

PROGRAMME COMMUN D'ÉVALUATION DES MÉDICAMENTS DE L'ACMTS

Recommandation du Comité canadien d'expertise sur les médicaments de l'ACMTS

(finale)

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.

RECOMMANDATION :

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'ACMTS recommande de rembourser le guselkumab dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à grave chez l'adulte qui est candidat à un traitement systémique ou à la photothérapie, sous réserve des critères et de la condition ci-dessous :

Critères cliniques :

- Le rembourser selon les mêmes modalités que celles qui s'appliquent aux autres médicaments biologiques couverts dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à grave.
- Le traitement par le guselkumab devrait être cessé en l'absence de réponse thérapeutique en 16 semaines.

Condition :

- Le coût du guselkumab pour les régimes d'assurance médicaments ne saurait dépasser le coût du médicament biologique le moins cher remboursé dans le traitement du psoriasis en plaques modéré ou grave.

Gamme de produits : Recommandation de l'ACMTS sur le remboursement
d'un médicament

Version : 1.0

Date de publication : Février 2018

Longueur du rapport : 10 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.

Guselkumab (Tremfya — Janssen)

Indication : le psoriasis en plaques modéré à grave.

Recommandation :

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'ACMTS recommande de rembourser le guselkumab dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à grave chez l'adulte qui est candidat à un traitement systémique ou à la photothérapie, sous réserve des critères et de la condition que voici :

Critères :

- Le rembourser selon les mêmes modalités que celles qui s'appliquent aux autres médicaments biologiques couverts dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à grave.
- Le traitement par le guselkumab devrait être cessé en l'absence de réponse thérapeutique en 16 semaines.

Condition :

- Le cout du guselkumab pour les régimes d'assurance médicaments ne saurait dépasser le cout du médicament biologique le moins cher remboursé dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à grave.

Motifs de la recommandation :

1. Les résultats de deux essais cliniques comparatifs randomisés (ECR) à double insu (VOYAGE-1 [N = 837] et VOYAGE-2 [N = 992]) démontrent que les patients affectés au traitement par le guselkumab bénéficient d'une amélioration statistiquement significative et d'importance clinique de leur qualité de vie liée à la santé (QVLS), telle qu'elle est mesurée à l'aide du questionnaire Dermatology Life Quality Index (DLQI), en 16 semaines de traitement, par comparaison avec les patients du groupe du placebo. Le guselkumab s'est avéré également supérieur au placebo et à l'adalimumab du point de vue de la proportion de patients dont le score d'évaluation globale par l'investigateur (Investigator Global Assessment [IGA]) est de 0 ou de 1 (pas ou peu de signes de la maladie) et qui manifestent une réponse Psoriasis Area and Severity Index (PASI) 90 au terme de 16 semaines de traitement. Dans un autre ECR à double insu (NAVIGATE [N = 268]), les patients qui, après avoir répondu insuffisamment à l'ustékinumab, sont passés au guselkumab ont, à un nombre statistiquement plus grand de consultations d'un professionnel de la santé, maintenu un score IGA de 0 ou de 1 et une amélioration minimale de deux degrés, comparativement aux patients qui ont poursuivi le traitement par l'ustékinumab. Le guselkumab a un profil d'innocuité comparable à celui de l'adalimumab.
2. Les résultats d'une comparaison de traitements indirecte présentée par le fabricant, qui repose sur une métaanalyse en réseau, donnent à penser que [REDACTED].
3. Le Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) de l'ACMTS a effectué ses propres analyses pour pallier les limites du modèle économique du fabricant. Il constate que le guselkumab — au prix indiqué par le fabricant de 3 059,74 \$ la solution injectable à 100 mg/ml — n'est pas une option thérapeutique rentable dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à grave. Il est dominé par l'ixékizumab et son cout différentiel par année de vie ajustée en fonction de la qualité (AVAQ) gagnée, par rapport à l'infliximab, s'élève à 1,6 million de dollars. La probabilité que le guselkumab soit rentable au seuil de disposition à payer de 50 000 \$ l'AVAQ est de 11,9 %.

À souligner :

La réponse thérapeutique s'entend d'une réduction minimale de 90 % de l'indice PASI (PASI 90) ou de l'obtention d'un score IGA de 0 ou de 1 au terme de 16 semaines de traitement.

Points de discussion :

- Il n'y a pas d'étude comparant directement le guselkumab à d'autres inhibiteurs de l'interleukine d'usage autorisé dans le traitement du psoriasis en plaques, à savoir le sécukinumab, l'ixékizumab et l'ustékinumab; le fabricant a soumis une comparaison de traitements indirecte reposant sur la technique de la métaanalyse en réseau pour comparer le guselkumab à d'autres médicaments biologiques employés dans le traitement du psoriasis en plaques.

Contexte :

Le guselkumab est un anticorps monoclonal humain qui se lie à la sous-unité p19 de la cytokine interleukine 23 (IL-23) et qui inhibe l'interaction de cette dernière avec son récepteur à la surface des cellules. Santé Canada a autorisé l'usage du guselkumab dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à grave chez l'adulte qui est candidat à un traitement systémique ou à la photothérapie. La posologie recommandée est d'une dose de 100 mg les semaines 0 et 4, puis d'une dose d'entretien toutes les 8 semaines. Le guselkumab est offert en seringues préremplies contenant une solution destinée à l'injection sous-cutanée.

Résumé des éléments d'information pris en considération par le CCEM :

Le Comité a examiné un précis d'information préparé par le PCEM : une revue systématique de trois ECR à double insu sur le guselkumab, une comparaison de traitements indirecte soumise par le fabricant et une critique de l'évaluation pharmacoéconomique du fabricant. Il a également examiné les commentaires de groupes de défense des intérêts de patients à propos des résultats du traitement et des aspects d'importance pour les patients.

Observations de patients

L'Alliance canadienne des patients en dermatologie a présenté un exposé qui rassemble les commentaires de l'Association canadienne des patients atteints de psoriasis (ACPP), du Réseau canadien du psoriasis (RCP) et de l'Arthritis Consumer Experts (ACE). L'information transmise provient d'entrevues de patients atteints de psoriasis en plaques et d'aidants, et d'entretiens avec des professionnels de la santé, de sondages, de médias sociaux et de discussions informelles avec des patients atteints de psoriasis en plaques. Voici le résumé des principales observations des groupes de défense des intérêts de patients :

- Les symptômes physiques les plus incommodes sont les lésions squameuses et la desquamation qui peuvent survenir partout sur le corps, la démangeaison et la douleur. La douleur articulaire et la douleur causée par les lésions et le prurit peuvent entraver l'exécution d'activités comme le travail, les activités sociales, les tâches ménagères et les activités sportives.
- Le psoriasis a également des répercussions psychologiques, notamment la gêne, la diminution de la confiance en soi et la dépression dans beaucoup de cas. Les aidants subissent eux aussi des contrecoups psychologiques de la maladie, la honte, la dépression et l'isolement associés à la maladie accablant toute la famille, semble-t-il.
- D'après le sondage auprès de patients, la réponse aux diverses options thérapeutiques varie grandement d'une personne à une autre, la maîtrise symptomatique étant insuffisante pour bon nombre de patients. Tout traitement qui permettrait de mener une vie normale sans avoir à se plier à des consultations fréquentes et longues aux fins de photothérapie ou sans avoir à franchir de longues distances pour se rendre à un centre où le traitement par perfusion est offert comblerait les attentes des patients.

Essais cliniques

La revue systématique du PCEM couvre trois ECR de phase III multicentriques à groupes parallèles, à double insu, publiés et parrainés par le fabricant, menés auprès de patients atteints de psoriasis en plaques modéré à grave.

VOYAGE-1 (N = 837) et VOYAGE-2 (N = 992) sont des essais cliniques comparatifs avec placebo et traitement de référence (adalimumab) dont la répartition aléatoire est stratifiée selon l'établissement de recherche. Les deux essais sont identiques quant aux 24 premières semaines : une période d'induction de 16 semaines où le guselkumab à raison de 100 mg les semaines 0, 4 et 12 est comparé au placebo; les patients prenant un placebo passent au guselkumab à raison de 100 mg les semaines 16 et 20, puis

toutes les 8 semaines. Dans l'étude VOYAGE-1, le traitement par le guselkumab à raison de 100 mg toutes les 8 semaines ou par l'adalimumab à la dose de 80 mg la semaine 0 et de 40 mg la semaine 1, puis toutes les 2 semaines par la suite se poursuit durant 48 semaines, après quoi les patients passent au traitement ouvert par le guselkumab jusqu'à la semaine 160. 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 guselkumab à la dose de 100 mg toutes les 8 semaines (entretien) et dans le groupe du placebo (sevrage/retraitement) jusqu'à la semaine 76, après quoi ils amorcent le traitement ouvert par le guselkumab jusqu'à la semaine 160. Les abandons de traitement durant la première période de 16 semaines sont peu nombreux ($\leq 6,0\%$) dans les essais cliniques VOYAGE. Cependant, durant la phase de traitement d'entretien de l'étude VOYAGE-1, les abandons de traitement chez les patients traités par l'adalimumab (15,6 %) sont près du double de ceux chez les patients traités par le guselkumab (8,5 %) à la semaine 48.

L'étude NAVIGATE (N = 268 patients répartis de manière aléatoire) est un essai clinique comparatif avec traitement de référence (ustékinumab) au schéma d'enrichissement. Tous les patients participent à une phase de traitement de rodage en mode ouvert par l'ustékinumab à la dose de 45 mg ou de 90 mg (selon le poids la semaine 0) les semaines 0 et 4. À la semaine 16, les patients sont évalués (IGA). Les patients qui ne répondent pas suffisamment (c.-à-d. score IGA ≥ 2 [maladie modérée à grave]) sont répartis de manière aléatoire dans le groupe du guselkumab à la dose de 100 mg les semaines 16 et 20, puis toutes les 8 semaines et dans le groupe de la poursuite du traitement par l'ustékinumab toutes les 12 semaines jusqu'à la semaine 40, après quoi les patients sont suivis jusqu'à la semaine 60. La répartition aléatoire est stratifiée en fonction du poids au moment de référence (≤ 100 kg ou > 100 kg) et du centre de recherche. Les taux d'abandon de traitement vont comme suit : 15,0 % des patients qui poursuivent le traitement par l'ustékinumab et 6,7 % des patients qui passent au guselkumab.

Les 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 d'usage autorisé par Santé Canada (c.-à-d., sécukinumab, ixékizumab ou 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'évènements 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.

Critères d'évaluation

Le PCEM a précisé au préalable les résultats d'intérêt dans le protocole de sa revue systématique. Le CCEM a examiné ceux que voici :

- la QVLS évaluée selon le questionnaire DLQI;
- la réponse PASI;
- le score IGA (maladie globale et régionale)
- la réponse selon l'indice Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI);
- les évènements indésirables (EI), les EI graves (EIG), les abandons de traitement pour cause d'EI (ACEI) et les effets néfastes notables (infections, réactions au point d'injection, réactions d'hypersensibilité graves, accidents cardiovasculaires importants et tumeurs malignes).

D'après les commentaires des groupes de patients, la QVLS et la réponse PASI sont des résultats importants aux yeux des patients.

Dans les essais cliniques VOYAGE-1 et VOYAGE-2, 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 sont les deux principaux critères d'évaluation. Les deux essais cliniques évaluent également la non-infériorité et la supériorité du guselkumab par rapport à

l'adalimumab en fonction de ces critères la semaine 16 en tant que paramètre d'intérêt secondaire important. 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.

Efficacité

Dans les essais cliniques VOYAGE-1 et VOYAGE-2, les patients traités par le guselkumab bénéficient d'une réduction statistiquement plus grande de l'indice DLQI que les patients du groupe du placebo dans la période allant du début de l'étude à la semaine 16. La diminution moyenne (écart type [ÉT]) avec le guselkumab est respectivement de $-11,2$ (7,2) et $-11,3$ (6,8), alors qu'avec le placebo, elle est respectivement de $-0,6$ (6,4) et $-2,6$ (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. 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]).

Avec le guselkumab, la proportion de patients manifestant une réponse PASI 90 la semaine 16 est statistiquement plus grande 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 %, et il y a une différence statistiquement significative avec le placebo; $P < 0,001$. 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 avec ajustement pour tenir compte de la multiplicité des analyses). 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 %) ($P < 0,001$ avec ajustement pour tenir compte de la multiplicité des analyses).

Dans les essais cliniques VOYAGE-1 et VOYAGE-2, la proportion de patients dont le score IGA est de 0 (pas de signes de la maladie) ou de 1 (manifestations minimales) la semaine 16 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). Dans l'essai clinique VOYAGE-1, la proportion de patients dont le score IGA est de 0 ou de 1 la semaine 24 ou 48 est statistiquement plus grande dans le groupe du guselkumab que dans le groupe de l'adalimumab ($P < 0,001$ avec ajustement pour tenir compte de la multiplicité des analyses). 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 ≥ 3 (maladie d'intensité modérée).

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 ou dont le score IGA est de 0 ou de 1 la semaine 16 selon la séquence d'analyse statistique établie. Pour les trois 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 trois résultats.

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 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. La semaine 32, 90,6 % (IC à 95 % de 85,3 à 94,1) des patients du groupe de sevrage/retraitement présentent toujours une réponse PASI 90 et la proportion 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. Le délai médian de perte de

réponse PASI 90 chez les patients initialement répartis de manière aléatoire dans le groupe de l'adalimumab, puis sevrés la semaine 28 est de 8,6 semaines.

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 nombre de consultations où les patients obtiennent un score IGA de 0 ou de 1 et bénéficient d'une amélioration minimale de deux degrés (par rapport à la semaine 16) de la semaine 28 à la semaine 40 est plus élevé dans le groupe du guselkumab que dans le groupe de la poursuite du traitement par l'ustékinumab. Le nombre moyen (ÉT) de consultations est de 1,5 (1,6) pour le guselkumab et de 0,7 (1,3) pour l'ustékinumab ($P < 0,001$).

Les essais cliniques VOYAGE-1 et VOYAGE-2 examinent divers paramètres de la maladie régionale, notamment le score NAPSI; toutefois, l'analyse de ce paramètre ne fait pas partie de la séquence d'analyse statistique établie. 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, et ils 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 (innocuité et tolérabilité)

Dans les essais cliniques VOYAGE-1 et VOYAGE-2, durant la période d'induction de 16 semaines, la proportion des EI avec le guselkumab va de 47,5 % à 51,5 %, celle avec l'adalimumab va de 48,4 % à 51,1 % et celle avec le placebo de 44,8 % à 49,4 %. Durant la période de comparaison avec un traitement de référence des essais cliniques VOYAGE, la fréquence des EI est semblable pour le guselkumab (73,9 % et 58,3 %) et l'adalimumab (74,5 % et 62,9 %) jusqu'à la semaine 48 dans l'essai VOYAGE-1 et jusqu'à la semaine 28 dans l'essai 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.

Dans les trois essais cliniques, les EIG sont peu fréquents (1,6 % à 4,9 % avec le guselkumab, 1,8 % à 4,5 % avec l'adalimumab, 1,2 % à 1,7 % avec le placebo) dans les essais cliniques VOYAGE-1 et VOYAGE-2, durant la période d'induction de 16 semaines. Dans l'essai clinique NAVIGATE, 6,7 % des patients traités par le guselkumab et 4,5 % des patients traités par l'ustékinumab subissent des EIG de la semaine 16 à la semaine 60.

En outre, les ACEI sont peu fréquents aussi dans les trois essais cliniques toutes périodes de traitement et tous groupes de traitement confondus; ils ne dépassent pas 3,6 %, quel que soit le groupe ou le moment.

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 (infections, réactions au point d'injection, réactions d'hypersensibilité graves, événements cardiovasculaires importants et tumeurs malignes) sont rares dans les trois essais cliniques, en fait 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 de la semaine 0 à la semaine 16 est plus grande dans le groupe de l'adalimumab (7,5 % et 6,9 %) que 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.

Comparaisons de traitements indirectes

Le CCEM a pris en considération une comparaison de traitements indirecte (CTI) soumise par le fabricant; elle oppose le guselkumab aux médicaments biologiques offerts à l'heure actuelle, à leurs biosimilaires et à l'aprémilast dans le traitement du psoriasis en plaques. Une revue systématique des ECR terminés en janvier 2017 a permis de relever les études conformes aux critères d'inclusion déterminés pour les besoins de la CTI. La CTI a recours à la méthode bayésienne de la métaanalyse en réseau pour comparer le guselkumab, les autres médicaments biologiques et l'aprémilast en fonction de la réponse PASI (PASI 50, PASI 75, PASI 90 et PASI 100), de l'indice DLQI, du score PGA/IGA, des EI, des EIG et des ACEI. Des modèles à effets fixes et des modèles à effets aléatoires selon une distribution à priori vague des effets des traitements et le paramètre de variance entre les études sont analysés. Il y a des analyses sans ajustement et des analyses de métarégression pour ajuster en fonction de l'hétérogénéité des ECR sur le plan de plusieurs caractéristiques des patients et des études. De plus, deux autres analyses sont effectuées, dont fait abstraction le CCEM : [REDACTED] métaanalyse en réseau des réponses PASI en simultané (multinomiale) (c.-à-d., PASI < 50, PASI 50 à 74, PASI 75 à 89, PASI 90 à 99, PASI 100); une CTI à postériori ajustée qui compare seulement le guselkumab et l'ixékizumab.

Une limite importante de la CTI [REDACTED]

Cout et rapport cout/efficacité

Le guselkumab est offert en seringues préremplies à 100 mg/ml au prix de 3 060 \$. À la posologie recommandée de 100 mg en injection sous-cutanée les semaines 0 et 4, puis à une dose d'entretien toutes les 8 semaines, le cout du traitement par le guselkumab s'élève à 21 418 \$ la première année et à 19 943 \$ par an ensuite.

Le fabricant a soumis une analyse cout/utilité reposant sur un modèle Markov de transition d'états comparant le guselkumab aux traitements offerts actuellement — adalimumab, étanercept, infliximab (prix du biosimilaire à 93 % et prix de l'infliximab de marque à 7 %), ixékizumab, ustékinumab et sécukinumab — aux adultes atteints de psoriasis en plaques dans un horizon temporel de 10 ans. Au début de la modélisation, les patients amorcent le traitement de première intention par l'un des médicaments examinés. Au terme de la période d'induction, un état de santé est assigné aux patients selon leur réponse PASI. Les patients dont la réponse PASI est inférieure à 75 passent au traitement de deuxième intention, alors que ceux dont la réponse PASI est égale ou supérieure à 75 demeurent dans cet état de santé jusqu'à la fin de l'horizon temporel à moins qu'ils ne décèdent ou cessent le traitement. Le modèle prend en considération les traitements de deuxième et de troisième intention, des combinaisons de comparateurs examinés dans le traitement de première intention. Après le traitement de troisième intention, les patients passent aux soins de soutien optimaux. Les données sur la réponse PASI proviennent d'une métaanalyse en réseau inédite commandée par le fabricant [REDACTED]. Les taux de cessation de traitement sont tirés d'une analyse des comparateurs publiée et l'analyse postule que le

taux d'arrêt de traitement par le guselkumab est le même que celui du traitement par l'ustékinumab. Les taux d'EI proviennent d'une étude publiée et l'analyse applique au guselkumab le taux d'évènements indésirables moyen avec l'ustékinumab.

Il en ressort que le guselkumab est moins coûteux et plus efficace (plus grand gain d'AVAQ) que l'adalimumab, l'éta nercept, l'infliximab, le sécukinumab et l'ustékinumab. L'ixékizumab est plus efficace et plus coûteux que le guselkumab, ce qui donne, pour l'ixékizumab comparativement au guselkumab, un coût différentiel de l'AVAQ gagnée de 121 255 \$.

Le PCEM a relevé plusieurs aspects du modèle soumis par le fabricant qui en limitent la portée :

- Les intrants sur l'efficacité clinique comparative en fonction de la réponse PASI sont tirés d'une métaanalyse en réseau commandée par le fabricant. Le principal problème cerné par l'équipe de l'examen clinique du PCEM est [REDACTED]. Le clinicien expert consulté dans le cadre de la revue systématique affirme que les plus importants modificateurs de l'effet sont le poids, les antécédents de traitement par un médicament biologique et la gravité de la maladie, [REDACTED].
- Les hypothèses au sujet de la durée de l'effet thérapeutique sont irréalistes. Le modèle prévoit que l'effet thérapeutique obtenu au terme de la période d'induction se maintient durant toute la vie du patient. Pour le fabricant, le problème est réglé par la prise en compte de taux d'arrêt de traitement; toutefois, cela ne change pas la proportion de patients soumis à un traitement actif en fonction de leur réponse PASI au fil du temps.
- Il n'y a pas de données qui permettraient de déterminer à long terme les taux d'EI et d'arrêt de traitement pour le guselkumab. La thèse du fabricant veut que les taux relatifs à l'ustékinumab soient utilisés pour le guselkumab. Cette façon de procéder est grandement favorable au guselkumab. Pour le clinicien expert, il est plus approprié d'utiliser le même taux de cessation de traitement pour tous les médicaments et d'utiliser le taux d'EI moyen.

Le PCEM a relevé plusieurs autres paramètres qui génèrent de l'incertitude, dont les valeurs d'utilité des états de santé, le moment d'évaluation de la réponse au traitement et le choix des traitements de deuxième et de troisième intention. Dans la conception de son analyse de référence, le PCEM a tenu compte de ces paramètres et des principales limites du modèle. Cependant, au vu de la nature indument complexe du modèle, il ne lui a pas été possible d'incorporer d'autres hypothèses au sujet de la persistance de l'efficacité du traitement.

D'après les analyses du PCEM, le guselkumab n'est pas une option thérapeutique rentable dans le traitement du psoriasis en plaques chez l'adulte. L'infliximab est le traitement optimal lorsque le seuil de disposition à payer pour une AVAQ gagnée est inférieur à 219 387 \$. Si le seuil de disposition à payer est plus haut, alors l'ixékizumab est le traitement optimal. Le guselkumab est dominé par l'ixékizumab, et le coût différentiel de l'AVAQ gagnée pour le guselkumab par rapport à l'infliximab s'élève à 1,6 million de dollars.

Les résultats sont teintés d'une grande incertitude, et la probabilité que le guselkumab soit rentable au seuil de disposition à payer une AVAQ gagnée de 50 000 \$ est de 11,9 %. Une réduction minimale de 5,4 % du prix pourrait se traduire par un rapport coût/utilité différentiel de moins de 50 000 \$ l'AVAQ pour le guselkumab. Cependant, les résultats seraient très différents si des réductions de prix des comparateurs étaient négociées, car le prix des comparateurs est un élément déterminant des résultats de l'analyse coût/utilité.

Membres du CCEM :

Les D^{rs} James Silvius (président), Silvia Alessi-Severini, Ahmed Bayoumi, Bruce Carleton, Alun Edwards, Ran Goldman, Allan Grill, Peter Jamieson, Anatoly Langer, Kerry Mansell, Yvonne Shevchuk et Adil Virani, et MM. Bob Gagné et Allen Lefebvre.

Réunion du 17 janvier 2018

Absences :

Aucune

Conflits d'intérêts :

Aucun