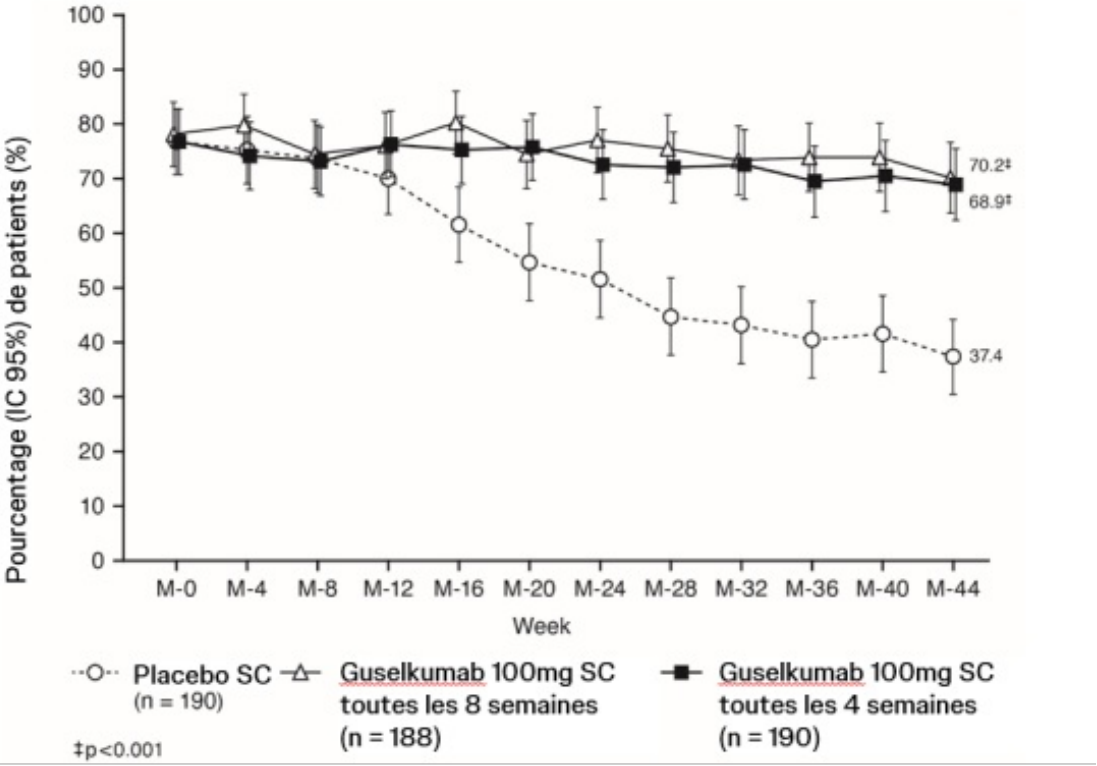
Dans les études QUASAR IS et QUASAR MS, l'efficacité et la sécurité du guselkumab ont été systématiquement démontrées indépendamment de l'âge, du sexe, de l'origine ethnique, du poids corporel et du traitement antérieur par un traitement biologique ou un inhibiteur de JAK.

Dans l'étude QUASAR MS, les patients ayant une charge inflammatoire élevée après l'achèvement du schéma d'induction ont tiré un bénéfice supplémentaire du guselkumab 200 mg administré par voie sous-cutanée toutes les 4 semaines par rapport à l'administration de 100 mg par voie sous-cutanée toutes les 8 semaines. Des différences numériques cliniquement significatives > 15 % ont été observées entre les deux groupes de guselkumab chez les patients présentant un taux de CRP > 3 mg/l après l'achèvement du schéma d'induction pour les critères d'évaluation suivants à la semaine 44 : rémission clinique (48 % 200 mg 1 fois toutes les 4 semaines contre 30 % 100 mg 1 fois toutes les 8 semaines), maintien de la rémission clinique (88 % 200 mg 1 fois toutes les 4 semaines contre 50 % 100 mg 1 fois toutes les 8 semaines), rémission clinique sans corticoïdes (46 % 200 mg 1 fois toutes les 4 semaines contre 30 % 100 mg 1 fois toutes les 8 semaines), cicatrisation endoscopique (52 % 200 mg 1 fois toutes les 4 semaines contre 35 % 100 mg 1 fois toutes les 8 semaines), et la cicatrisation histo-endoscopique de la muqueuse (46 % 200 mg 1 fois toutes les 4 semaines contre 29 % 100 mg 1 fois toutes les 8 semaines).

L'étude QUASAR MS a inclus 31 patients avec un score mMS à l'induction de 4, incluant un score ES de 2 ou 3 et un score RBS ≥ 1 qui avaient obtenu une réponse clinique 12 semaines après l'administration intraveineuse du guselkumab dans l'étude QUASAR IS ou l'étude de recherche de dose à l'induction QUASAR. Chez ces patients, l'efficacité du guselkumab par rapport au placebo, mesurée par la rémission clinique, la réponse clinique et la cicatrisation endoscopique à la semaine 44, était cohérente avec celle de la population totale.

Rémission symptomatique dans le temps
Dans l'étude QUASAR MS, la rémission symptomatique définie par un sous-score de fréquence des selles de 0 ou 1 et non augmenté par rapport à la valeur à l'inclusion et un sous-score de saignement rectal de 0, s'est maintenue jusqu'à la semaine 44 dans les deux groupes de traitement par guselkumab, tandis qu'une baisse a été observée dans le groupe placebo (Figure 8):

Figure 8 : Proportion de patients en rémission symptomatique jusqu'à la semaine 44 dans l'étude QUASAR MS



Répondeurs à la semaine 24 au traitement prolongé par guselkumab
Les patients traités par guselkumab qui ne présentaient pas de réponse clinique à la semaine 12 de la phase d'induction ont reçu du guselkumab 200 mg par voie sous-cutanée les semaines 12, 16 et 20. Dans l'étude QUASAR IS, 66/120 (55 %) patients traités par guselkumab qui ne présentaient pas de réponse clinique à la semaine 12 de la phase d'induction ont obtenu une réponse clinique à la semaine 24. Les répondeurs au guselkumab à la semaine 24 sont entrés dans l'étude QUASAR MS et ont reçu du guselkumab 200 mg par voie sous-cutanée toutes les 4 semaines. À la semaine 44 de l'étude QUASAR MS, 83/123 (67 %) de ces patients ont maintenu une réponse clinique et 37/123 (30 %) ont obtenu une rémission clinique.

Récupération de l'efficacité après perte de réponse au guselkumab
Dix-neuf patients recevant du guselkumab 100 mg par voie sous-cutanée 1 fois toutes les 8 semaines ont présenté une première perte de réponse (10 %) entre les semaines 8 et 32 de l'étude QUASAR MS. Ces patients ont reçu une administration en aveugle de guselkumab à savoir 200 mg de guselkumab par voie sous-cutanée 1 fois toutes les 4 semaines et 11 de ces patients (58 %) ont obtenu une réponse symptomatique et 5 patients (26 %) ont obtenu une rémission symptomatique après 12 semaines.

Évaluation histologique et endoscopique
La rémission histologique était définie par un score histologique de Geboes ≤ 2 B.0 (absence de neutrophiles dans la muqueuse [à la fois dans la lamina propria et l'épithélium], aucune destruction des cryptes, et aucune érosion, ulcération ou granulation tissulaire selon le système de classification de Geboes). Dans l'étude QUASAR IS, une rémission histologique à la semaine 12 a été obtenue chez 40 % des patients traités par guselkumab et chez 19 % des patients du groupe placebo. Dans l'étude QUASAR MS, une rémission histologique à la semaine 44 a été obtenue chez 59 % et 61 % des patients traités par guselkumab 100 mg par voie sous-cutanée 1 fois toutes les 8 semaines et par guselkumab 200 mg par voie sous-cutanée 1 fois toutes les 4 semaines et 27 % des patients du groupe placebo.

La normalisation de l'aspect endoscopique de la muqueuse était définie par un score ES de 0. Dans l'étude QUASAR IS, une normalisation endoscopique à la semaine 12 a été obtenue chez 15 % des patients traités par guselkumab et chez 5 % des patients du groupe placebo.

Résultats du critère composite histologiques-endoscopiques de la muqueuse
Une rémission symptomatique combinée, une normalisation endoscopique, une rémission histologique et un taux de calprotectine fécale ≤ 250 mg/kg à la semaine 44 ont été atteints par une plus grande proportion de patients traités par guselkumab 100 mg par voie sous-cutanée 1 fois toutes les 8 semaines ou 200 mg par voie sous-cutanée 1 fois toutes les 4 semaines par rapport au placebo (22 % et 28 % contre 9 %, respectivement).

Qualité de vie liée à la santé
À la semaine 12 de l'étude QUASAR IS, les patients recevant le guselkumab ont présenté des améliorations plus importantes et cliniquement significatives par rapport à l'inclusion, en comparaison au placebo, sur le critère de qualité de vie spécifique aux maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI), évaluée par le score IBDQ total, et de tous les domaines du score IBDQ (symptômes intestinaux, notamment douleur abdominale et urgence fécale (impériosités), fonction systémique, fonction émotionnelle et fonction sociale). Ces améliorations se sont maintenues chez les patients traités par guselkumab dans l'étude QUASAR MS jusqu'à la semaine 44.

Hospitalisations liées à la rectocolite hémorragique
Jusqu'à la semaine 12 de l'étude QUASAR IS, une proportion plus faible de patients dans le groupe guselkumab par rapport au groupe placebo a été hospitalisée en raison d'une rectocolite hémorragique (1,9 %, 8/421 contre 5,4 %, 15/280).

ASTRO
Dans l'étude ASTRO, les patients ont été randomisés selon un ratio 1:1:1 pour recevoir guselkumab 400 mg en induction sous-cutanée aux semaines 0, 4 et 8, suivi de guselkumab 100 mg en entretien sous-cutané toutes les 8 semaines ; ou guselkumab 400 mg en induction sous-cutanée aux semaines 0, 4 et 8, suivi de guselkumab 200 mg en entretien sous-cutané toutes les 4 semaines ; ou le placebo.

Au total, 418 patients ont été évalués. L'âge médian des patients était de 40 ans (compris entre 18 et 80 ans) ; 38,8 % étaient des femmes ; et 64,6 % étaient identifiés comme étant d'origine caucasienne, 28,9 % d'origine asiatique et 3,1 % d'origine noire.

Les patients inclus étaient autorisés à prendre des doses stables d'aminosalicylés oraux, d'immunomodulateurs (AZA, 6-MP, MTX) et/ou de corticoïdes oraux (jusqu'à 20 mg/jour de prednisone ou équivalent). À l'inclusion, 77,3 % des patients recevaient des aminosalicylés, 20,1 % des

immunomodulateurs et 32,8 % des corticoïdes. L'utilisation concomitante de traitements biologiques, d'inhibiteurs de JAK ou de S1PRM n'était pas autorisée. Au total, 40,2 % des patients avaient déjà échoué à au moins un traitement biologique, un inhibiteur de JAK et/ou un S1PRM, 58,1 % étaient naïfs de traitement biologique, d'inhibiteur de JAK et S1PRM, et 1,7 % avaient déjà reçu un traitement biologique, un inhibiteur de JAK ou un S1PRM sans échec documenté.

Dans ASTRO, le critère d'évaluation primaire était la rémission clinique à la semaine 12, telle que définie par le mMS. Les critères d'évaluation secondaires à la semaine 12 comprenaient la rémission symptomatique, la cicatrisation endoscopique, la réponse clinique et la cicatrisation histo-endoscopique de la muqueuse (voir Tableau 15). Les critères d'évaluation secondaires à la semaine 24 incluaient la rémission clinique et la cicatrisation endoscopique (voir Tableau 16).

Tableau 15: Proportion de patients atteignant les critères d'évaluation de l'efficacité à la semaine 12 dans ASTRO

Critère d'évaluation	Placebo %	Guselkumab 400 mg induction sous-cutanée[a] %	Différence de traitement vs Placebo (IC à 95 %)[b]
Rémission clinique[c]			
Population totale	6 % (N = 139)	28 % (N = 279)	21 % (15 %, 28 %)[e]
Naïfs d'un traitement biologique, d'un inhibiteur de JAK et d'un S1PRM[f]	9 % (N = 79)	36 % (N = 164)	27 % (18 %, 37 %)
Antécédent d'échec d'un traitement biologique, d'un inhibiteur de JAK, et/ou d'un S1PRM[g]	4 % (N = 56)	16 % (N = 112)	12 % (3 %, 20 %)
Rémission symptomatique[d]			
Population totale	21 % (N = 139)	51 % (N = 279)	30 % (22 %, 39 %)[e]
Naïfs d'un traitement biologique, d'un inhibiteur de JAK et d'un S1PRM[f]	25 % (N = 79)	59 % (N = 164)	34 % (22 %, 46 %)
Antécédent d'échec d'un traitement biologique, d'un inhibiteur de JAK, et/ou d'un S1PRM[g]	14 % (N = 56)	41 % (N = 112)	26 % (13 %, 39 %)
Cicatrisation endoscopique[h]			
Population totale	13 % (N = 139)	37 % (N = 279)	24 % (17 %, 32 %)[e]
Naïfs d'un traitement biologique, d'un inhibiteur de JAK et d'un S1PRM[f]	18 % (N = 79)	46 % (N = 164)	28 % (17 %, 40 %)
Antécédent d'échec d'un traitement biologique, inhibiteur de JAK, et/ou S1PRM[g]	7 % (N = 56)	24 % (N = 112)	16 % (6 %, 26 %)
Réponse clinique[i]			
Population totale	35 % (N = 139)	66 % (N = 279)	31 % (22 %, 40 %)[e]
Naïfs d'un traitement biologique, d'un inhibiteur de JAK et d'un S1PRM[f]	42 % (N = 79)	71 % (N = 164)	30 % (17 %, 43 %)
Antécédent d'échec d'un traitement biologique, inhibiteur de JAK, et/ou S1PRM[g]	25 % (N = 56)	57 % (N = 112)	31 % (17 %, 45 %)
Cicatrisation histo-endoscopique de la muqueuse[i]			
Population totale	11 % (N = 139)	30 % (N = 279)	20 % (12 %, 27 %)[e]
Naïfs d'un traitement biologique, d'un inhibiteur de JAK et d'un S1PRM[f]	14 % (N = 79)	38 % (N = 164)	25 % (14 %, 35 %)
Antécédent d'échec d'un traitement biologique, inhibiteur de JAK, et/ou S1PRM[g]	7 % (N = 56)	19 % (N = 112)	11 % (1 %, 20 %)

[a] Guselkumab 400 mg en induction sous-cutanée à la semaine 0, à la semaine 4 et à la semaine 8
[b] La différence de traitement ajustée et les IC étaient basés sur la différence de risque commune en utilisant les pondérations de strates de Mantel-Haenszel et l'estimateur de variance de Sato. Les variables de stratification utilisées étaient le statut d'échec préalable à un traitement biologique, un inhibiteur de JAK et/ou un S1PRM (Oui ou Non), et le sous-score endoscopique de Mayo à l'inclusion (modéré [2] ou sévère [3]).
[c] Sous-score de fréquence des selles de 0 ou 1 et non augmenté par rapport à l'inclusion, sous-score de saignement rectal de 0, et sous-score endoscopique de 0 ou 1 sans friabilité
[d] Sous-score de fréquence des selles de 0 ou 1 et non augmenté par rapport à l'induction, sous-score de saignement rectal de 0
[e] $p < 0,001$
[f] 4 patients supplémentaires dans le groupe placebo et 3 patients dans le groupe guselkumab avaient déjà été exposés à un traitement biologique, un inhibiteur de JAK ou un S1PRM sans échec documenté
[g] Comprend réponse inadéquate, perte de réponse ou intolérance à la thérapie biologique (anti-TNF, védolizumab), inhibiteur de JAK et/ou S1PRM pour la rectocolite hémorragique
[h] Sous-score endoscopique de 0 ou 1 sans friabilité
[i] Diminution par rapport à l'inclusion du score Mayo modifié de ≥ 30 % et ≥ 2 points, avec soit une diminution ≥ 1 point par rapport à l'inclusion du sous-score de saignement rectal soit un sous-score de saignement rectal de 0 ou 1
[j] Sous-score endoscopique de 0 ou 1 sans friabilité et score de Geboes ≤ 3,1 (infiltration neutrophilique dans < 5 % des cryptes, sans destruction de cryptes, sans érosions, ulcérations ou tissu de granulation).

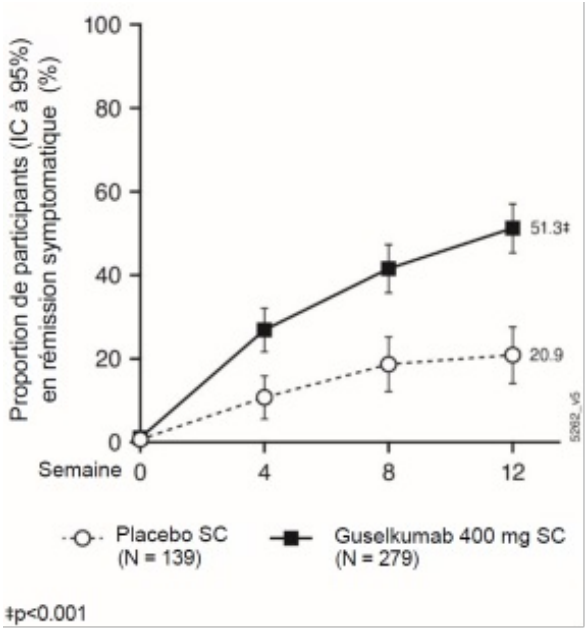
Tableau 16: Proportion de patients atteignant le critère d'évaluation de l'efficacité à la semaine 24 dans l'étude ASTRO

Critère d'évaluation	Placebo %	Guselkumab 400 mg induction SC → 100 mg toutes les 8 semaines en injection sous-cutanée[a] %	Guselkumab 400 mg induction SC → 200 mg toutes les 4 semaines en injection sous-cutanée[b] %	Différence de traitement vs Placebo (IC à 95 %)[c]	
				Guselkumab 100 mg	Guselkumab 200 mg
Rémission clinique[d]					
Population totale	9 % (N = 139)	35 % (N = 139)	36 % (N = 140)	26 % (17 %, 35 %)[e]	27 % (18 %, 36 %)[e]
Naïfs d'un traitement biologique, d'un inhibiteur de JAK et d'un S1PRM[f]	13 % (N = 79)	49 % (N = 81)	43 % (N = 83)	37 % (24 %, 50 %)	31 % (18 %, 44 %)
Antécédent d'échec d'un traitement biologique, d'un inhibiteur de JAK, et/ou d'un S1PRM[g]	5 % (N = 56)	16 % (N = 57)	27 % (N = 55)	10 % (-1 %, 21 %)	21 % (9 %, 34 %)
Cicatrisation endoscopique[h]					
Population totale	12 % (N = 139)	40 % (N = 139)	45 % (N = 140)	28 % (18 %, 38 %)[e]	33 % (23 %, 42 %)[e]
Naïfs dun traitement biologique, d'un inhibiteur de JAK et d'un S1PRM[f]	18 % (N = 79)	54 % (N = 81)	52 % (N = 83)	37 % (23 %, 51 %)	34 % (21 %, 48 %)
Antécédent d'échec d'un traitement biologique, d'un inhibiteur de JAK, et/ou d'un S1PRM[g]	5 % (N = 56)	19 % (N = 57)	36 % (N = 55)	13 % (1 %, 25 %)	30 % (17 %, 44 %)

a Guselkumab 400 mg en induction sous-cutanée aux semaines 0, 4 et 8, suivi de guselkumab 100 mg en entretien sous-cutané toutes les 8 semaines
b Guselkumab 400 mg en induction sous-cutanée aux semaines 0, 4 et 8, suivi de guselkumab 200 mg en entretien sous-cutané toutes les 4 semaines
c La différence de traitement ajustée et les IC étaient basés sur la différence de risque commune en utilisant les pondérations de strates de Mantel-Haenszel et l'estimateur de variance de Sato. Les variables de stratification utilisées étaient le statut d'échec préalable à un traitement biologique, un inhibiteur de JAK et/ou un S1PRM (Oui ou Non), et le sous-score endoscopique de Mayo à l'inclusion (modéré [2] ou sévère [3]).
d Sous-score de fréquence des selles de 0 ou 1 et non augmenté par rapport à l'inclusion, sous-score de saignement rectal de 0, et sous-score endoscopique de 0 ou 1 sans friabilité
e $p < 0,001$
f 4 patients supplémentaires dans le groupe placebo, 1 patient dans le groupe guselkumab 100 mg, et 2 patients dans le groupe guselkumab 200 mg avaient déjà été exposés à un biologique, un inhibiteur de JAK ou un S1PRM, sans echec de traitement documenté
g Comprend réponse inadéquate, perte de réponse ou intolérance à la thérapie biologique (anti-TNF, védolizumab), inhibiteur de JAK et/ou S1PRM pour la rectocolite hémorragique
h Sous-score endoscopique de 0 ou 1 sans friabilité

Rémission symptomatique dans le temps
Dans l'étude ASTRO, une proportion plus élevée de patients dans les groupes traités par guselkumab a atteint la rémission symptomatique par rapport au groupe placebo à la semaine 12, la rémission symptomatique étant définie comme un sous-score de fréquence des selles de 0 ou 1 et non augmenté par rapport à l'inclusion, et un sous-score de saignement rectal de 0 (Figure 9) :

Figure 9 : Proportion de patients en rémission symptomatique jusqu'à la semaine 12 dans l'étude ASTRO



Sous-scores de saignement rectal et de fréquence des selles
Une diminution des sous-scores de saignement rectal et de fréquence des selles a été observée dès la semaine 2 chez les patients traités par guselkumab par rapport au placebo.

Évaluation histologique et endoscopique
La rémission histologique à la semaine 12 a été atteinte chez 44 % des patients traités par guselkumab 400 mg en induction sous-cutanée, contre 20 % des patients sous placebo.

La normalisation endoscopique à la semaine 24 a été atteinte chez 21 % et 26 % des patients traités par guselkumab 400 mg en induction sous-cutanée, suivi de guselkumab 100 mg administré par injection sous-cutanée à la semaine 16, puis toutes les 8 semaines, ou de guselkumab 200 mg administré par injection sous-cutanée à la semaine 12, puis toutes les 4 semaines, respectivement, contre 4 % des patients sous placebo.

Douleurs abdominales et impériosité
Une proportion plus élevée de patients traités par guselkumab 400 mg en induction sous-cutanée ne présentait aucune douleur abdominale (56 % vs 31 %) et aucune impériosité fécale (49 % vs 24 %) par rapport au placebo à la semaine 12.

Qualité de vie liée à la santé
La qualité de vie liée à la maladie a été évaluée avec l'IBDQ. Une proportion plus élevée de patients du groupe combiné guselkumab 400 mg SC (61 %) a atteint la rémission IBDQ à la semaine 12 par rapport au groupe placebo (34 %).

Maladie de Crohn
L'efficacité et la sécurité du guselkumab ont été évaluées dans trois études cliniques de Phase III chez des patients adultes atteints de la maladie de Crohn active modérée à sévère ayant présenté une réponse inadéquate, une perte de réponse ou une intolérance aux corticoïdes oraux, aux immunomodulateurs conventionnels (AZA, 6-MP MTX) et/ou à une thérapie biologique (anti-TNF ou védolizumab) : deux études au design identique de 48 semaines, multicentriques, randomisées, en double aveugle, contrôlées par placebo et par traitement actif (ustekinumab), en groupes parallèles (GALAXI 2 et GALAXI 3) et une étude multicentrique de 24 semaines, randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo, en groupes parallèles (GRAVITI). Les trois études avaient un design de traitement continu : les patients randomisés pour recevoir le guselkumab (ou l'ustekinumab pour GALAXI 2 et GALAXI 3) ont maintenu cette attribution de traitement pendant la durée de l'étude.

GALAXI 2 et GALAXI 3
Dans les études de Phase III GALAXI 2 et GALAXI 3, la maladie de Crohn active modérée à sévère était définie par un score de l'indice d'activité de la maladie de Crohn [*Crohn's Disease Activity Index*, CDAI] ≥ 220 et ≤ 450 et un score endoscopique simple pour la maladie de Crohn (Simple Endoscopic Score for CD, SES-CD) ≥ 6 (ou ≥ 4 pour les patients présentant une maladie iléale isolée). Les critères supplémentaires pour GALAXI 2/3 comprenaient une fréquence quotidienne moyenne des selles (SF) > 3 ou un score quotidien moyen de douleur abdominale(AP) > 1.

Dans les études GALAXI 2 et GALAXI 3, les patients ont été randomisés selon un rapport de 2:2:2:1 pour recevoir une induction intraveineuse de guselkumab 200 mg aux semaines 0, 4 et 8, suivie d'un traitement d'entretien par guselkumab 200 mg par voie sous-cutanée toutes les 4 semaines ; ou une induction intraveineuse de guselkumab 200 mg aux semaines 0, 4 et 8, suivie d'un traitement d'entretien par guselkumab 100 mg par voie sous-cutanée toutes les 8 semaines ; ou une induction intraveineuse d'ustekinumab à environ 6 mg/kg à la semaine 0, suivie d'un traitement d'entretien par 90 mg d'ustekinumab par voie sous-cutanée toutes les 8 semaines ou un placebo. Les non-répondeurs au placebo ont reçu de l'ustekinumab à partir de la semaine 12.

Au total, 1 021 patients ont été évalués dans GALAXI 2 (n = 508) et GALAXI 3 (n = 513). L'âge médian était de 34 ans (compris entre 18 et 83 ans) ; 57,6 % étaient des hommes ; et 74,3 % étaient identifiés comme étant d'origine caucasienne, 21,3 % d'origine asiatique et 1,5 % d'origine noire.

Dans GALAXI 2, 52,8 % des patients avaient déjà échoué à au moins une thérapie biologique (50,6 % étaient intolérants ou avaient échoué à au moins un traitement antérieur par anti-TNFα, 7,5 % étaient intolérants ou avaient échoué à un traitement antérieur par vedolizumab), 41,9 % n'avaient jamais reçu de thérapie biologique et 5,3 % avaient déjà reçu une thérapie biologique mais n'avaient pas échoué. À l'inclusion, 37,4 % des patients recevaient des corticoïdes oraux et 29,9 % des patients recevaient des immunomodulateurs conventionnels.

Dans GALAXI 3, 51,9 % des patients avaient déjà échoué à au moins une thérapie biologique (50,3 % étaient intolérants ou avaient échoué à au moins un traitement antérieur par anti-TNFα, 9,6 % étaient intolérants ou avaient échoué à un traitement antérieur par vedolizumab), 41,5 % n'avaient jamais reçu de thérapie biologique et 6,6 % avaient déjà reçu une thérapie biologique mais n'avaient pas échoué. À l'inclusion, 36,1 % des patients recevaient des corticoïdes oraux et 30,2 % des patients recevaient des immunomodulateurs conventionnels.

Les résultats des co-critères principaux d'évaluation et des critères d'évaluation secondaires majeurs comparés au placebo dans GALAXI 2 et

GALAXI 3 sont présentés dans les Tableaux 17 (semaine 12) et 18 (semaine 48). Les résultats des critères secondaires majeurs à la semaine 48 comparé à l'ustekinumab sont présentés dans les Tableaux 19 et 20.

Tableau 17 : Proportion de patients remplissant les co-critères principaux d'évaluation et critères secondaires majeurs d'efficacité du guselkumab comparé au placebo à la semaine 12 dans GALAXI 2 et GALAXI 3

	GALAXI 2		GALAXI 3	
	Placebo %	**Induction intraveineuse de guselkumab[a] %**	**Placebo %**	**Induction intraveineuse de guselkumab[a] %**
Co-critères principaux d'évaluation de l'efficacité				
Rémission clinique[b] à la semaine 12				
Population totale	22 % (N = 76)	47 %[i] (N = 289)	15 % (N = 72)	47 %[i] (N = 293)
Naïf d'un traitement biologique[c]	18 % (N = 34)	50 % (N = 121)	15 % (N = 27)	50 % (N = 123)
Antécédent d'échec d'un traitement biologique[d]	23 % (N = 39)	45 % (N = 150)	15 % (N = 39)	47 % (N = 150)
Réponse endoscopique[e] à la semaine 12				
Population totale	11 % (N = 76)	38 %[i] (N = 289)	14 % (N = 72)	36 %[i] (N = 293)
Naïf d'un traitement biologique[c]	15 % (N = 34)	51 % (N = 121)	22 % (N = 27)	41 % (N = 123)
Antécédent d'échec d'un traitement biologique[d]	5 % (N = 39)	27 % (N = 150)	8 % (N = 39)	31 % (N = 150)
Critères d'évaluation secondaires majeurs de l'efficacité				
Rémission PRO-2[f] à la semaine 12				
Population totale	21 % (N = 76)	43 %[i] (N = 289)	14 % (N = 72)	42 %[i] (N = 293)
Naïf d'un traitement biologique[c]	24 % (N = 34)	43 % (N = 121)	15 % (N = 27)	47 % (N = 123)
Antécédent d'échec d'un traitement biologique[d]	13 % (N = 39)	41 % (N = 150)	13 % (N = 39)	39 % (N = 150)
Réponse à la fatigue[g] à la semaine 12				
Population totale	29 % (N = 76)	45 %[i] (N = 289)	18 % (N = 72)	43 %[i] (N = 293)
Naïf d'un traitement biologique[c]	32 % (N = 34)	48 % (N = 121)	19 % (N = 27)	46 % (N = 123)
Antécédent d'échec d'un traitement biologique[d]	26 % (N = 39)	41 % (N = 150)	18 % (N = 39)	43 % (N = 150)
Rémission endoscopique[h] à la semaine 12				
Population totale	1 % (N = 76)	15 % (N = 289)	8 % (N = 72)	16 % (N = 293)
Naïf d'un traitement biologique[c]	3 % (N = 34)	22 % (N = 121)	19 % (N = 27)	25 % (N = 123)
Antécédent d'échec d'un traitement biologique[d]	0 % (N = 39)	9 % (N = 150)	0 % (N = 39)	9 % (N = 150)

[a] Induction intraveineuse de guselkumab 200 mg à la semaine 0, à la semaine 4 et à la semaine 8. Deux groupes de traitement par guselkumab ont été combinés pour cette colonne, car les patients ont reçu le même schéma posologique d'induction intraveineuse avant la semaine 12.
[b] La rémission clinique est définie par un score CDAI < 150.
[c] 9 patients supplémentaires dans le groupe placebo et 38 patients dans le groupe guselkumab 200 mg par voie intraveineuse avaient déjà été exposés à un traitement biologique, mais n'avaient pas échoué à ce traitement.
[d] Comprend une réponse inadéquate, une perte de réponse ou une intolérance à un traitement biologique (anti-TNF ou védolizumab) pour la maladie de Crohn.
[e] La réponse endoscopique est définie par une amélioration ≥ 50 % du score SES-CD ou du score SES-CD ≤ 2 comparé à la référence.
[f] La rémission PRO-2 est définie par un score AP quotidien moyen inférieur ou égal à 1 et un score SF quotidien moyen inférieur ou égal à 3, et par l'absence d'aggravation de l'AP ou du SF comparé à la référence.
[g] La réponse à la fatigue est définie par une amélioration ≥ 7 points au questionnaire abrégé sur la fatigue PROMIS 7a.
[h] La rémission endoscopique est définie par un score SES-CD ≤ 2.
[i] $p < 0,001$
[j] $p < 0,05$

Tableau 18 : Proportion de patients remplissant les critères d'évaluation secondaires majeurs d'efficacité du guselkumab comparé au placebo à la semaine 48 dans GALAXI 2 et GALAXI 3

	GALAXI 2			**GALAXI 3**		
	Placebo	**Induction intraveineuse de guselkumab→ 100 mg toutes les 8 semaines injection sous-cutanée[a]**	**Induction intraveineuse de guselkumab → 200 mg toutes les 4 semaines injection sous-cutanée[b]**	**Placebo (N = 72)**	**Induction intraveineuse de guselkumab→ 100 mg toutes les 8 semaines injection sous-cutanée[a]**	**Induction intraveineuse de guselkumab → 200 mg toutes les 4 semaines injection sous-cutanée[b]**
Rémission clinique sans corticoïdes[c] à la semaine 48[f]						
Population totale	12 % (N = 76)	45 %[e] (N = 143)	51 %[e] (N = 146)	14% (N = 72)	44 %[e] (N = 143)	48 %[e] (N = 150)
Réponse endoscopique[d] à la semaine 48[f]						
Population totale	7 % (N = 76)	38 %[e] (N = 143)	38 %[e] (N = 146)	6 % (N = 72)	33 %[e] (N = 143)	36 %[e] (N = 150)

[a] Induction intraveineuse de guselkumab 200 mg à la semaine 0, à la semaine 4 et à la semaine 8, suivie de guselkumab 100 mg par voie sous-cutanée toutes les 8 semaines et jusqu'à 48 semaines au maximum.
[b] Induction intraveineuse de guselkumab 200 mg à la semaine 0, à la semaine 4 et à la semaine 8, suivie de guselkumab 200 mg par voie sous-cutanée toutes les 4 semaines et jusqu'à 48 semaines au maximum.
[c] La rémission clinique sans corticoïdes est définie par un score CDAI < 150 à la semaine 48 et ne recevant pas de corticoïdes à la semaine 48.
[d] La réponse endoscopique est définie par une amélioration ≥ 50 % du score SES-CD ou du score SES-CD ≤ 2 comparé à la référence.
[e] $p < 0,001$
[f] Les participants qui répondaient aux critères de réponse inadéquate à la semaine 12 étaient considérés comme non-répondeurs à la semaine 48, quel que soit le bras de traitement.

Tableau 19 : Proportion de patients remplissant les critères d'évaluation secondaires majeurs defficacité du guselkumab comparé à l'ustekinumab à la semaine 48 dans GALAXI 2 et GALAXI 3

	GALAXI 2			GALAXI 3		
	Induction intraveineuse d'ustekinumab 6 mg/kg → 90 mg toutes les 8 semaines injection sous-cutanée[a]	**Induction intraveineuse de guselkumab→ 100 mg toutes les 8 semaines injection sous-cutanée[b]**	**Induction intraveineuse de guselkumab → 200 mg toutes les 4 semaines injection sous-cutanée[c]**	**Induction intraveineuse d'ustekinumab 6 mg/kg → 90 mg toutes les 8 semaines injection sous-cutanée[a]**	**Induction intraveineuse de guselkumab→ 100 mg toutes les 8 semaines injection sous-cutanée[b]**	**Induction intraveineuse de guselkumab → 200 mg toutes les 4 semaines injection sous-cutanée[c]**
Rémission clinique à la semaine 48 et réponse endoscopique[d] à la semaine 48						
Population totale	39 % (N = 143)	42 % (N = 143)	49 % (N = 146)	28 % (N = 148)	41 %[k] (N = 143)	45 %[k] (N = 150)
Réponse endoscopique[e] à la semaine 48[l]						
Population totale	42 % (N = 143)	49 % (N = 143)	56 % (N = 146)	32 % (N = 148)	47 % (N = 143)	49 % (N = 150)
Rémission endoscopique[f] à la semaine 48						
Population totale	20 % (N = 143)	27 % (N = 143)	24 % (N = 146)	13 % (N = 148)	24 %[k] (N = 143)	19 % (N = 150)
Rémission clinique[g] à la semaine 48						
Population totale	65 % (N = 143)	64 % (N = 143)	75 % (N = 146)	61 % (N = 148)	66 % (N = 143)	66 % (N = 150)
Rémission clinique sans corticoïdes[h] à la semaine 48[l]						
Population totale	61 % (N = 143)	63 % (N = 143)	71 % (N = 146)	59 % (N = 148)	64 % (N = 143)	64 % (N = 150)
Rémission clinique durable[i] à la semaine 48						
Population totale	45 % (N = 143)	46 % (N = 143)	52 % (N = 146)	39 % (N = 148)	50 % (N = 143)	49 % (N = 150)
Rémission PRO-2[j] à la semaine 48						
Population totale	59 % (N = 143)	60 % (N = 143)	69 % (N = 146)	53 % (N = 148)	58 % (N = 143)	56 % (N = 150)

a Induction intraveineuse de 6 mg/kg d'ustekinumab à la semaine 0, puis 90 mg d'ustekinumab par voie sous-cutanée toutes les 8 semaines et jusqu'à 48 semaines au maximum.
b Induction intraveineuse de guselkumab 200 mg à la semaine 0, à la semaine 4 et à la semaine 8, suivie de guselkumab 100 mg par voie sous-cutanée toutes les 8 semaines et jusqu'à 48 semaines au maximum.
c Induction intraveineuse de guselkumab 200 mg à la semaine 0, à la semaine 4 et à la semaine 8, suivie de guselkumab 200 mg par voie sous-cutanée toutes les 4 semaines et jusqu'à 48 semaines au maximum.
d Une combinaison de rémission clinique et de réponse endoscopique, comme défini ci-dessous.
e La réponse endoscopique est définie par une amélioration ≥ 50 % du score SES-CD ou du score SES-CD ≤ 2 comparé à la référence.
f La rémission endoscopique est définie par un score SES-CD ≤ 2.
g La rémission clinique est définie par un score CDAI < 150.
h La rémission clinique sans corticoïdes est définie par un score CDAI < 150 à la semaine 48 et ne recevant pas de corticoïdes à la semaine 48.
i Une rémission clinique durable est définie par un score CDAI < 150 pour ≥ 80 % de toutes les visites entre la semaine 12 et la semaine 48 (au moins 8 visites sur 10), qui doit inclure la semaine 48.
j La rémission PRO-2 est définie par un score AP quotidien moyen inférieur ou égal à 1 et un score SF quotidien moyen inférieur ou égal à 3, et par l'absence d'aggravation de l'AP ou du SF comparé à la référence.
k $p < 0,05$
l Les réponses à la semaine 48 ont été évaluées indépendamment de la réponse clinique à la semaine 12

Tableau 20 : Proportion de patients remplissant les critères d'évaluation d'efficacité du guselkumab comparé à l'ustekinumab à la semaine 48 dans les études poolées GALAXI 2 et GALAXI 3

	Injection intraveineuse d'ustekinumab 6 mg/kg → injection sous-cutanée de 90 mg toutes les 8 semaines[a]	Induction intraveineuse de guselkumab → 100 mg toutes les 8 semaines injection sous-cutanée[b]	Induction intraveineuse de guselkumab → 200 mg toutes les 4 semaines injection sous-cutanée[c]
Rémission clinique à la semaine 48 et réponse endoscopique[d] à la semaine 48			
Population totale	34 % (N = 291)	42 % (N = 286)	47 % (N = 296)
Naïf d'un traitement biologique [e]	43 % (N = 121)	51 % (N = 116)	55 % (N = 128)
Antécédent d'échec d'un traitement biologique [f]	26 % (N = 156)	37 % (N = 153)	41 % (N = 147)
Réponse endoscopique[g] à la semaine 48			
Population totale	37 % (N = 291)	48 % (N = 286)	53 % (N = 296)
Naïf d'un traitement biologique [e]	43 % (N = 121)	59 % (N = 116)	59 % (N = 128)
Antécédent d'échec d'un traitement biologique [f]	31 % (N = 156)	43 % (N = 153)	47 % (N = 147)
Rémission endoscopique[h] à la Semaine 48			
Population totale	16 % (N = 291)	25 % (N = 286)	21 % (N = 296)
Naïf d'un traitement biologique [e]	19 % (N = 121)	34 % (N = 116)	27 % (N = 128)
Antécédent d'échec d'un traitement biologique	13 % (N = 156)	21 % (N = 153)	14 % (N = 147)
Rémission clinique[i] à la semaine 48			
Population totale	63 % (N = 291)	65 % (N = 286)	70 % (N = 296)
Naïf d'un traitement biologique [e]	75 % (N = 121)	73 % (N = 116)	77 % (N = 128)
Antécédent d'échec d'un traitement biologique [f]	53 % (N = 156)	61 % (N = 153)	64 % (N = 147)

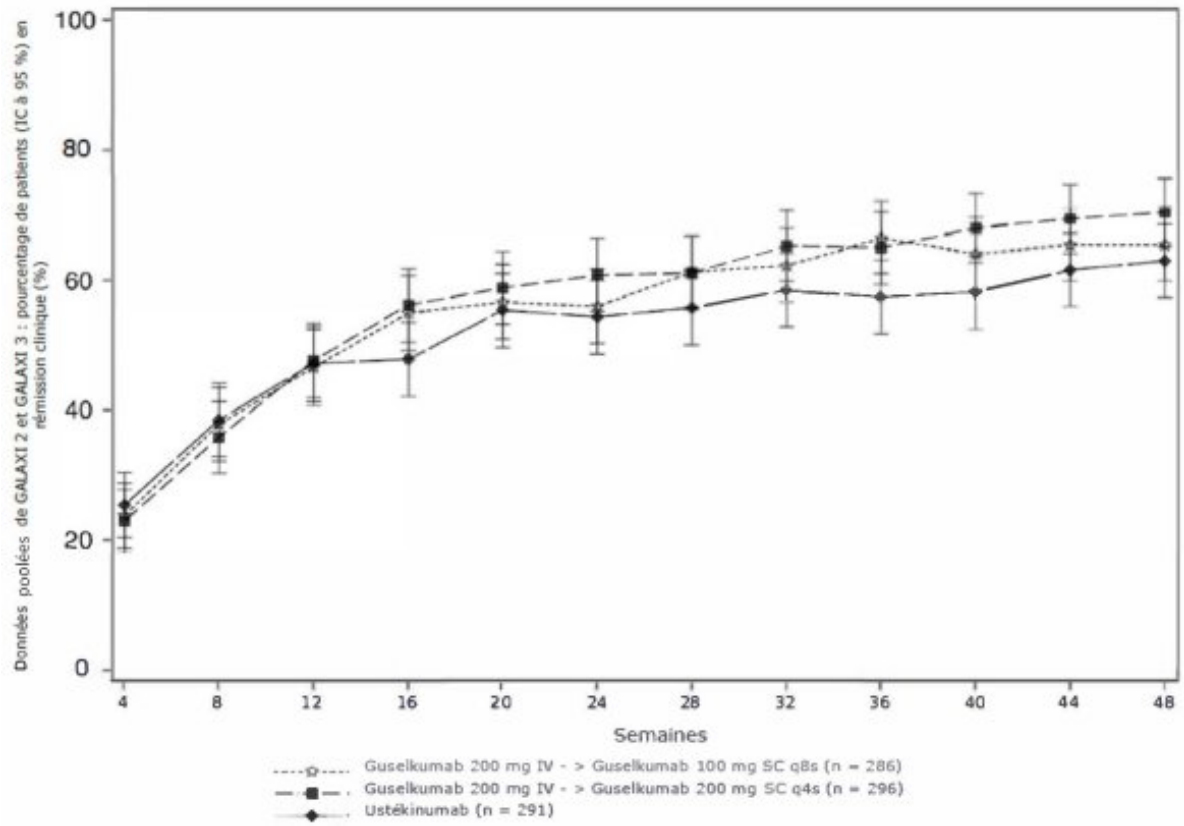
[a] Induction intraveineuse de 6 mg/kg d'ustekinumab à la semaine 0, puis 90 mg d'ustekinumab par voie sous-cutanée toutes les 8 semaines et jusqu'à 48 semaines au maximum.
[b] Induction intraveineuse de guselkumab 200 mg à la semaine 0, à la semaine 4 et à la semaine 8, suivie de guselkumab 100 mg par voie sous-cutanée toutes les 8 semaines et jusqu'à 48 semaines au maximum.
[c] Induction intraveineuse de guselkumab 200 mg à la semaine 0, à la semaine 4 et à la semaine 8, suivie de guselkumab 200 mg par voie sous-cutanée toutes les 4 semaines et jusqu'à 48 semaines au maximum.
[d] Une combinaison de rémission clinique et de réponse endoscopique, comme défini ci-dessous.
[e] 14 patients supplémentaires dans le groupe placebo ustekinumab, 21 patients dans le groupe guselkumab 200 mg par voie sous-cutanée toutes les 4 semaines et 17 patients dans le groupe guselkumab 100 mg par voie sous-cutanée toutes les 8 semaines avaient déjà été précédemment exposés à un traitement biologique, mais n'avaient pas échoué à cette thérapie.
[f] Comprend une réponse inadéquate, une perte de réponse ou une intolérance à un traitement biologique (anti-TNF, védolizumab) pour la maladie de Crohn.
[g] La réponse endoscopique est définie par une amélioration ≥ 50 % du score SES-CD ou du score SES-CD ≤ 2 comparé à la référence.
[h] La rémission endoscopique est définie par un score SES-CD ≤ 2.
[i] La rémission clinique est définie par un score CDAI < 150.

Dans GALAXI 2 et GALAXI 3, l'efficacité et la sécurité du guselkumab ont été systématiquement démontrées indépendamment de l'âge, du sexe, de l'origine ethnique et du poids corporel.

Dans l'analyse poolée des sous-populations des études de Phase III de GALAXI, les patients présentant une charge inflammatoire élevée après la fin de l'induction ont tiré un bénéfice supplémentaire du guselkumab 200 mg administré par voie sous-cutanée toutes les 4 semaines comparé à l'administration de 100 mg par voie sous-cutanée toutes les 8 semaines. Une différence cliniquement significative a été observée entre les deux groupes de dose de guselkumab chez les patients présentant un taux de CRP > 5 mg/L après la fin de l'induction, pour les critères d'évaluation de rémission clinique à la semaine 48 (100 mg par voie sous-cutanée toutes les 8 semaines : 54,1 % contre 200 mg par voie sous-cutanée toutes les 4 semaines : 71,0 %) ; de réponse endoscopique à la semaine 48 (100 mg par voie sous-cutanée toutes les 8 semaines : 36,5 % contre 200 mg toutes les 4 semaines : 50,5 %) ; et de rémission PRO-2 à la semaine 48 (100 mg par voie sous-cutanée toutes les 8 semaines : 51,8 % contre 200 mg toutes les 4 semaines : 61,7 %)

Rémission clinique dans le temps
Les scores CDAI ont été enregistrés à chaque visite des patients. La proportion de patients en rémission clinique jusqu'à la semaine 48 est présentée dans la Figure 10.

Figure 10 : Proportion de patients en rémission clinique jusqu'à la semaine 48 dans les études poolées GALAXI 2 et GALAXI 3



Qualité de vie liée à la santé
Des améliorations plus importantes par rapport à l'inclusion ont été observées à la semaine 12 dans les groupes de traitement par guselkumab en comparaison au placebo pour la qualité de vie spécifique aux maladies inflammatoires de l'intestin (MICI) évaluée par le score IBDQ total. Les améliorations se sont maintenues jusqu'à la semaine 48 dans les deux études.

GRAVITI
Dans l'étude de Phase III GRAVITI, la maladie de Crohn active modérée à sévère était définie par un score CDAI ≥ 220 et ≤ 450 et un CD (SES-CD) ≥ 6 (ou ≥ 4 pour les patients présentant une maladie iléale isolée) et un SF quotidien moyen ≥ 4 ou un score AP quotidien moyen ≥ 2.

Dans l'étude GRAVITI, les patients ont été randomisés selon un rapport de 1:1:1 pour recevoir en induction le guselkumab 400 mg sous-cutanée aux semaines 0, 4 et 8, suivi du guselkumab 100 mg en entretien sous-cutané toutes les 8 semaines, ou le guselkumab 400 mg en induction sous-cutanée aux semaines 0, 4 et 8, suivi du guselkumab 200 mg en entretien sous-cutané toutes les 4 semaines, ou un placebo. Tous les patients du groupe placebo qui répondaient aux critères de rattrapage ont reçu l'administration d'induction de guselkumab 400 mg par voie sous-cutanée aux semaines 16, 20 et 24, suivie de guselkumab 100 mg par voie sous-cutanée toutes les 8 semaines.

Au total, 347 patients ont été évalués. L'âge médian des patients était de 36 ans (compris entre 18 et 83 ans) ; 58,5 % étaient des hommes ; et 66 % étaient identifiés comme étant d'origine caucasienne, 21,9 % d'origine asiatique et 2,6 % d'origine noire.

Dans l'étude GRAVITI, 46,4 % des patients n'avaient pas répondu à au moins un traitement biologique, 46,4 % étaient naïfs de traitement biologique et 7,2 % avaient déjà reçu un traitement biologique, mais n'avaient pas échoué à ce traitement. À l'induction, 29,7 % des patients recevaient des corticoïdes oraux et 28,5 % des patients recevaient des immunomodulateurs conventionnels.

Les résultats des co-critères principaux d'évaluation et des critères d'évaluation secondaires majeurs d'efficacité comparés au placebo à la semaine 12 sont présentés dans le Tableau 21.

Tableau 21 : Proportion de patients remplissant les co-critères principaux d'évaluation et critères secondaires majeurs d'efficacité avec le guselkumab comparé au placebo à la semaine 12 dans GRAVITI

	Placebo	Guselkumab 400 mg injection sous-cutanée[a]
Co-critères principaux d'évaluation de l'efficacité		
Rémission clinique[b] à la semaine 12		
Population totale	21 % (N = 117)	56 %[c] (N = 230)
Naïf d'un traitement biologique[d]	25 % (N = 56)	50 % (N = 105)
Antécédent d'échec d'un traitement biologique[e]	17 % (N = 53)	60 % (N = 108)
Réponse endoscopique[f] à la semaine 12		
Population totale	21 % (N = 117)	41 %[c] (N = 230)
Naïf d'un traitement biologique[d]	27 % (N = 56)	49 % (N = 105)
Antécédent d'échec d'un traitement biologique[e]	17 % (N = 53)	33 % (N = 108)
Critères d'évaluation secondaires majeurs de l'efficacité		
Réponse clinique[g] à la semaine 12		
Population totale	33 % (N = 117)	73 %[c] (N = 230)
Naïf d'un traitement biologique[d]	38 % (N = 56)	68 % (N = 105)
Antécédent d'échec d'un traitement biologique[e]	28 % (N = 53)	78 % (N = 108)
Rémission PRO-2[h] à la semaine 12		
Population totale	17 % (N = 117)	49 %[c] (N = 230)
Naïf d'un traitement biologique[d]	18 % (N = 56)	44 % (N = 105)
Antécédent d'échec d'un traitement biologique[e]	17 % (N = 53)	52 % (N = 108)

a Guselkumab 400 mg par voie sous-cutanée à la semaine 0, à la semaine 4 et à la semaine 8
b Rémission clinique : Score CDAI < 150
c $p < 0,001$
d 8 patients supplémentaires dans le groupe placebo et 17 patients dans le groupe guselkumab 400 mg par voie sous-cutanée avaient déjà été exposés à un traitement biologique, mais n'avaient pas échoué à cette thérapie.
e Comprend une réponse inadéquate, une perte de réponse ou une intolérance à un traitement biologique (anti-TNF, védolizumab) pour la maladie de Crohn.
f Réponse endoscopique : amélioration ≥ 50 % du score SES-CD comparé à la référence.
g Réponse clinique : réduction ≥ 100 points du score CDAI comparé à la référence ou score CDAI < 150.
h Rémission PRO-2 : Score AP quotidien moyen inférieur ou égal à 1 et score SF quotidien moyen inférieur ou égal à 3, et absence d'aggravation de l'AP ou du SF comparé à la référence.

Une rémission clinique à la semaine 24 a été obtenue par une proportion significativement plus importante de patients traités par guselkumab 400 mg en induction sous-cutanée, suivi de guselkumab 100 mg par voie sous-cutanée toutes les 8 semaines ou 200 mg par voie sous-cutanée toutes les 4 semaines comparé au placebo (60,9 % et 58,3 % contre 21,4 % respectivement, les deux valeurs de $p < 0,001$). Une rémission clinique à la semaine 48 a été obtenue par 60 % et 66,1 % des patients traités par guselkumab 400 mg en induction sous-cutanée, suivi par guselkumab 100 mg par voie sous-cutanée toutes les 8 semaines ou 200 mg par voie sous-cutanée toutes les 4 semaines, respectivement (les deux valeurs de $p < 0,001$ comparé au placebo).

Une réponse endoscopique à la semaine 48 a été obtenue par 44,3 % et 51,3 % des patients traités par guselkumab 400 mg en induction sous-cutanée, suivi de guselkumab 100 mg par voie sous-cutanée toutes les 8 semaines ou 200 mg par voie sous-cutanée toutes les 4 semaines, respectivement (les deux valeurs de $p < 0,001$ comparé au placebo).

Qualité de vie liée à la santé
Dans l'étude GRAVITI, des améliorations cliniquement significatives ont été observées au niveau de la qualité de vie spécifique aux MICI, évaluée par le score IBDQ total à la semaine 12 et à la semaine 24, comparé au placebo.

Population pédiatrique

L'Agence Européenne des Médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec le guselkumab dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique atteinte de rhumatisme psoriasique, de rectocolite hémorragique et de la maladie de Crohn (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

Psoriasis en plaques pédiatrique
La sécurité et l'efficacité du guselkumab ont été évaluées dans une étude multicentrique, randomisée, contrôlée *versus* placebo et comparateur biologique actif (PROTOSTAR) chez 120 patients pédiatriques âgés de 6 à 17 ans, atteints de psoriasis en plaques modéré à sévère, candidats à une photothérapie ou un traitement systémique et insuffisamment contrôlés par photothérapie et/ou traitements topiques. PROTOSTAR s'est déroulée en deux parties. La partie 1 consistait en une période randomisée de 16 semaines, contrôlée *versus* placebo et par comparateur actif, suivie d'une période non contrôlée d'arrêt et de retraitement ou d'instauration du traitement par guselkumab jusqu'à la semaine 52. La partie 2 consistait en un bras guselkumab en ouvert jusqu'à la semaine 52.

Les patients recrutés présentaient un score IGA ≥ 3 sur une échelle de 5 points évaluant la gravité globale de la maladie, un PASI ≥ 12, une surface corporelle affectée (SCA) minimale de ≥ 10 % et au moins l'un des critères suivants : 1) lésions très épaisses, 2) atteinte cliniquement significative du visage, des organes génitaux ou des mains/pieds, 3) PASI ≥ 20, 4) SCA > 20 %, ou 5) IGA = 4. Les patients présentant un psoriasis en goutte, érythrodermique ou pustuleux ont été exclus.

Dans la partie 1, 92 patients âgés de 6 à 17 ans ont été randomisés pour recevoir une injection sous-cutanée de guselkumab (n = 41) ou de placebo (n = 25) aux semaines 0, 4 et 12, ou un comparateur biologique actif (n = 26) hebdomadairement. Dans la partie 2, 28 patients adolescents supplémentaires âgés de 12 à 17 ans ont été recrutés pour recevoir une injection sous-cutanée de guselkumab aux semaines 0, 4, puis toutes les 8 semaines. Dans le groupe guselkumab, les patients dont le poids corporel était inférieur à 70 kg ont reçu 1,3 mg/kg administré avec le stylo prérempli de 45 mg/0,45 ml, et les patients dont le poids corporel était égal ou supérieur à 70 kg ont reçu 100 mg administrés avec la seringue préremplie.

Les co-critères d'évaluation principaux étaient la proportion de patients ayant obtenu une réponse PASI 75 et la proportion de patients ayant obtenu un score IGA de 0 (« blanchi ») ou 1 (« minimal ») à la semaine 16. Les critères d'évaluation secondaires comprenaient, sans s'y limiter, la proportion de patients ayant obtenu une réponse PASI 90, un score IGA de 0 (« blanchi ») ou une réponse PASI 100 à la semaine 16.

Parmi les 92 patients participant à la partie contrôlée de l'étude, les caractéristiques démographiques initiales étaient globalement comparables entre les groupes de traitement. Dans l'ensemble, plus de 55 % des participants étaient des hommes, 85 % étaient blancs, le poids corporel moyen était d'environ 57,3 kg et l'âge moyen était de 12,9 ans avec 33 % des patients ayant moins de 12 ans.

Les caractéristiques de la maladie à l'inclusion étaient généralement comparables entre les groupes de traitement, avec une SCA à l'inclusion de 20 %, un score PASI médian à l'inclusion d'environ 17 et un score IGA initial sévère pour 20 % (placebo) et 24 % (guselkumab) des patients, et des antécédents de rhumatisme psoriasique pour 3,3% des patients.

Maladie cutanée globale
Le traitement par guselkumab a entraîné des améliorations significatives dans les mesures de l'activité de la maladie par comparaison au placebo à la semaine 16. Les principaux résultats d'efficacité des critères d'évaluation de l'étude sont présentés dans le tableau 22 ci-dessous.

Tableau 22 : Résumé des critères d'évaluation à la semaine 16 dans PROTOSTAR

	Placebo **(N = 25)**	Guselkumab **(N =** 41**)**	**Valeur p**
Scores IGA blanchi (0) ou minime (1), n (%)	4 (16,0 %)	27 (65,9 %)	< 0,001
Scores IGA blanchi (0), n (%)	1 (4,0 %)	16 (39,0 %)	0,004
Répondeurs PASI 75, n (%)	5 (20,0 %)	31 (75,6 %)	< 0,001
Répondeurs PASI 90, n (%)	4 (16,0 %)	23 (56,1 %)	0,003
Répondeurs PASI 100, n (%)	0	14 (34,1 %)	0,002
Variation du CDLQI par rapport à la valeur initiale, moyenne MC (IC à 95 %)[a]	-1,88 (-3,81 ; 0,05)	-7,28 (-8,87 ; -5,68)	< 0,001

CDLQI = Indice de qualité de vie en dermatologie pédiatrique
[a] Moyenne MC = moyenne des moindres carrés

Au-delà de la période de 16 semaines contrôlée *versus* placebo dans la partie 1 de PROTOSTAR, les patients traités par guselkumab ayant atteint un score PASI 90 à la semaine 16 ont arrêté le traitement. Une perte de la réponse PASI 90 a été observée dès 12 semaines après l'arrêt du traitement par guselkumab avec un délai médian de perte de la réponse PASI 90 d'environ 24 semaines. Parmi les patients traités par guselkumab, qui n'ont pas atteint une réponse PASI 90 à la semaine 16, 72,2 % des patients ayant reçu un traitement supplémentaire de 32 semaines par guselkumab ont été répondeurs PASI 75 à la semaine 52, et 61,1 % ont atteint une réponse PASI 90 à la semaine 52.

Parmi les patients randomisés pour recevoir le placebo à la semaine 0 qui n'ont pas atteint une réponse PASI 90 à la semaine 16 et qui ont changé

de groupe pour recevoir du guselkumab, 95,0 % et 65,0 % d'entre eux ont atteint respectivement une réponse PASI 75 et PASI 90 à la semaine 52.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après une administration unique d'une dose de 100 mg par voie sous-cutanée chez des sujets sains, le guselkumab a atteint une concentration sérique maximale (C_{max}) moyenne (± ET) de 8,09 ± 3,68 µg/mL environ 5,5 jours après l'injection. La biodisponibilité absolue du guselkumab après une injection sous-cutanée d'une dose unique de 100 mg a été estimée à environ 49 % chez les sujets sains.

Chez les patients atteints de psoriasis, après administration de 100 mg de guselkumab par voie sous-cutanée aux semaines 0 et 4, puis toutes les 8 semaines, les concentrations sériques de guselkumab ont atteint l'état d'équilibre à la semaine 20. Dans deux études de Phase III chez des patients atteints de psoriasis en plaques, les concentrations sériques résiduelles moyennes (± ET) du guselkumab à l'état d'équilibre ont été de 1,15 ± 0,73 µg/mL et de 1,23 ± 0,84 µg/mL. La pharmacocinétique du guselkumab chez les patients atteints de rhumatisme psoriasique était similaire à celle des patients atteints de psoriasis. Après administration de 100 mg de guselkumab par voie sous-cutanée aux semaines 0 et 4, puis toutes les 8 semaines, la concentration sérique moyenne de guselkumab à l'état d'équilibre était d'environ 1,2 µg/mL. Après administration de 100 mg de guselkumab par voie sous-cutanée toutes les 4 semaines, la concentration sérique moyenne de guselkumab à l'état d'équilibre était d'environ 3,8 µg/mL.

La pharmacocinétique du guselkumab était similaire chez les patients atteints de rectocolite hémorragique et ceux de la maladie de Crohn. Suite au schéma posologique d'induction par voie intraveineuse recommandé avec 200 mg de guselkumab aux semaines 0, 4 et 8, la concentration sérique maximale moyenne du guselkumab à la semaine 8 était de 68,27 µg/mL chez les patients atteints de rectocolite hémorragique, et de 70,5 µg/mL chez des patients atteints de la maladie de Crohn.

Suite au schéma posologique d'induction par voie sous-cutanée à la dose recommandée de 400 mg de guselkumab aux semaines 0, 4 et 8, la concentration sérique maximale moyenne de guselkumab à la semaine 8 a été estimée à 28,8 µg/mL chez les patients atteints de rectocolite hémorragique et à 27,7 µg/mL chez les patients atteints de la maladie de Crohn. L'exposition systémique totale (ASC) après le schéma posologique d'induction recommandé était similaire après une induction sous-cutanée et intraveineuse.

Suite à un traitement d'entretien par administration sous-cutanée de guselkumab 100 mg toutes les 8 semaines ou de guselkumab 200 mg toutes les 4 semaines chez des patients atteints de rectocolite hémorragique, les concentrations sériques minimales moyennes à l'état d'équilibre de guselkumab étaient d'environ 1,4 µg/mL et 10,7 µg/mL, respectivement.

Suite à un traitement d'entretien par administration sous-cutanée de guselkumab 100 mg toutes les 8 semaines ou de guselkumab 200 mg toutes les 4 semaines chez des patients atteints de la maladie de Crohn, les concentrations sériques minimales moyennes à l'état d'équilibre de guselkumab étaient d'environ 1,2 µg/mL et 10,1 µg/mL, respectivement.

Distribution

Le volume de distribution moyen pendant la phase terminale (V_Z) après une administration unique par voie intraveineuse chez le sujet sain est compris entre 7 et 10 L environ, selon les études.

Biotransformation

La voie exacte de métabolisation du guselkumab n'a pas été caractérisée. Le guselkumab étant un AcM IgG humain, il devrait être dégradé en petits peptides et en acides aminés par les voies cataboliques de la même manière que les IgG endogènes.

Élimination

D'après les différentes études, la clairance systémique (Cl) moyenne après une administration unique par voie intraveineuse chez le sujet sain est comprise entre 0,288 et 0,479 L/jour. La demi-vie ($t_{1/2}$) moyenne du guselkumab était d'environ 17 jours chez les sujets sains et d'environ 15 à 18 jours chez les patients atteints de psoriasis en plaques, selon les études, et d'environ 17 jours chez les patients atteints de rectocolite hémorragique ou de la maladie de Crohn.

Les analyses pharmacocinétiques de population ont montré que l'utilisation concomitante d'AINS, d'AZA, de 6-MP, de corticoïdes oraux et de csDMARD tels que le MTX, n'affecte pas la clairance du guselkumab.

Linéarité/non-linéarité

Après injections sous-cutanée uniques de doses comprises entre 10 mg et 300 mg chez des sujets sains ou atteints de psoriasis en plaques, l'exposition systémique au guselkumab (C_{max} et ASC) a augmenté approximativement de façon dose-proportionnelle. Les concentrations sériques de guselkumab étaient approximativement proportionnelles à la dose après administration intraveineuse chez les patients atteints de rectocolite hémorragique ou de la maladie de Crohn.

Population pédiatrique

Les concentrations sériques résiduelles à l'état d'équilibre du guselkumab ont été atteintes à la semaine 20 chez les patients pédiatriques âgés de 6 à 17 ans atteints de psoriasis en plaques modéré à sévère traités par injection sous-cutanée de guselkumab à l'aide du stylo prérempli de 45 mg/0,45 mL ou de la seringue préremplie de 100 mg (voir rubrique 4.2), et se situaient dans l'intervalle de celles observées chez les adultes.

Le schéma posologique recommandé conduit à une exposition sérique au guselkumab similaire chez les patients pédiatriques atteints de psoriasis en plaques et chez les adultes, toutes catégories de poids corporel confondues.

Patients âgés

Aucune étude spécifique n'a été conduite chez les patients âgés. Sur les 1 384 patients atteints de psoriasis en plaques exposés au guselkumab dans les études cliniques de Phase III et inclus dans l'analyse pharmacocinétique de population, 70 patients étaient âgés de 65 ans ou plus, dont 4 patients âgés de 75 ans ou plus. Parmi les 746 patients atteints de rhumatisme psoriasique exposés au guselkumab dans les études cliniques de Phase III, 38 patients au total étaient âgés de 65 ans ou plus, aucun patient n'était âgé de 75 ans ou plus. Sur les 859 patients atteints de rectocolite hémorragique exposés au guselkumab dans les études cliniques de Phase II/III et inclus dans l'analyse de pharmacocinétique de population, 52 patients au total étaient âgés de 65 ans ou plus, et 9 patients étaient âgés de 75 ans ou plus. Sur les 1 009 patients atteints de la maladie de Crohn exposés au guselkumab dans les études cliniques de Phase III et inclus dans l'analyse de pharmacocinétique de la population, 39 patients au total étaient âgés de 65 ans ou plus, et 5 patients étaient âgés de 75 ans ou plus.

Les analyses pharmacocinétiques de population chez des patients atteints de psoriasis en plaques, de rhumatisme psoriasique, de rectocolite hémorragique et de la maladie de Crohn n'ont révélé aucune modification apparente de la Cl/F estimée chez les patients âgés de 65 ans ou plus par rapport aux patients âgés de moins de 65 ans. Ceci suggère qu'aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients âgés.

Patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique

Aucune étude spécifique n'a été réalisée pour déterminer les effets de l'insuffisance rénale ou hépatique sur la pharmacocinétique du guselkumab. On s'attend à ce que l'élimination rénale du guselkumab intact, un AcM IgG, soit faible et d'importance mineure ; de même, l'insuffisance hépatique ne devrait pas influer sur la clairance du guselkumab car les AcM IgG sont principalement éliminés par catabolisme intracellulaire. D'après les analyses de pharmacocinétique de population, la clairance de la créatinine ou la fonction hépatique n'ont pas eu d'impact significatif sur la clairance du guselkumab.

Poids corporel

La clairance et le volume de distribution du guselkumab augmentent avec l'augmentation du poids corporel ; cependant, les données observées dans les essais cliniques indiquent qu'un ajustement de la dose en fonction du poids corporel n'est pas justifié.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de toxicologie en administrations répétées, et de toxicologie de la reproduction et du développement prénatal et postnatal n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Lors des études de toxicologie en administrations répétées chez le singe cynomolgus, le guselkumab administré par voie intraveineuse et sous-cutanée a été bien toléré. Chez le singe, l'administration d'une dose hebdomadaire de 50 mg/kg par voie sous-cutanée a abouti à une valeur d'exposition (ASC) qui était au moins 23 fois supérieure aux expositions cliniques maximales après une dose de 200 mg administrée par voie intraveineuse. Par ailleurs, aucune immunotoxicité ou effet indésirables pharmacologique cardiovasculaire n'a été observé au cours des études de toxicologie en administrations répétées ou lors de l'étude spécifique de pharmacologie de sécurité cardiovasculaire chez le singe cynomolgus.

Aucune altération prénéoplasique n'a été observée lors des évaluations histopathologiques d'animaux traités jusqu'à 24 semaines, ni après la période de récupération de 12 semaines au cours de laquelle la substance active était détectable dans le sérum.

Aucune étude de mutagénicité ou de carcinogénicité n'a été réalisée avec le guselkumab.

Des analyses effectuées 28 jours après la naissance n'ont pas permis de détecter le guselkumab dans le lait maternel des singes cynomolgus.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Histidine
Monochlorhydrate d'histidine monohydraté
Polysorbate 80 (E433)
Saccharose
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

En l’absence d’études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d’autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

2 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Ne pas congeler.
Conserver la seringue préremplie dans l’emballage extérieur, à l’abri de la lumière.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

1 mL de solution dans une seringue préremplie en verre avec un bouchon en caoutchouc bromobutyle, une aiguille fixe et un protège aiguille, assemblés au sein d’un système automatique de protection de l’aiguille.
Tremfya est fourni dans des boîtes contenant une seringue préremplie ou dans des conditionnements multiples contenant 2 seringues préremplies (2 boîtes de 1).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d’élimination et manipulation

Après avoir sorti la seringue préremplie du réfrigérateur, laisser la seringue préremplie à l’intérieur de la boîte et attendre 30 minutes qu’elle ou il atteigne la température ambiante, avant d’injecter Tremfya. La seringue préremplie ne doit pas être agité.

Avant utilisation, il est recommandé d’inspecter visuellement la seringue préremplie. La solution doit être limpide, incolore à jaune pâle, et peut contenir quelques petites particules blanches ou translucides. Tremfya ne doit pas être utilisé si la solution est trouble ou présente un changement de coloration, ou si elle contient de grosses particules.

Chaque boîte est accompagnée d’une notice intitulée « Instructions d’utilisation », décrivant en détail les modalités de préparation et d’administration du médicament avec la seringue préremplie.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgique

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/17/1234/001 1 seringue préremplie
EU/1/17/1234/004 2 seringues préremplies

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 10 novembre 2017
Date du dernier renouvellement : 15 juillet 2022

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

18/12/2025

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments
http://www.ema.europa.eu/