

PROGRAMME COMMUN D'ÉVALUATION DES MÉDICAMENTS DE L'ACMTS

Sommaire du rapport d'examen clinique

Guselkumab (Tremfya)

(Janssen)

Indication : le traitement du psoriasis en plaques modéré à grave chez l'adulte qui est candidat à un traitement systémique ou à la photothérapie.

Gamme de services :	Programme commun d'évaluation des médicaments
Version :	Finale
Date de publication :	Mars 2018
Longueur du rapport :	12 pages

Avis de non-responsabilité : L'information contenue dans le présent document se veut utile aux décideurs, aux professionnels de la santé et aux dirigeants de systèmes de santé ainsi qu'aux responsables des orientations politiques du secteur de la santé au Canada; elle est destinée à éclairer leur prise de décisions et, par là, à améliorer la qualité des services de santé. Le document, auquel des patients et d'autres personnes peuvent avoir accès, est diffusé à titre d'information exclusivement, et rien n'est dit ou garanti quant à son adéquation à une finalité déterminée. L'information que renferme le document ne saurait tenir lieu de l'avis ou de l'opinion en bonne et due forme d'un médecin, du discernement ou du jugement du clinicien dans la prise en charge du patient en particulier ni d'un autre jugement professionnel qui intervient dans la prise de décisions. L'ACMTS — l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé — n'appuie, ne promeut ou n'encourage aucune information ou thérapie, aucun médicament, traitement, produit, processus ou service.

Bien que l'ACMTS ait tout mis en œuvre pour veiller à l'exactitude, à l'exhaustivité et à l'actualité de l'information présentée dans le document à la date de sa publication, elle n'offre aucune garantie à cet égard. Elle n'offre aucune garantie non plus quant à la qualité, à l'actualité, au bienfondé, à l'exactitude ou à la vraisemblance des énoncés, des renseignements ou des conclusions paraissant dans le matériel d'un tiers utilisé dans la rédaction du présent document. Les points de vue et les opinions de tiers figurant dans le présent document ne représentent pas forcément ceux de l'ACMTS.

L'ACMTS ne saurait être tenue responsable des erreurs ou des omissions, des blessures, des pertes, des dommages ou des préjudices découlant de l'usage ou du mésusage de l'information, des déclarations, des énoncés ou des conclusions contenus ou sous-entendus dans le présent document ni dans les sources d'information de référence.

Il peut y avoir des liens à des sites Web de tiers dans le présent document. L'ACMTS n'exerce aucun contrôle sur le contenu de ces sites. Ce sont les modalités et les conditions énoncées sur ces sites qui en régissent l'utilisation. L'ACMTS n'offre aucune garantie quant à l'information contenue dans ces sites et elle n'est pas responsable des blessures, des pertes ou des dommages découlant de l'utilisation de sites de tiers. Elle ne saurait être tenue responsable non plus des pratiques de collecte, d'utilisation et de divulgation de renseignements personnels des sites de tiers.

Dans les limites et sous les conditions précisées ci-dessus, les points de vue exprimés ici sont ceux de l'ACMTS et ils ne représentent pas forcément ceux du gouvernement du Canada, des provinces ou des territoires.

Le présent document, dans son contenu et son utilisation prévue, s'inscrit dans le contexte du système de santé canadien. C'est à ses risques que l'utilisateur de ce document l'appliquera ailleurs qu'au Canada.

Le présent avertissement et tout litige ou question de quelque nature que ce soit ayant trait au contenu ou à l'usage ou au mésusage qui est fait du présent document sont régis et interprétés conformément aux lois de la province de l'Ontario et aux lois du Canada applicables, et toute procédure sera du ressort exclusif d'une cour de la province de l'Ontario au Canada.

L'ACMTS et ses concédants de licence sont les détenteurs du droit d'auteur et des autres droits de propriété intellectuelle relatifs au présent document. Ces droits sont protégés en vertu de la *Loi sur le droit d'auteur* du Canada et d'autres lois en vigueur au pays et d'accords internationaux. La reproduction du présent document à des fins non commerciales est autorisée pourvu qu'il ne soit pas modifié et que l'ACMTS et ses concédants de licence soient dûment mentionnés.

Caviardage : À la demande du fabricant, l'ACMTS procède au caviardage de l'information confidentielle contenue dans le présent document conformément aux *Common Drug Review Confidentiality Guidelines*.

L'ACMTS : L'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) est un organisme indépendant sans but lucratif qui a pour mandat d'offrir des preuves objectives aux décideurs du secteur de la santé au Canada afin d'éclairer la prise de décisions sur l'utilisation optimale des médicaments, des dispositifs médicaux, des tests diagnostiques et des interventions chirurgicales ou médicales dans le système de santé canadien.

Financement : L'ACMTS bénéficie d'un soutien financier des gouvernements fédéral, provinciaux et territoriaux, à l'exception de celui du Québec.

Médicament	Guselkumab (Tremfya)
Indication	Le traitement du psoriasis en plaques modéré à grave chez l'adulte qui est candidat à un traitement systémique ou à la photothérapie.
Demande de remboursement	Le traitement du psoriasis en plaques modéré à grave chez l'adulte
Forme pharmaceutique	Solution injectable à 100 mg/ml dans des seringues préremplies
Date de l'avis de conformité	Le 10 novembre 2017
Fabricant	Janssen

Sommaire

Introduction

Le psoriasis est une dermatite chronique courante, à médiation immunitaire, qui se manifeste par des symptômes notables, dont la douleur cutanée, le prurit et des effets psychosociaux, qui ont d'énormes répercussions sur la qualité de vie du patient^{1,2}. Le psoriasis en plaques, la forme la plus fréquente de psoriasis, se caractérise par des plaques érythémateuses bien circonscrites recouvertes d'épaisses squames argentées qui recouvrent la surface des extenseurs, le tronc et le cuir chevelu^{2,3}. Le psoriasis en plaques modéré ou grave se définit par l'étendue des lésions, soit plus de 10 % de la surface corporelle¹. La maladie s'accompagne d'un risque accru de comorbidité grave, notamment d'accident vasculaire cérébral (AVC), de maladie cardiométabolique, de syndrome métabolique, de stéatose hépatique, d'obésité, de troubles de l'humeur et de tumeurs malignes, et de mortalité³. Près d'un million de Canadiens sont atteints de psoriasis⁴, le psoriasis en plaques pour 85 % à 90 % d'entre eux³.

Il est désormais établi que le dérèglement du système immunitaire joue un rôle important dans la pathogénie du psoriasis¹⁻³. La recherche montre que le psoriasis est une maladie à médiation par les cellules T, principalement des cellules T pathogènes qui produisent de grandes quantités d'interleukine (IL) 17 en réaction à l'IL-23³. Cette découverte a stimulé la mise au point de traitements ciblés par anticorps monoclonaux dirigés contre des cytokines précises (IL-12, IL-17, IL-23), les principaux vecteurs de la maladie². Le guselkumab est un anticorps monoclonal de type immunoglobuline G1 lambda (IgG1λ) entièrement humain qui se lie de manière sélective avec une très grande spécificité et affinité à la sous-unité p19 de la protéine IL-23 bloquant ainsi la voie métabolique de la cytokine IL-23⁵. Le guselkumab (Tremfya) est indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à grave chez l'adulte qui est candidat à un traitement systémique ou à la photothérapie⁶. La posologie recommandée est de 100 mg en injection sous-cutanée les semaines 0 et 4, puis d'une dose d'entretien toutes les 8 semaines⁵.

Indication à l'étude

Le traitement du psoriasis en plaques modéré à grave chez l'adulte qui est candidat à un traitement systémique ou à la photothérapie.

Critère de remboursement demandé par le promoteur

Conformément à l'indication

La présente revue systématique a pour objectif d'évaluer les effets bénéfiques et les effets néfastes du guselkumab à raison de 100 mg en injection sous-cutanée dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à grave chez l'adulte qui est candidat à un traitement systémique ou à la photothérapie.

Résultats et interprétation

Études retenues

La revue systématique couvre trois essais cliniques comparatifs randomisés (ECR) de phase III, à double insu, publiés et parrainés par le fabricant : VOYAGE 1 (N = 837)^{7,8}, VOYAGE 2 (N = 992)^{9,10} et NAVIGATE (N = 268 patients répartis de manière aléatoire)¹¹⁻¹³. Les études VOYAGE 1 et VOYAGE 2 sont des essais cliniques multicentriques comparatifs avec placebo et traitement de référence (adalimumab), à groupes parallèles, dont la répartition aléatoire est stratifiée selon l'établissement de recherche. Les deux essais sont identiques quant aux 24 premières semaines, qui comprennent une période de 16 semaines comparative avec placebo, après quoi les patients ayant pris un placebo passent au guselkumab. Dans l'essai clinique VOYAGE 1, le traitement par le guselkumab ou l'adalimumab se poursuit pendant 48 semaines. Dans l'étude VOYAGE 2, un sous-groupe de patients traités par le guselkumab qui manifestent une réponse PASI 90 la semaine 28 sont à nouveau répartis de manière aléatoire dans le groupe du traitement d'entretien par le guselkumab et dans le groupe du placebo (sevrage/retraitement). Les essais cliniques VOYAGE 1 et VOYAGE 2 évaluent la supériorité du guselkumab sur le placebo la semaine 16, principal critère d'évaluation, et la non-infériorité et la supériorité du guselkumab par rapport à l'adalimumab la semaine 16, critère d'évaluation secondaire. L'étude NAVIGATE adopte un schéma d'enrichissement en vertu duquel tous les patients participent à une phase de traitement de rodage en mode ouvert par l'ustékinumab. Les patients qui ne répondent pas suffisamment sont répartis de manière aléatoire dans le groupe du guselkumab et dans le groupe de la poursuite du traitement par l'ustékinumab. La répartition aléatoire est stratifiée en fonction du poids au moment de référence (≤ 100 kg ou > 100 kg). Le fabricant a présenté également une comparaison de traitements indirecte (CTI) opposant le guselkumab aux médicaments offerts dans le traitement du psoriasis en plaques; cette CTI est évaluée d'un œil critique à l'annexe 7.

Les participants des trois essais cliniques sont des personnes atteintes de psoriasis en plaques modéré à grave, qui s'entend d'un diagnostic établi de psoriasis en plaques chronique remontant à six mois ou plus, d'un score Psoriasis Area and Severity Index (PASI) égal ou supérieur à 12, d'un score Investigator Global Assessment (IGA) égal ou supérieur à 3 et d'une étendue des lésions correspondant à 10 % ou plus de la surface corporelle; ces patients devaient être des candidats à un traitement systémique ou à la photothérapie. La durée moyenne du psoriasis chez les participants va de 15 à 18 ans, et de 15 % à 20 % des patients sont également atteints d'arthrite psoriasique. De 19 % à 23 %

des participants des trois essais cliniques ont fait usage de médicaments biologiques. Les essais cliniques VOYAGE ont les deux mêmes principaux critères d'évaluation, soit la proportion de patients dont le score IGA est de 0 (pas de signes de la maladie) ou de 1 (manifestations minimales) et la proportion de patients manifestant une réponse PASI 90 (réduction de 90 % du score PASI initial) la semaine 16 durant la période d'induction ou comparative avec placebo. Dans l'essai clinique NAVIGATE, le principal critère d'évaluation est le nombre de consultations où les patients ont un score IGA de 0 ou de 1 et une amélioration ≥ 2 degrés par rapport à la semaine 16 dans la période allant de la semaine 28 à la semaine 40. Divers paramètres secondaires relatifs à la réponse IGA ou PASI sont évalués aussi dans les essais cliniques, qui analysent les principaux paramètres d'intérêt secondaire conformément à une séquence hiérarchique prédéterminée afin de réduire au minimum le risque d'erreur de type 1.

Les principales limites des essais cliniques retenus tiennent à la seule comparaison directe entre le guselkumab et un traitement de référence (adalimumab) et aux comparaisons indirectes avec d'autres inhibiteurs de l'IL (p. ex., sécukinumab, ixékizumab ou directement avec l'ustékinumab), à la taille des effectifs et à la brièveté des essais cliniques, qui rendent impossible l'évaluation de l'efficacité et de l'innocuité à long terme ou la détection d'événements indésirables (EI) rares ou latents, à la différence entre les taux d'abandon dans les groupes de traitement, à la procédure de répartition aléatoire, car la taille des échantillons diminue après la nouvelle répartition aléatoire des patients qui manifestent une réponse PASI 90 dans l'étude VOYAGE 2 ou dans les sous-groupes qui font l'objet d'analyses et à l'absence d'ajustement pour tenir compte de la multiplicité des critères d'évaluation secondaires jugés non importants. L'essai clinique NAVIGATE ne saurait être considéré comme un essai comparant directement le guselkumab à l'ustékinumab, mais plutôt comme un essai évaluant le passage d'un médicament à l'autre. De plus, la portée de cet essai clinique est limitée par un biais favorable au guselkumab puisqu'il compare celui-ci à l'ustékinumab chez des patients qui manifestement ne répondent pas bien à ce dernier.

Efficacité

Les principaux critères d'évaluation de l'efficacité précisés dans le protocole de la revue systématique sont la qualité de vie liée à la santé (QVLS) et la réponse PASI; les autres paramètres de l'efficacité examinés sont la réponse selon l'IGA ou l'évaluation globale par le patient (maladie globale et régionale) et la réponse selon l'indice Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI). Les trois essais cliniques évaluent la QVLS en fonction du questionnaire adapté à la maladie Dermatology Life Quality Index (DLQI) et, pour l'essai VOYAGE 2, du questionnaire générique sur les résultats cliniques Study Short Form (36) Health Survey (SF-36). Dans les essais cliniques VOYAGE 1 et VOYAGE 2, les patients traités par le guselkumab bénéficient d'une réduction statistiquement plus grande ($P < 0,001$) de l'indice DLQI (qui va de 0 à 30, plus il est élevé, plus l'effet sur la qualité de vie est grand) que les patients du groupe du placebo dans la période allant du début de l'étude à la semaine 16. L'ampleur moyenne de la réduction (écart type [ÉT]) avec le guselkumab est respectivement de $-11,2$ (7,2) et de $-11,3$ (6,8), alors qu'avec le placebo, elle est respectivement de $-0,6$ (6,4) et de $-2,6$ (6,9) ($P < 0,001$ avec ajustement pour tenir compte de la multiplicité des analyses). Avec l'adalimumab, la réduction de l'indice DLQI dans cette même période ($-9,3$ [7,8] et $-9,7$ [6,8]) est elle aussi plus grande que dans le groupe du placebo; cependant, il n'y a pas d'ajustement dans l'analyse pour tenir compte de la multiplicité. La variation de l'indice DLQI au cours du traitement par le guselkumab est considérée comme étant pertinente dans la pratique clinique, car la différence minimale d'importance clinique chez les patients atteints de psoriasis va de 2,2 à 6,9 (voir l'annexe 5).

D'autres comparaisons sont établies en fonction de l'indice DLQI à divers moments d'évaluation ou de degrés de réponse; toutefois, ces paramètres d'intérêt secondaire ne sont pas analysés conformément à la séquence d'analyse statistique prédéterminée pour contrôler l'erreur de type 1.

Dans l'essai clinique NAVIGATE, la variation moyenne (ÉT) de l'indice DLQI global dans la période allant du moment de référence à la semaine 28 est indiquée, mais il n'y a pas de comparaison statistique entre le guselkumab (-11,6 [6,9]) et l'ustékinumab (-7,3 [6,9]). De même, on rapporte la mesure d'autres paramètres d'intérêt secondaire ayant trait à l'indice DLQI, mais il n'y a pas d'ajustement pour tenir compte de la multiplicité des analyses dans cet essai clinique.

L'essai clinique VOYAGE 2 est le seul à mesurer la qualité de vie à l'aide du questionnaire générique SF-36, mais son analyse n'est pas prévue dans la séquence d'analyse statistique déterminée au préalable. Bien que la variation du score au volet sommaire de l'état physique et au volet sommaire de l'état mental (qui va de 0 à 100, plus le score est haut, meilleurs sont la capacité fonctionnelle et l'état de santé) dans les 16 premières semaines comparativement au placebo soit mentionnée, l'analyse n'est pas ajustée pour tenir compte de la multiplicité. La différence minimale d'importance clinique pour ce qui est du score du volet physique et du score du volet mental du SF-36 est en général respectivement de 2 et de 3 points (voir l'annexe 5).

Dans les études VOYAGE 1 et VOYAGE 2, l'un des deux principaux critères d'évaluation est la proportion de patients manifestant une réponse PASI 90 la semaine 16, ce qui est considéré comme une amélioration importante sur le plan clinique comme le confirme le clinicien expert consulté pour les besoins de la revue systématique. La proportion de patients manifestant une réponse PASI 90 la semaine 16 est statistiquement plus grande avec le guselkumab qu'avec le placebo dans les essais cliniques VOYAGE 1 et VOYAGE 2 (respectivement 73,3 % et 70,0 % avec le guselkumab et respectivement 2,9 % et 2,4 % avec le placebo); $P < 0,001$ pour les deux. Dans les deux essais, la proportion de patients traités par l'adalimumab manifestant une réponse PASI 90 est respectivement de 49,7 % et de 46,8 %. La séquence d'analyse statistique déterminée au préalable prévoit des comparaisons entre le guselkumab et l'adalimumab quant à la proportion de patients manifestant une réponse PASI 90 les semaines 16 et 24 (études VOYAGE 1 et VOYAGE 2) et la semaine 48 (VOYAGE 1 seulement). La proportion de patients présentant une réponse PASI 90 la semaine 24 est statistiquement plus grande dans le groupe du guselkumab (respectivement 80,2 % et 75,2 %) que dans le groupe de l'adalimumab (53,0 % et 54,8 %) dans les essais cliniques VOYAGE 1 et VOYAGE 2 ($P < 0,001$ pour les deux). Dans l'essai clinique VOYAGE 1, la proportion de patients manifestant une réponse PASI 90 la semaine 48 est statistiquement plus grande dans le groupe du guselkumab (76,3 %) que dans le groupe de l'adalimumab (47,9 %) ($P < 0,001$). Des analyses comparatives des réponses PASI 75 et PASI 100 avec le guselkumab et l'adalimumab les semaines 24 et 48 (essai clinique VOYAGE 1 seulement) sont effectuées, mais ces comparaisons ne sont pas ajustées pour tenir compte de la multiplicité des analyses.

L'autre principal critère d'évaluation dans les essais cliniques VOYAGE 1 et VOYAGE 2 est la proportion de patients dont le score IGA la semaine 16 est de 0 ou de 1 (pas de signes de la maladie ou manifestations minimales). Dans les deux essais cliniques, cette proportion est statistiquement plus grande dans le groupe du guselkumab (respectivement 85,1 % et 84,1 %) et dans le groupe de l'adalimumab (respectivement 65,9 % et 67,7 %) que dans le

groupe du placebo (respectivement 6,9 % et 8,5 %) ($P < 0,001$ pour les deux). La différence entre le guselkumab et l'adalimumab quant à la proportion de patients dont le score IGA est de 0 la semaine 24 ou la semaine 48 (essai clinique VOYAGE 1 seulement) ou dont le score IGA est de 0 ou de 1 la semaine 24 ou la semaine 48 (essai clinique VOYAGE 1 seulement) a été analysée conformément à la séquence déterminée et pour tous les résultats, le guselkumab est statistiquement supérieur à l'adalimumab ($P < 0,001$). Le clinicien expert consulté pour les besoins de la revue systématique confirme qu'un score IGA de 0 ou de 1 représente une amélioration importante, compte tenu du fait que, pour être admissibles à l'étude, les patients devaient avoir un score IGA égal ou supérieur à 3.

Les essais cliniques VOYAGE 1 et VOYAGE 2 évaluent la non-infériorité et la supériorité du guselkumab par rapport à l'adalimumab en fonction de la proportion de patients manifestant une réponse PASI 90 ou PASI 75 la semaine 16 selon la séquence d'analyse statistique établie. Pour les deux résultats, la marge de non-infériorité est de -10 % (à savoir, la borne inférieure de l'intervalle de confiance [IC] à 95 % de la différence entre les traitements est égale ou supérieure à -10 % pour le guselkumab comparativement à l'adalimumab) pour établir la non-infériorité. Les deux essais cliniques démontrent d'abord la non-infériorité du guselkumab par rapport à l'adalimumab et, dans une analyse subséquente, la supériorité statistique du guselkumab sur l'adalimumab sous l'angle de ces deux résultats. La non-infériorité et la supériorité du guselkumab par rapport à l'adalimumab quant à la proportion de patients dont le score IGA est de 0 ou de 1 la semaine 16 sont également étudiées en vertu de la séquence d'analyse statistique déterminée. D'après la même marge de non-infériorité de -10 %, le guselkumab se révèle non inférieur et supérieur à l'adalimumab sous cet angle également.

Dans l'essai clinique VOYAGE 2, la séquence d'analyse statistique déterminée comprend l'analyse d'un critère d'évaluation secondaire, soit la perte de la réponse PASI 90 chez les patients qui ont manifesté cette réponse la semaine 28 dans le groupe du traitement d'entretien par le guselkumab et dans le groupe de sevrage/retraitement. Il semble que la réponse PASI 90 dure plus longtemps dans le groupe du traitement d'entretien par le guselkumab que dans le groupe de sevrage/retraitement. Le délai médian de perte de réponse dans ce dernier groupe est de 15,2 semaines. [REDACTED] et [REDACTED] la proportion de patients chez qui la réponse PASI 90 se maintient est de 35,4 % la semaine 48. Dans le groupe du traitement d'entretien par le guselkumab, 88,6 % des patients maintiennent une réponse PASI 90 jusqu'à la semaine 48 et [REDACTED]. [REDACTED].

L'essai clinique NAVIGATE évalue le médicament en fonction d'un critère secondaire important, soit le nombre de consultations où les patients qui ne répondent pas suffisamment à l'ustékinumab (score IGA ≥ 2 la semaine 16) et qui sont répartis de manière aléatoire dans les traitements subséquents manifestent une réponse PASI 90 de la semaine 28 à la semaine 40. Le nombre moyen (ÉT) de consultations est de 2,2 (1,7) pour les patients répartis de manière aléatoire dans le groupe du guselkumab et de 1,1 (1,5) pour les patients qui poursuivent le traitement par l'ustékinumab, différence statistiquement significative ($P < 0,001$ avec ajustement pour tenir compte de la multiplicité des analyses).

Le principal critère d'évaluation dans l'essai clinique NAVIGATE est le nombre de consultations où les patients qui ne répondent pas suffisamment à l'ustékinumab (score IGA

égal ou supérieur à 2) et qui sont répartis de manière aléatoire dans les traitements subséquents ont un score IGA de 0 ou de 1 et bénéficient d'une amélioration minimale de 2 degrés (par rapport à la semaine 16) de la semaine 28 à la semaine 40. Le nombre moyen (ÉT) de consultations est de 1,5 (1,6) pour le guselkumab et de 0,7 (1,3) pour l'ustékinumab et la différence entre les groupes est statistiquement significative ($P < 0,001$).

Les trois essais cliniques ont prévu des analyses par sous-groupes des éléments des deux principaux critères d'évaluation (soit, le score IGA de 0 ou de 1 et la réponse PASI 90 la semaine 16), notamment dans les sous-groupes d'intérêt mentionnés dans le protocole de la revue systématique (c.-à-d., score PASI initial, antécédents de traitement par un médicament biologique et poids). En général, les résultats de ces analyses par sous-groupes sont du même ordre que ceux de l'analyse principale, quoique des divergences émergent dans certains sous-groupes de très petite taille où les IC sont imprécis. Une analyse globale des essais cliniques VOYAGE 1 et VOYAGE 2 où l'efficacité du guselkumab est mesurée par l'obtention d'un score IGA de 0 ou de 1 ou d'un score de 0 dans des sous-groupes formés en fonction des caractéristiques démographiques, des caractéristiques de la maladie au moment de référence (début de l'étude) et des antécédents de traitement du psoriasis constate un haut degré de concordance dans la comparaison entre le guselkumab et le placebo à la semaine 16 et entre le guselkumab et l'adalimumab à la semaine 24 dans les sous-groupes¹⁴.

Les essais cliniques VOYAGE 1 et VOYAGE 2 examinent divers paramètres de la maladie régionale, notamment Scalp-Specific Investigator Global Assessment (ss-IGA), Fingernail Physician Global Assessment (f-PGA), Physician Global Assessment of Hands and/or Feet (hf-PGA) et le score NAPSI, mais seul le score ss-IGA fait partie de la séquence d'analyse statistique prédéterminée. En général, les résultats de l'évaluation des paramètres de la maladie régionale corroborent ceux ayant trait à la maladie d'un point de vue global et aux critères principaux de ces essais cliniques. La proportion de patients dont le score ss-IGA est de 0 (absence de maladie) ou de 1 (très légers signes de maladie) et qui bénéficient d'une amélioration minimale de 2 degrés la semaine 16 par rapport au début de l'étude est statistiquement plus grande avec le guselkumab (respectivement 83,4 % et 80,6 %) qu'avec le placebo (respectivement 14,5 % et 10,9 %) ($P < 0,001$ avec ajustement pour tenir compte de la multiplicité des analyses). Les résultats des analyses des autres paramètres de la maladie régionale semblent favorables au guselkumab dans la comparaison avec le placebo; cependant, ces comparaisons n'ont pas fait l'objet d'un ajustement pour tenir compte de la multiplicité des analyses.

Effets néfastes

En général, le guselkumab semble bien toléré d'après les données sur les effets néfastes provenant des trois essais cliniques retenus, bien que ceux-ci ne soient pas aptes, en raison de leur taille et de leur durée, à détecter des EI rares ou latents. Dans les essais cliniques VOYAGE, environ 50 % des patients, tous groupes de traitement confondus, subissent des EI durant la période d'induction de 16 semaines. De même, la fréquence des EI est semblable dans les groupes du guselkumab et de l'adalimumab jusqu'à la semaine 48 (VOYAGE 1) ou la semaine 28 (VOYAGE 2). Les EI les plus fréquents avec le guselkumab dans tous les essais et toutes les périodes de traitement sont la rhinopharyngite, l'infection des voies respiratoires supérieures et la céphalée. Dans l'essai clinique NAVIGATE, la proportion de patients subissant des EI de la semaine 16 à la semaine 60 est plus grande avec le guselkumab (64,4 %) qu'avec l'ustékinumab (55,6 %); cependant, la comparaison est difficile parce que des patients répartis de manière aléatoire dans le groupe de

l'ustékinumab ont reçu ce médicament de la semaine 0 à la semaine 16 et aussi de la semaine 16 à la semaine 60, de sorte qu'il se peut qu'ils aient acquis une tolérance au médicament ou que des EI aient disparu, comparativement aux patients qui ont amorcé le traitement par le guselkumab la semaine 16. Les EI graves (EIG) et les abandons pour cause d'EI (ACEI) sont peu fréquents aussi dans les trois essais cliniques toutes périodes de traitement et tous groupes de traitement confondus. Le traitement par guselkumab ne semble pas associé à une mortalité accrue; trois décès surviennent dans les trois essais (un dans l'essai VOYAGE 1, deux dans l'essai NAVIGATE, aucun dans l'essai VOYAGE 2). Les effets néfastes notables précisés dans le protocole de la revue systématique sont les infections, les réactions au point d'injection, les réactions d'hypersensibilité graves, les événements cardiovasculaires importants et les tumeurs malignes. Dans les trois essais cliniques, ils sont rares, se produisant chez moins de 1 % des patients. Les réactions au point d'injection dans les essais cliniques VOYAGE 1 et VOYAGE 2 sont la seule exception à cela. La proportion de patients qui en subissent dans le groupe de l'adalimumab (7,5 % et 6,9 %) est plus du double de celle dans le groupe du guselkumab (2,4 % et 2,6 %), ce qui pourrait s'expliquer par le fait que les injections sont plus fréquentes avec l'adalimumab en vertu de son schéma posologique.

Place du médicament dans le traitement¹

Le clinicien expert participant à la revue systématique précise que les médicaments offerts actuellement dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à grave (inhibiteurs du facteur de nécrose tumorale [TNF] alpha, inhibiteur de l'IL-12/23 [ustékinumab] et inhibiteurs de l'IL-17A) ont chacun leurs inconvénients qui en limitent l'utilisation chez certains patients. À titre d'exemple, mentionnons l'efficacité relativement faible de l'étanercept, la voie intraveineuse pour l'infliximab et ses biosimilaires, l'efficacité limitée dans le traitement de l'arthrite psoriasique de l'ustékinumab et la possibilité d'une exacerbation de la maladie intestinale inflammatoire avec le sécukinumab. De plus, l'efficacité de ces médicaments diminue avec le temps chez certains patients, ce qui nécessite une augmentation de la dose et, ultimement, le passage à un autre médicament biologique. Le guselkumab est le premier de cette nouvelle classe de médicaments biologiques destinés au traitement du psoriasis en plaques — les inhibiteurs de l'IL-23. Les données des essais cliniques révèlent un début d'action rapide et une haute efficacité. Des données indiquent également qu'il pourrait être efficace chez les patients qui ne répondent pas suffisamment à l'adalimumab ou à l'ustékinumab. Il vient donc étendre la gamme des options thérapeutiques offertes dans le traitement du psoriasis en plaques, et il est très efficace dans cette indication. Toutefois, outre cet aspect, rien ne le distingue vraiment des autres médicaments biologiques.

À son arrivée sur le marché canadien, le guselkumab sera probablement prescrit principalement aux patients qui ne répondent pas à un ou des médicaments biologiques, qui y sont intolérants ou qui ont subi des effets secondaires de ces médicaments. Avec le temps, si les données confirment son innocuité à long terme, la persistance de son efficacité et son utilité dans le traitement de l'arthrite psoriasique, le guselkumab pourrait trouver une place comme médicament biologique utilisé dans le traitement de première intention.

¹ Cette information reprend essentiellement l'avis du clinicien expert consulté par les examinateurs du PCEM pour les besoins de la revue systématique.

Conclusion

Les résultats de deux ECR à double insu, VOYAGE 1 et VOYAGE 2, illustrent que le traitement par le guselkumab produit une amélioration statistiquement significative et d'importance clinique de la QVLS mesurée par le questionnaire DLQI. Ils indiquent également que le guselkumab est supérieur au placebo durant l'induction sur le plan de l'obtention d'un score IGA de 0 ou de 1 (absence de maladie ou manifestations minimales de la maladie) ou d'une réponse PASI 90 la semaine 16. En outre, l'on démontre qu'il est non inférieur à l'adalimumab, puis supérieur à ce dernier la semaine 16 selon ces critères et selon la réponse PASI 75. Dans un autre ECR à double insu (NAVIGATE), des patients qui ne répondent pas suffisamment à l'ustékinumab sont répartis de manière aléatoire dans un groupe traité par le guselkumab et dans un groupe qui poursuit le traitement par l'ustékinumab. Les patients qui passent au guselkumab ont un score IGA de 0 ou de 1 et bénéficient d'une amélioration minimale de 2 degrés à un nombre de consultations statistiquement plus élevé que le nombre de consultations où les patients qui poursuivent le traitement par l'ustékinumab ont ces mêmes résultats; toutefois, l'interprétation des résultats est difficile en raison des nombreuses limites de l'essai clinique. En général, les résultats sur l'efficacité du guselkumab sont uniformes et d'ampleur semblable d'un essai clinique à un autre. Le guselkumab semble bien toléré, quoique les essais cliniques ne soient pas aptes à détecter des EI rares ou latents en raison de leur taille et de leur durée. La proportion de patients qui subissent des EI est du même ordre dans tous les groupes de traitement et à toutes les périodes des essais cliniques; la fréquence des EIG et des ACEI est basse. Les effets néfastes notables (infections, réactions au point d'injection, réactions d'hypersensibilité graves, événements cardiovasculaires importants et tumeurs malignes) sont peu fréquents dans les trois essais cliniques. Selon les résultats d'une CTI soumise par le fabricant, le guselkumab est plus efficace que l'adalimumab et l'étanercept sur la foi du taux de réponse PASI 90 et PASI 100 et de l'amélioration sur le plan du DLQI (score de 0 ou de 1). À l'exception du sécukinumab, de l'ustékinumab et de l'infliximab, qui sont aussi efficaces que lui, et de l'ixékizumab qui est plus efficace, le guselkumab est plus efficace que l'adalimumab et l'étanercept sous l'angle de la réponse PASI 75, toujours selon la CTI. Celle-ci laisse également entrevoir qu'il n'y a pas de différence manifeste entre le guselkumab et les autres médicaments biologiques examinés dans l'analyse quant aux effets néfastes durant l'induction.

Tableau 1 : Résumé des résultats

	VOYAGE 1			VOYAGE 2			NAVIGATE	
	PL N = 174	GUSE N = 329	ADAL N = 334	PL N = 248	GUSE N = 496	ADAL N = 248	GUSE N = 135	USTE N = 133
Qualité de vie liée à la santé								
Variation du score DLQI la semaine 16							Variation du score DLQI la semaine 28ⁱ	
Moyenne (ÉT)	-0,6 (6,4)	-11,2 (7,2)	-9,3 (7,8)	-2,6 (6,9)	-11,3 (6,8)	-9,7 (6,8)	■	■
Valeur P vs. PL ^a	-	< 0,001	< 0,001	-	< 0,001	< 0,001	PI	
Variation au SF-36 la semaine 16ⁱ								
SÉP Moyenne (ÉT)	PI	PI	PI	0,941 (6,605)	5,462 (7,800)	3,918 (6,555)	PI	PI
Valeur P ^a	-	-	-	-	< 0,001	< 0,001	-	-
SÉM Moyenne (ÉT)	PI	PI	PI	0,568 (8,761)	5,659 (9,509)	4,569 (9,356)	PI	PI
Valeur P ^a	-	-	-	-	< 0,001	< 0,001	-	-
Critères d'évaluation de l'efficacité dans les essais VOYAGE 1 et VOYAGE 2 (score IGA et réponse PASI)								
Proportion de pts dont le score IGA^b est de 0 ou de 1 la semaine 16								
n (%)	12 (6,9)	280 (85,1)	220 (65,9)	21 (8,5)	417 (84,1)	168 (67,7)	PI	PI
Valeur P vs. PL ^c	-	< 0,001	< 0,001	-	< 0,001	< 0,001	-	-
Proportion de pts manifestant une réponse PASI 90 la semaine 16								
n (%)	5 (2,9)	241 (73,3)	166 (49,7)	6 (2,4)	347 (70,0)	116 (46,8)	PI	PI
Valeur P vs. PL ^c	-	< 0,001	< 0,001	-	< 0,001	< 0,001	-	-
Analyses de la non-infériorité^a et de la supériorité^e de GUSE par rapport à ADAL la semaine 16, n (%)								
Score IGA de 0 ou de 1								
n (%)	-	280 (85,1)	220 (65,9)	-	417 (84,1)	168 (67,7)	PI	PI
Diff. (IC à 95 %)	-	19,3 (12,9 à 25,7)		-	16,4 (10,0 à 23,2)		-	-
Valeur P ^e	-	< 0,001		-	< 0,001		-	-
PASI 90								
n (%)	-	241 (73,3)	166 (49,7)	-	347 (70,0)	116 (46,8)	PI	PI
Diff. (IC à 95 %)	-	24,1 (17,0 à 31,0)		-	23,3 (16,0 à 30,4)		-	-
Valeur P ^e	-	< 0,001		-	< 0,001		-	-
Critères d'évaluation de l'efficacité dans l'essai NAVIGATE (score IGA et réponse PASI)								
Nombre de consultations où les pts ont un score IGA de 0 ou de 1 et bénéficient d'une amélioration de ≥ 2 degrés^f de la semaine 28 à la semaine 40								
Moyenne (ÉT)	PI						1,5 (1,6)	0,7 (1,3)
Valeur P ^g	PI						< 0,001	
Nombre de consultations où les pts manifestent une réponse PASI 90 de la semaine 28 à la semaine 40								
Moyenne (ÉT)	PI						2,2 (1,7)	1,1 (1,5)
Valeur P ^g	PI						< 0,001	
Effets néfastes								
Période	Semaines 0 à 48			Semaines 0 à 28			Semaines 16 à 60	
Décès, n (%)	-	0 (0)	1 (< 1)	-	0 (0)	0 (0)	1 (< 1)	0 (0)

	VOYAGE 1			VOYAGE 2			NAVIGATE	
	PL N = 174	GUSE N = 329	ADAL N = 334	PL N = 248	GUSE N = 496	ADAL N = 248	GUSE N = 135	USTE N = 133
EIG, n (%)	–	16 (4,9)	15 (4,5)	–	18 (3,6)	9 (3,6)	9 (6,7)	6 (4,5)
EI, n (%)	–	243 (73,9)	248 (74,5)	–	288 (58,3)	156 (62,9)	87 (64,4)	74 (55,6)
ACEI, n (%)	–	9 (2,7)	12 (3,6)	–	11 (2,2)	6 (2,4)	3 (2,2)	2 (1,5)

ACEI = abandon de traitement pour cause d'effets indésirables; ADAL = adalimumab; ANOVA = analyse de variance; CMH = Cochran-Mantel-Haenszel; Diff. = différence; DLQI = Dermatology Life Quality Index; EI = évènement indésirable; EIG = évènement indésirable grave; ÉT = écart type; GUSE = guselkumab; IC = intervalle de confiance; IGA = Investigator Global Assessment; PASI = Psoriasis Area and Severity Index; PI = pas indiqué; PL = placebo; pts = patients; SF-36 = Medical Outcomes Study Short Form (36) Health Survey; SÉM = sommaire de l'état mental du SF-36; SÉP = sommaire de l'état physique du SF-36; USTE = ustékinumab; vs = versus.

^aSelon un modèle ANOVA stratifié en fonction du centre du chercheur (regroupé) et pour la comparaison avec le placebo.

^bScore IGA de 0 = pas de signes de la maladie et score de 1 = manifestations minimales de la maladie.

^cSelon le test du chi carré de Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) en fonction du centre du chercheur (regroupé) et pour la comparaison avec le placebo.

^dSeuls les essais VOYAGE 1 et VOYAGE 2 évaluent la non-infériorité et la supériorité du guselkumab par rapport à l'adalimumab. La marge de non-infériorité déterminée est de -10 % (si la borne inférieure de l'IC à 95 % bilatéral est supérieure à -10 %, la non-infériorité est établie).

^eSelon un test z unilatéral de CMH ajusté en fonction du centre du chercheur (regroupé).

^fDans l'essai clinique NAVIGATE, le principal critère d'évaluation est le nombre de consultations où les patients qui ont répondu insuffisamment (score IGA ≥ 2) à l'ustékinumab la semaine 16 et qui ont été répartis de manière aléatoire dans les traitements subséquents ont un score de 0 ou de 1 et montrent une amélioration minimale de 2 degrés (par rapport à la semaine 16) de la semaine 28 à la semaine 40.

^gSelon le test de CMH (moyenne des scores en rangée) stratifié selon le poids au moment de référence (≤ 100 kg; > 100 kg) et pour la comparaison entre le guselkumab et l'ustékinumab.

^hSelon le test du chi carré de CMH stratifié selon le poids au moment de référence (≤ 100 kg; > 100 kg).

ⁱParamètres dont l'analyse n'est pas prévue à la séquence d'analyse statistique déterminée et n'est pas ajustée pour tenir compte de la multiplicité des comparaisons.

Sources : Blauvelt et coll. (2017)⁷, rapport d'étude clinique VOYAGE 1⁸, Reich et coll. (2017)⁹, rapport d'étude clinique VOYAGE 2¹⁰, Langley et coll. (2017)¹¹ et rapports d'étude clinique NAVIGATE (40 semaines et 60 semaines)^{12,13}