▼Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Tremfya 100 mg solution injectable en stylo prérempli.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Tremfya 100 mg solution injectable en stylo prérempli

Chaque stylo prérempli 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), dirigé contre l'interleukine (IL)-23, produit par des cellules ovariennes de hamster chinois (CHO) par la technologie de l'ADN recombinant.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable
La solution est limpide et incolore à jaune clair.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Psoriasis en plaques

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

Rhumatisme psoriasique

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

4.2 Posologie et mode d'administration

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

Posologie

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

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

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

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

Populations particulières

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

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

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

Mode d'administration
Voie sous-cutanée. 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 peuvent s'injecter Tremfya si le médecin estime cela approprié. Cependant, le médecin doit assurer un suivi médical adéquat des patients. Les patients doivent être informés de la nécessité d'injecter la dose complète de Tremfya conformément aux « Instructions d'utilisation » fournies dans la boîte.
Pour des instructions plus précises concernant la préparation et les précautions particulières de manipulation du médicament, voir la rubrique 6.6 et la notice d'« Instructions d'utilisation ».

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

Les patients traités par Tremfya 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 par Tremfya devra être interrompu jusqu'à guérison de l'infection.

Dépistage de la tuberculose avant traitement
Avant d'initier le traitement par Tremfya, les patients doivent être examinés pour dépister une infection tuberculeuse (TB). Chez les patients recevant Tremfya, 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 d'un traitement par Tremfya.

Hypersensibilité
Des réactions d'hypersensibilité graves, incluant l'anaphylaxie, ont été rapportées depuis la mise sur le marché du produit. 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 Tremfya 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 Tremfya toutes les 4 semaines par comparaison avec les patients traités par Tremfya toutes les 8 semaines ou par placebo (voir rubrique 4,8, tableau 2).

Lors de la prescription de Tremfya 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'ALAT ou de l'ASAT et de suspicion de lésions hépatiques induites par le médicament, Tremfya doit être temporairement interrompu jusqu'à ce que ce diagnostic ait été exclu.

Vaccinations
Avant l'initiation du traitement par Tremfya, 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 à Tremfya. Aucune donnée n'est disponible concernant la réponse aux vaccins vivants ou inactivés.

Le traitement par Tremfya 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.

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

Interactions avec les substrats du CYP450
Dans une étude de phase 1 chez des sujets 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 médicamenteuses 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 de Tremfya en association avec les immunosuppresseurs, notamment les agents biologiques ou la photothérapie n'ont pas été évaluées.

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 n'existe pas de données 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 soit d'interrompre soit de s'abstenir d'initier un traitement avec Tremfya doit être prise en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement par Tremfya 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 l'infection des voies respiratoires supérieures.

Tableau récapitulatif des effets indésirables
Le tableau 1 fournit une liste des effets indésirables observés dans les études cliniques sur le psoriasis et le rhumatisme psoriasique, ainsi que 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).

Tableau 1: Liste des effets indésirables

Classe de système d'organes	Fréquence	Effet indésirable
Infections et infestations	Très fréquent	Infections des voies respiratoires
	Peu fréquent	Infections à Herpes simplex
	Peu fréquent	Dermatophytoses
	Peu fréquent	Gastro-entérite
Investigations	Fréquent	Augmentation des transaminases
	Peu fréquent	Diminution du nombre de neutrophiles
Affections du système immunitaire	Peu fréquent	Hypersensibilité
	Peu fréquent	Anaphylaxie
Affections du système nerveux	Fréquent	Céphalée
Affections gastro-intestinales	Fréquent	Diarrhée
Affections de la peau et du tissus sous-cutané	Peu fréquent	Urticaire
	Peu fréquent	Rash
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Fréquent	Arthralgie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent	Réactions au site d'injection

Description de certains effets indésirables

Augmentation des transaminases

Pendant la période contrôlée *versus* placebo de deux études cliniques de phase III sur le rhumatisme psoriasique, une augmentation des transaminases (alanine aminotransférase [ALAT] et aspartate aminotransférase [ASAT]) a été rapportée plus fréquemment comme événement indésirable dans les groupes traité par Tremfya (8,6 % dans le groupe le recevant toutes les 4 semaines et 8,3 % dans le groupe le recevant toutes les 8 semaines) que dans le groupe placebo (4,6 %).

Sur la base des analyses biologiques, la plupart des augmentations des transaminases 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 Tremfya toutes les 4 semaines que dans le groupe Tremfya toutes les 8 semaines (tableau 2). Sur la période de 1 an, dans la plupart des cas, l'augmentation des transaminases a été transitoire et n'a pas entraîné d'arrêt du traitement.

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	Tremfya 100 mg toutes les 8 semaines N = 373	Tremfya 100 mg toutes les 4 semaines N = 371	Tremfya 100 mg toutes les 8 semaines N = 373	Tremfya 100 mg toutes les 4 semaines N = 371
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] patients randomisés pour recevoir Tremfya à l'inclusion dans l'étude (référence)

Diminution du nombre de neutrophiles
Pendant la période contrôlée *versus* placebo de deux études cliniques de phase III sur le rhumatisme psoriasique, une diminution du nombre de neutrophiles a été rapportée plus fréquemment comme événement indésirable dans le groupe traité par Tremfya (0,9 %) que dans le groupe placebo (0 %). 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 Tremfya (1,1 %) que dans le groupe placebo (0,7 %). Jusqu'à la semaine 156, 4,9 % de tous les patients traités par Tremfya ont rapporté une gastro-entérite. Ces gastro-entérites étaient non graves et n'ont pas conduit à l'arrêt du traitement par Tremfya jusqu'à la semaine 156. 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 Tremfya 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 156, 0,5 % des injections de Tremfya ont été associées à des réactions au point d'injection. Les érythèmes et douleurs au site d'injection étaient les événements les plus fréquemment rapportés parmi les réactions au site d'injection et étaient généralement de sévérité légère à modérée ; aucun de ces effets indésirables n'était grave, et aucun n'a conduit à l'arrêt du traitement par Tremfya.

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 Tremfya que dans le groupe placebo ; 5 patients (1,3 %) dans le groupe Tremfya toutes les 8 semaines, 4 patients (1,1 %) dans le groupe Tremfya toutes les 4 semaines et 1 patient (0,3 %) dans le groupe placebo. Un patient a arrêté Tremfya en raison d'une réaction au site d'injection pendant la période contrôlée *versus* placebo des études cliniques sur le rhumatisme psoriasique. 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.

Immunogénicité
L'immunogénicité de Tremfya a été évaluée à l'aide d'une méthode sensible de dosage immunologique, tolérante au biomédicament.

<u>Psoriasis en plaques</u>
D'après les analyses des études poolées de phase II et de phase III menées auprès de patients atteints de psoriasis, moins de 6 % des patients traités par Tremfya 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 7 % présentaient des anticorps catégorisés comme neutralisants, soit 0,4 % de l'ensemble des patients traités par Tremfya. Dans les analyses poolées de phase III, environ 9 % des patients traités par Tremfya ont développé des anticorps anti-médicament sur une durée de traitement allant jusqu'à 156 semaines. 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.

Rhumatisme psoriasique
D'après les analyses des études poolées de phase III menées auprès de patients atteints de rhumatisme psoriasique, 2 % (n = 15) des patients traités par Tremfya ont développé des anticorps anti-médicament sur une durée de traitement allant jusqu'à 24 semaines. Parmi ces patients, 1 patient a développé des anticorps classés comme neutralisants. Aucun de ces patients n'a développé de réaction au site d'injection. Dans l'ensemble, le faible nombre de patients avec des anticorps anti-médicament limite la possibilité de tirer des conclusions définitives de l'effet de l'immunogénicité sur la pharmacocinétique, l'efficacité ou la sécurité du guselkumab chez les patients atteints de rhumatisme psoriasique.

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 le système national de déclaration.

4.9 Surdosage

Au cours des études cliniques, des doses uniques de guselkumab allant jusqu'à 987 mg (10 mg/kg) ont été administrées par voie intraveineuse chez des volontaires sains, et des doses uniques de guselkumab allant jusqu'à 300 mg ont été administrées par voie sous-cutanée chez des patients atteints de psoriasis en plaques, sans toxicité dose-limitante. En cas de surdosage, 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. L'IL-23, une cytokine régulatrice, agit sur la différentiation, l'expansion et la survie de certaines sous-populations de lymphocytes T (lymphocytes Th17 et Tc17, par exemple) et de certaines sous-populations de cellules de l'immunité innée, qui représentent des sources de cytokines effectrices, comprenant l'IL-17A, l'IL-17F et l'IL-22 impliquées dans l'inflammation. Chez l'Homme, il a été montré que le blocage sélectif de l'IL-23 permet de normaliser la production de ces cytokines.

Les taux d'IL-23 sont élevés dans la peau des patients atteints de psoriasis en plaques. 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 et sur le rhumatisme psoriasique par le blocage de la voie cytokinique de l'IL-23.

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.

Efficacité et sécurité cliniques

Psoriasis en plaques
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.

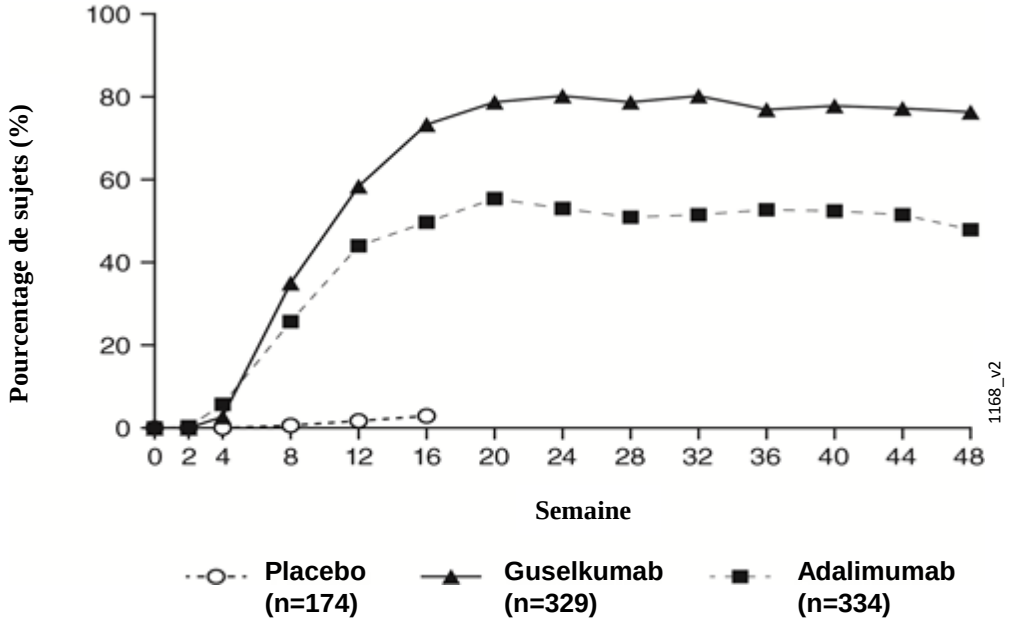
[e] $p < 0,001$ pour la comparaison entre le guselkumab et l'adalimumab.

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

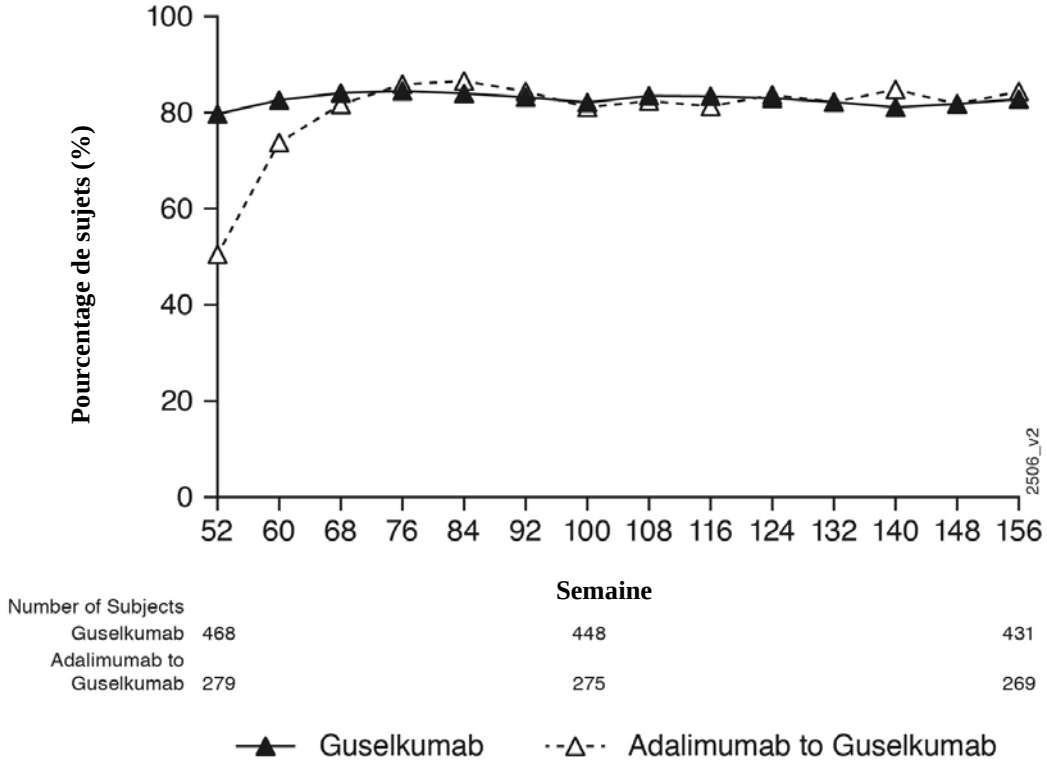
maximale atteinte autour de la semaine 20 (VOYAGE 1 et 2) et se maintenant jusqu'en semaine 48 (VOYAGE 1) (voir Figure 1).

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 156. 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 156 (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 ≤ 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 156 (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, sujets 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, sujets 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, sujets 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 76	Semaine 156
Score DLQI > 1 à l'inclusion, n	445	411	264	251
Sujets avec DLQI 0/1	337 (75,7%)	307 (74,7%)	198 (75,0%)	190 (75,7%)
Score des Symptômes PSSD, sujets avec un score à l'inclusion > 0	347	319	227	214
score des symptômes = 0, n (%)	136 (39,2%)	129 (40,4%)	99 (43,6%)	96 (44,9%)
Score des signes PSSD, sujets avec un score à l'inclusion > 0	347	319	228	215
Score des signes = 0, n (%)	102 (29,4%)	93 (29,2%)	71 (31,1%)	69 (32,1%)

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 156 dans la phase de traitement en ouvert chez les patients randomisés à la semaine 28 pour maintenir le traitement.

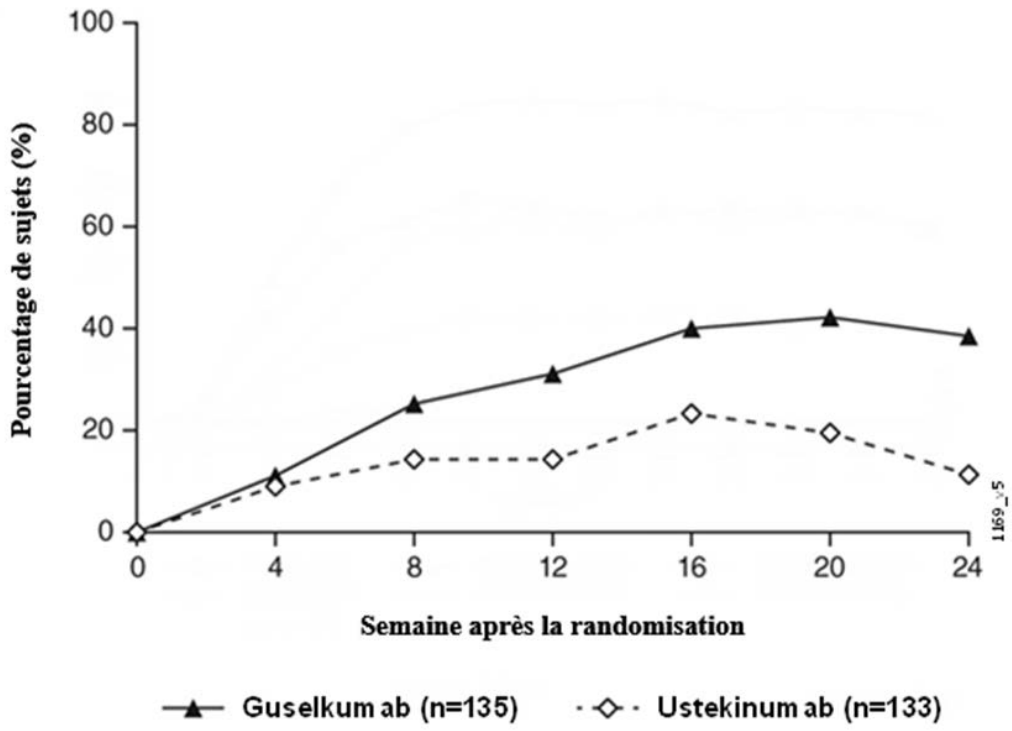
NAVIGATE

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 sujets 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 %)

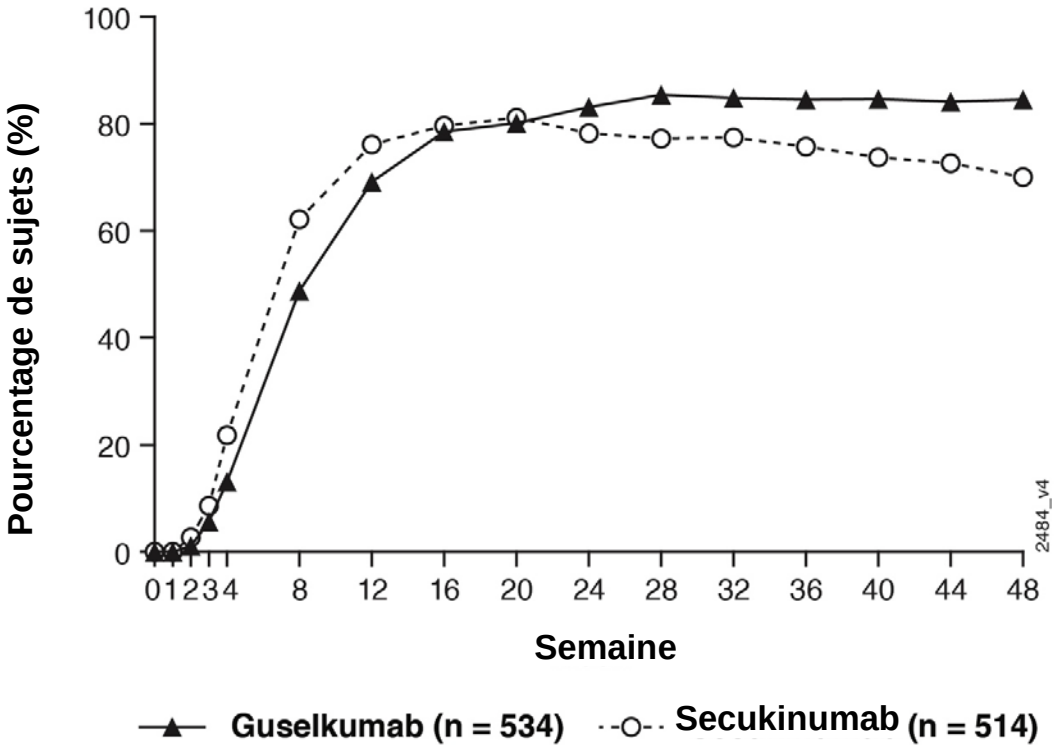
[a] p < 0,001 pour la supériorité

[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. 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)	100 mg toutes les 8 semaines (N = 127)	100 mg toutes les 4 semaines (N = 128)	Placebo (N=246)	100 mg toutes les 8 semaines (N=248)	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)
Changement DAS (CRP) par rapport à la référence						
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						
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

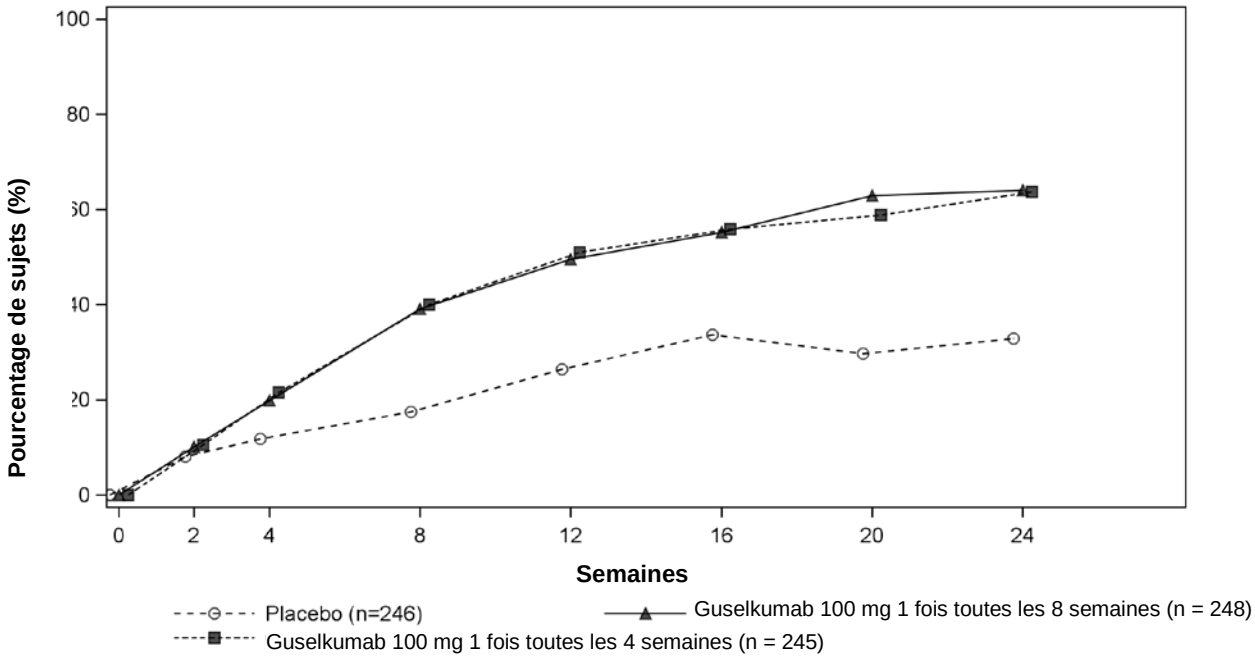
[g] non formellement testé dans la procédure hiérarchique de test, p nominal < 0,001 (critère d'évaluation secondaire majeur)

[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

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



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 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 sujets avec résolution de dactylites était supérieure 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 sujets avec résolution des enthésites était supérieure 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 %).

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.

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 9). 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 sujets ayant une valeur élevée de la protéine C réactive et un nombre élevé d'articulations avec érosion à l'inclusion.

Tableau 9: 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, 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 10).

Tableau 10: Changement par rapport à l'inclusion du score vdH-S total modifié à la Semaine 52 dans l'étude DISCOVER 2

	N	Changement moyen[a] (ET[b]) par rapport à l'inclusion du score vdH-S total modifié à la 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)

[a] sur la base des données observées à la Semaine 52

[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-ID (*Health Assessment Questionnaire-Disability Index*) à la Semaine 24.

Une amélioration, par rapport à l'inclusion, significativement plus importante du score SF-36 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.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Tremfya dans le psoriasis en plaques et le rhumatisme psoriasique dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

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.

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 sujets atteints de rhumatisme psoriasique était similaire à celle des sujets atteints de psoriasis. Après administration de 100 mg de Tremfya 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 Tremfya 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 biodisponibilité absolue du guselkumab après injection sous-cutanée d'une dose unique de 100 mg a été estimée à environ 49 % chez les sujets sains.

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.

Les analyses pharmacocinétiques de population ont montré que l'utilisation concomitante d'AINS, de corticoïdes oraux et de csDMARD tels que le méthotrexate, 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.

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.

Les analyses pharmacocinétiques de population chez des patients avec psoriasis en plaques et rhumatisme psoriasique, 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.

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 exposition (ASC) et une C_{max} au moins 49 fois et plus de 200 fois supérieures, respectivement, à celles obtenues au cours de l'étude clinique de pharmacocinétique chez l'homme. 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 le médicament 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
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 le stylo prérempli dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur
Tremfya 100 mg solution injectable en stylo prérempli
1 ml de solution dans une seringue préremplie en verre assemblée dans un stylo prérempli avec un système automatique de protection de l'aiguille.
Tremfya est disponible dans une boîte contenant un stylo prérempli ou dans un étui contenant 2 stylos préremplis (2 boîtes de 1).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Après avoir sorti le stylo prérempli du réfrigérateur, laisser le stylo prérempli à l'intérieur de la boîte et attendre 30 minutes qu'il atteigne la température ambiante, avant d'injecter Tremfya. Le stylo prérempli ne doit pas être agité.

Avant utilisation, il est recommandé d'inspecter visuellement le stylo prérempli. 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 de Tremfya est accompagnée d'une notice intitulée « Instructions d'utilisation », décrivant en détail les modalités de préparation et d'administration du médicament avec le stylo prérempli.

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

6.7 Conditions de prescription et de délivrance
Liste 1 (Tableau A).

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ
Maphar sous licence Janssen. Sur la base RCP EMA du 20/11/2020. Version 2022/12 V01.
Pour toute information complémentaire, s'adresser aux laboratoires Maphar Boulevard ALKIMIA N°6 – Quartier Industriel, Sidi Bernoussi, Casablanca, Maroc Tél : 05 22 34 79 02. Fax : 05 22 34 79 84.