

Recommandation en vue du remboursement de l'ACMTS

# Guselkumab (Tremfya)

**Indication** : Dans le traitement de l'arthrite psoriasique (AP) évolutive chez l'adulte. Le guselkumab peut être utilisé seul ou combiné à un antirhumatismal modificateur de la maladie classique (p. ex. le méthotrexate).

**Promoteur** : Janssen

**Recommandation finale** : Rembourser sous réserve de conditions.

ISSN : 2563-6596

**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 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 ni 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 ni de tout fournisseur d'information tiers.

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 lignes directrices sur la confidentialité relatives aux examens en vue du remboursement d'un médicament à l'ACMTS.

**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.

## Que recommande l'ACMTS concernant le remboursement de Tremfya?

L'ACMTS recommande aux régimes d'assurance médicaments publics de rembourser Tremfya dans le traitement de l'arthrite psoriasique (AP) évolutive, sous réserve de certaines conditions.

### Quels sont les patients admissibles?

Tremfya ne doit être remboursé que dans le traitement de l'AP évolutive chez l'adulte, selon les critères de remboursement utilisés pour d'autres antirhumatismes modificateurs de la maladie (ARMM) actuellement remboursés par les régimes d'assurance médicaments publics.

### Quelles sont les conditions de remboursement?

Tremfya ne devrait être remboursé que s'il est prescrit par un rhumatologue ou par un clinicien expérimenté dans le traitement de l'AP évolutive chez l'adulte, et s'il ne coûte pas plus cher que des ARMM biologiques ou des ARMM synthétiques ciblés. Tremfya ne doit pas être remboursé s'il est utilisé en combinaison avec d'autres ARMM biologiques ou ARMM synthétiques ciblés contre l'AP évolutive.

### Pourquoi l'ACMTS formule-t-elle cette recommandation?

- Des données probantes tirées de trois essais cliniques montrent que Tremfya atténue les symptômes d'AP comparativement au placebo.
- Tremfya pourrait combler certains besoins importants pour les patients, notamment en ce qui concerne la réduction des symptômes comme les douleurs articulaires, la disparition des lésions psoriasiques et l'amélioration de la qualité de vie liée à la santé (QVLS).
- À la lumière de l'évaluation menée par l'ACMTS sur les données d'économie de la santé, Tremfya ne représente pas une bonne valeur pour le système de santé au prix courant accessible au public. Le Comité a établi que les données probantes sont insuffisantes pour justifier un coût de Tremfya plus élevé que le coût de l'ARMM biologique ou de l'ARMM synthétique ciblé le moins cher.
- Selon les prix courants accessibles au public, on estime que Tremfya coûterait aux régimes d'assurance médicaments publics environ 4,7 millions de dollars sur les 3 ans à venir s'il était remboursé selon des modalités semblables à celles des ARMM biologiques et des ARMM synthétiques ciblés actuellement disponibles.

## Autres renseignements

### Qu'est-ce que l'arthrite psoriasique?

L'arthrite est une maladie qui se manifeste par un gonflement et une sensibilité douloureuse d'une ou de plusieurs articulations. Il existe différents types d'arthrite, parmi lesquels l'AP. Les personnes atteintes ont des lésions cutanées associées au psoriasis, et souffrent souvent d'inflammation articulaire, qui peut toucher les grosses articulations des bras et des jambes, les petites articulations des doigts et des orteils, ou encore les articulations de la colonne vertébrale. Les symptômes les plus courants sont la douleur et la raideur des articulations touchées, et beaucoup de patients ressentent aussi de la fatigue. La prévalence de l'AP est d'environ 1 à 2 personnes sur 1 000 dans la population générale.

## **Besoins non comblés des patients atteints d'arthrite psoriasique**

Bien que de nombreux traitements contre l'AP évolutive soient remboursés au Canada, certains patients n'y répondent pas. D'autres options thérapeutiques sont donc nécessaires pour ces personnes.

## **Combien coute Tremfya?**

Le traitement par Tremfya couterait environ 21 418 \$ par patient les 52 premières semaines et 19 888 \$ par patient les années subséquentes.

## Recommandation

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'ACMTS recommande le remboursement du guselkumab dans le traitement de l'arthrite psoriasique (AP) évolutive chez l'adulte, sous réserve des conditions énoncées dans le [tableau 1](#).

## Justification

Dans trois essais cliniques randomisés (ECR) menés à double insu auprès d'adultes atteints d'une AP évolutive qui avaient répondu de manière inadéquate aux traitements standards (étude DISCOVER-2), qui avaient répondu de manière inadéquate aux traitements standards avec ou sans traitement antérieur par des inhibiteurs du facteur de nécrose tumorale (TNF) alpha (étude DISCOVER-1), ou qui avaient répondu de manière insuffisante ou présentaient une intolérance aux inhibiteurs du TNF alpha (étude Cosmos), le guselkumab (à la posologie de 100 mg par voie sous-cutanée [SC] aux semaines 0 et 4 puis toutes les 8 semaines) a été associé à des améliorations d'importance clinique et statistiquement significatives comparativement au placebo, sur le plan de la proportion de patients présentant à la semaine 24 une amélioration d'au moins 20 % selon les critères de réponse du Collège américain de rhumatologie (ACR 20) (critère d'efficacité principal). La différence entre le groupe guselkumab toutes les 8 semaines et le groupe placebo était de 29,8 % (intervalle de confiance [IC] à 95 % de 18,6 % à 41,1 %;  $P < 0,001$ ) dans l'essai DISCOVER-1, de 31,2 % (IC à 95 % de 22,9 % à 39,5 %;  $P < 0,001$ ) dans l'essai DISCOVER-2 et de 24,6 % (IC à 95 % de 14,1 % à 35,2 %;  $P < 0,001$ ) dans l'essai COSMOS. De plus, le guselkumab à la posologie de 100 mg toutes les 8 semaines a été associé, comparativement au placebo, à des améliorations statistiquement significatives d'autres manifestations cliniques de l'AP, relatives notamment à l'état fonctionnel et à l'incapacité, mesurés par l'indice d'incapacité fonctionnelle du *Health Assessment Questionnaire* (HAQ-DI), la qualité de vie liée à la santé (QVLS), mesurée par tous les items de la composante physique (PCS) de l'échelle SF-36 (*Short Form 36 Health Survey*), et l'atteinte dermatologique, mesurée par les scores PASI (*Psoriasis Area and Severity Index*) et IGA (*Investigator Global Assessment*). D'après les commentaires de patients recueillis dans le cadre de cet examen, il faudrait d'autres options de traitement contre l'AP qui réduiraient efficacement les symptômes comme les douleurs articulaires, feraient disparaître les lésions psoriasiques et amélioreraient la QVLS. Si l'on se fie aux résultats des trois ECR, le guselkumab semble répondre à certains de ces besoins importants pour les patients.

Au prix du guselkumab indiqué par le promoteur et aux prix courants accessibles au public de tous les autres comparateurs, le guselkumab est plus coûteux que la plupart des traitements biologiques remboursés pour l'AP. En l'absence de données probantes comparatives directes sur le guselkumab et les autres traitements biologiques, et en raison de l'incertitude associée à la comparaison indirecte, le coût total du guselkumab ne devrait pas excéder le coût total de l'ARMM biologique ou de l'ARMM synthétique ciblé le moins cher remboursé dans le traitement de l'AP.

**Tableau 1 : Conditions de remboursement et justification**

Condition de remboursement	Justification	Guide de mise en œuvre
<b>Amorce du traitement</b>		
1. L'admissibilité au remboursement du guselkumab est fondée sur les critères utilisés par chaque régime d'assurance médicaments public pour le remboursement des autres ARMM biologiques dans le traitement de l'AP évolutive chez l'adulte.	Il n'existe pas de données probantes comparatives directes indiquant que le guselkumab serait cliniquement supérieur ou inférieur aux autres traitements biologiques actuellement remboursés dans le traitement de l'AP évolutive.	—
<b>Renouvellement</b>		
2. Le remboursement du guselkumab est renouvelé selon des modalités semblables à celles des ARMM biologiques actuellement remboursés dans l'indication à l'étude.	Aucune donnée probante ne laisse supposer que les modalités de renouvellement du remboursement du guselkumab devaient être différentes de celles des autres options remboursées.	—
<b>Cessation</b>		
3. Le traitement par le guselkumab est abandonné selon des modalités semblables à celles des ARMM biologiques actuellement remboursés dans l'indication à l'étude.	Aucune donnée probante ne laisse supposer que les modalités de cessation du guselkumab devaient être différentes de celles des autres options remboursées.	—
<b>Prescription</b>		
4. Le patient est suivi par un rhumatologue ou un clinicien expérimenté dans le traitement de l'AP évolutive chez l'adulte.	Il est important que le diagnostic soit exact et qu'un suivi adéquat soit effectué pour veiller à ce que le guselkumab soit prescrit aux patients chez qui il est le plus approprié. En outre, plusieurs ARMM peuvent être envisagés au moment de choisir le traitement qui convient le mieux. Ces professionnels sont les mieux placés pour faire ce choix, car ils connaissent bien ce paradigme thérapeutique complexe.	—
5. Le guselkumab n'est pas remboursé quand il est combiné à un ARMM biologique ou à un ARMM synthétique ciblé pour traiter une AP évolutive.	Il n'existe pas de données probantes établissant les effets du guselkumab quand il est combiné à un ARMM biologique ou à un ARMM synthétique ciblé chez l'adulte présentant une AP évolutive.	—
<b>Prix</b>		
6. Le guselkumab fait l'objet d'une négociation de prix, de manière à ce que son coût n'excède pas, pour les régimes d'assurance médicaments, le coût d'un traitement par l'ARMM biologique ou l'ARMM synthétique ciblé le moins cher déjà remboursé dans le traitement de l'AP.	Les données probantes sont insuffisantes pour justifier un surcoût du guselkumab relativement à l'ARMM biologique ou l'ARMM synthétique ciblé le moins cher remboursé dans le traitement de l'AP.	—

Condition de remboursement	Justification	Guide de mise en œuvre
<b>Faisabilité de l'adoption</b>		
7. Il faut aborder la faisabilité de l'adoption du guselkumab.	Au prix indiqué, il faut se pencher sur l'ampleur de l'incertitude de l'impact budgétaire pour assurer la faisabilité de l'adoption étant donné la différence entre l'estimation du promoteur et celle de l'ACMTS.	—

AP = arthrite psoriasique; ARMM = antirhumatismal modificateur de la maladie

## Points de discussion

- Le CCEM a noté l'absence de données probantes directes permettant d'établir l'innocuité et l'efficacité du guselkumab par rapport à celles d'autres ARMM biologiques ou ARMM synthétiques ciblés utilisés dans le traitement de l'AP. Il existe des données probantes indirectes dans une métaanalyse en réseau (MR) publiée et dans une autre soumise par le promoteur, qui étudient l'efficacité et l'innocuité comparatives à court terme du guselkumab par rapport à celles d'autres ARMM biologiques ou ARMM synthétiques ciblés. Ces MR sont limitées par l'hétérogénéité des méthodologies d'étude et des populations de patients d'une étude incluse à l'autre, et par l'incertitude considérable des estimations indirectes de l'effet. Étant donné ces limites, une incertitude persiste quant à l'efficacité et à l'innocuité comparatives du guselkumab.
- Le guselkumab présente un mécanisme d'action différent de ceux d'autres médicaments biologiques actuellement remboursés pour l'AP et constitue une autre option thérapeutique pour les adultes qui présentent une AP évolutive. Cependant, étant donné l'absence de données probantes directes relativement aux comparateurs pertinents et l'incertitude des résultats dégagés de la MR soumise par le promoteur, il n'existe aucune preuve d'un quelconque avantage clinique lié à ce mécanisme novateur.
- L'AP est une maladie chronique exigeant un traitement à vie. Il existe une incertitude quant à l'efficacité et à l'innocuité à long terme du guselkumab relativement à celles d'autres ARMM biologiques ou ARMM synthétiques ciblés actuellement disponibles dans le traitement d'une AP évolutive.
- Le CCEM a discuté de la place du guselkumab au sein de l'arsenal thérapeutique. Selon le clinicien expert, le guselkumab peut être utilisé comme traitement biologique de première ou de deuxième intention. Cet expert souligne que le guselkumab peut être privilégié en première intention pour les patients présentant, outre l'atteinte musculosquelettique, un psoriasis modéré.

## Contexte

L'AP est une maladie musculosquelettique inflammatoire au tableau hétérogène et à l'évolution variée. Tout en étant associée à un psoriasis, cette maladie présente des caractéristiques cliniques variables affectant de multiples zones corporelles, notamment une arthrite périphérique, une enthésite (soit une sensibilité douloureuse et un gonflement au niveau de l'insertion osseuse des tendons et des ligaments), une dactylite (soit un gonflement de l'ensemble du doigt) et une atteinte axiale (soit une inflammation des articulations

dorsales). La douleur et la raideur des articulations atteintes sont les principaux symptômes, tandis que de nombreux patients présentent aussi une fatigue. La prévalence de l'AP varie selon la définition des cas et l'emplacement géographique; son estimation est de 1 à 2 cas pour 1 000 personnes dans la population générale. Une étude canadienne de population a estimé que le taux de prévalence cumulé et normalisé selon le sexe et l'âge de l'AP en Ontario s'échelonnait de 0,09 % en 2008 à 0,15 % en 2015.

Plusieurs classes médicamenteuses sont utilisées dans le traitement pharmacologique de l'AP, parmi lesquelles les antiinflammatoires non stéroïdiens (AINS), les ARMM classiques (p. ex. méthotrexate, sulfasalazine et léflunomide), les ARMM biologiques (p. ex. inhibiteurs du TNF, inhibiteurs de l'interleukine [IL]-23, inhibiteurs des IL-12/23 et inhibiteurs de l'IL-17) et les ARMM synthétiques ciblés (p. ex. aprémilast, upadacitinib et tofacitinib).

Le guselkumab est un anticorps monoclonal de type immunoglobuline G1 lambda humain qui se lie à la protéine IL-23 et inhibe sa liaison à son propre récepteur à la surface des cellules. Le guselkumab est approuvé dans le traitement de l'AP évolutive chez l'adulte, seul ou combiné à un ARMM classique (p. ex. méthotrexate), et il se présente sous la forme d'une solution de 1 ml dosée à 100 mg/ml pour injection sous-cutanée, conditionnée dans une seringue préremplie ou dans un dispositif d'injection contrôlable par le patient. La posologie recommandée dans le traitement de l'AP est de 100 mg par voie sous-cutanée aux semaines 0 et 4, puis toutes les 8 semaines.

## Sources d'information utilisées par le Comité

Pour formuler sa recommandation, le Comité s'est penché sur les renseignements ci-dessous :

- un examen de 3 ECR réalisés chez des adultes atteints d'AP évolutive;
- des points de vue de patients recueillis par des groupes de patients : *Arthritis Consumer Experts (ACE)*, l'Association canadienne des patients atteints de psoriasis en partenariat avec le Réseau canadien du psoriasis, et *Canadian Arthritis Patient Alliance* en partenariat avec la Société de l'arthrite du Canada et *CreakyJoints*;
- les commentaires des régimes publics d'assurance médicaments participant au processus d'examen de l'ACMTS;
- les commentaires d'un spécialiste clinique possédant une expertise dans le diagnostic et le traitement de l'AP;
- les commentaires d'un groupe de cliniciens, le *Canadian Rheumatologist Psoriatic Arthritis Interest Group*;
- un examen du modèle pharmacoéconomique et du rapport soumis par le promoteur;
- un examen des données probantes indirectes issues de 2 MR;
- un examen des données à plus long terme issues de la phase de prolongation non contrôlée des 3 ECR.



## Points de vue des parties prenantes

### Observations des patients

Trois exposés d'observations de patients ont été soumis pour cet examen, provenant de six groupes de patients différents : ACE, Association canadienne des patients atteints de psoriasis en partenariat avec le Réseau canadien du psoriasis, et *Canadian Arthritis Patient Alliance* en partenariat avec la Société de l'arthrite du Canada et *CreakyJoints*. Pour éclairer cette soumission, l'ACE a eu recours à une enquête réalisée chez des patients entre décembre 2020 et janvier 2021, à laquelle ont répondu 5 patients initialement, suivis de 1 autre patient en mai 2022. Les 5 autres organisations ont participé sous la forme d'une enquête conjointe, qui incluait au total 71 répondants.

Les répondants ont signalé un éventail de symptômes difficiles à maîtriser, parmi lesquels une raideur articulaire (79 %), une fatigue (75 %), des modifications au niveau des ongles des doigts et des orteils (63 %), une douleur de hanche (61 %), une douleur dorsale (51 %), une anxiété (47 %) et un stress (33 %). Pour ce qui est des répercussions les plus importantes de l'AP sur la qualité de vie quotidienne, les répondants ont indiqué que cette affection perturbait le travail (54 %), les relations sociales (52 %), la confiance en soi (50 %), la santé mentale (50 %), la vie sexuelle (50 %), la vie de famille (38 %) et les amitiés (24 %). Parmi les autres répercussions figuraient une gêne et une timidité liées à la symptomatologie de l'AP. Du fait que la maladie réduit leur mobilité et leur capacité à participer aux activités et qu'elle affecte leur santé mentale et leur bien-être social, les répondants indiquent également que certaines tâches ou corvées domestiques, comme la cuisine, le nettoyage et les courses, doivent être déléguées aux aidants, et qu'une assistance devient nécessaire pour se rendre aux rendez-vous médicaux, et en revenir.

Les répondants à l'enquête indiquent aussi avoir l'expérience de plusieurs types de traitement, dont les AINS, les corticostéroïdes, les ARMM synthétiques classiques comme le méthotrexate, et les ARMM biologiques. Parmi ces répondants, 32 % évoquent la très grande efficacité des médicaments biologiques, 23 % celle des stéroïdes oraux et 21 % celle des autres ARMM. Les répondants indiquent également les besoins actuellement non comblés en matière de traitement sur le plan de la maîtrise des symptômes et de la tolérabilité des effets indésirables.

Deux répondants ayant l'expérience du guselkumab ont indiqué que ce médicament était efficace pour atténuer le psoriasis et l'arthrite, ainsi que pour ralentir l'évolution de la maladie. L'un et l'autre ont déclaré qu'ils n'avaient pas ressenti d'effets secondaires.

Les répondants s'attendent à ce que les nouveaux traitements améliorent les résultats clés suivants : maîtrise des symptômes (p. ex. réduction de la douleur et de la fatigue, amélioration de la mobilité), tolérabilité des effets secondaires, administration du médicament, amélioration de la capacité à travailler et à assumer les tâches et les activités quotidiennes, et amélioration de la qualité de vie.

### Observations des cliniciens

#### Clinicien expert consulté par l'ACMTS

Une proportion importante de patients ne parviennent pas à la réponse minimale au premier traitement, ou cette réponse disparaît au cours du temps. De plus, certains traitements

entraînent plus d'effets indésirables que d'autres. Il est ainsi nécessaire de disposer de médicaments dont le mécanisme d'action est nouveau ou le profil d'innocuité différent, afin de pouvoir offrir d'autres options thérapeutiques à ces patients dont la réponse au traitement est inadéquate ou qui ne tolèrent pas celui-ci. Selon le clinicien expert, le guselkumab peut être utilisé comme traitement biologique de première ou de deuxième intention. Il peut être un traitement de première intention privilégié chez les patients qui présentent un psoriasis modéré, outre leur atteinte musculosquelettique. Le guselkumab peut être combiné au méthotrexate ou au léflunomide; il n'existe cependant aucune donnée probante en faveur de sa combinaison à d'autres médicaments biologiques.

La réponse au traitement est fondée sur la réduction du nombre d'articulations présentant une inflammation, ainsi que sur l'amélioration de l'état cutané et des résultats rapportés par les patients (p. ex. sur le plan de l'évaluation de la douleur, de l'état fonctionnel et de la fatigue). Selon le clinicien expert, on définit une amélioration clinique majeure comme étant une amélioration d'au moins 50 %, mais les critères peuvent aussi prévoir une réduction à un niveau minimal de l'activité de la maladie, voire une rémission, l'une et l'autre étant évaluées à l'aide d'instruments dédiés. On peut s'attendre à une réponse initiale dans les trois mois après le début du traitement, et à une amélioration plus importante dans les six mois. Selon l'expert, si un patient ne présente aucune amélioration dans les 3 à 6 mois, il doit être jugé non répondeur au traitement et peut alors recevoir un autre médicament. L'expert précise que, dans l'idéal, le guselkumab est prescrit par un spécialiste qui connaît ce médicament et son emploi ou, à défaut, en concertation avec un dermatologue ou un rhumatologue.

### Groupes de cliniciens

L'ACMTS a reçu les observations d'un groupe de cliniciens du *Canadian Rheumatologist Psoriatic Arthritis Interest Group*, fondées sur les réponses de 6 cliniciens pratiquant dans des contextes universitaires ou communautaires. Ces observations de cliniciens concordent amplement avec celles du clinicien expert consulté par l'ACMTS. Aucune opposition essentielle entre les points de vue de ces 6 cliniciens et du clinicien expert consulté aux fins de cet examen n'est rapportée.

### Observations des régimes d'assurance médicaments

On a recueilli les commentaires des régimes d'assurance médicaments qui participent aux processus d'examen de remboursement de l'ACMTS. Les aspects ci-dessous sont les facteurs clés qui pourraient influencer sur la mise en œuvre d'une recommandation de l'ACMTS sur le remboursement du guselkumab :

- comparateurs pertinents;
- amorce du traitement;
- poursuite du traitement ou renouvellement du remboursement;
- cessation du traitement;
- prescription;
- aspects systémiques et économiques.

Le clinicien expert consulté par l'ACMTS a fourni des conseils sur les questions potentielles de mise en œuvre soulevées par les régimes d'assurance médicaments.

**Tableau 2 : Réponses aux questions des régimes d'assurance publics**

Questions de mise en œuvre	Réponse
<b>Comparateurs pertinents</b>	
<p>L'essai DISCOVER-1 (ECR de phase III, à double insu et multicentrique) ne compare pas les effets du guselkumab à ceux d'un comparateur biologique. Il inclut cependant des patients n'ayant pas répondu à un traitement standard (p. ex. aprémilast [qui n'est remboursé dans aucune province et aucun territoire canadien dans le traitement de l'AP], ARMM non biologiques, AINS ou anti-TNF).</p> <p>L'essai DISCOVER-2 (ECR de phase III, à double insu et multicentrique) évalue des patients n'ayant pas répondu à des traitements non biologiques standards (aprémilast [qui n'est remboursé dans aucune province et aucun territoire canadien dans le traitement de l'AP], ARMM non biologiques ou AINS).</p> <p>L'essai COSMOS (ECR) évalue des patients ayant arrêté un traitement par 1 ou 2 anti-TNF en raison d'un manque d'efficacité ou d'une intolérance.</p> <p>Aucun ECR de phase III ne compare directement le guselkumab à d'autres traitements biologiques comme les anti-TNF alpha (p. ex. certolizumab, étanercept, infliximab, adalimumab ou golimumab) ou les inhibiteurs d'interleukine (p. ex. inhibiteurs de l'IL-17A [sécukinumab ou ixékizumab] ou de l'IL-23 [ustékinumab]). Le promoteur a inclus des patients n'ayant pas répondu à des anti-TNF, mais les a randomisés dans des groupes recevant soit le traitement à l'étude, soit un placebo. Il n'existe donc aucune donnée probante de non-infériorité ou de supériorité du guselkumab relativement aux options thérapeutiques actuellement remboursées par les régimes d'assurance médicaments gouvernementaux au Canada.</p>	<p>Ce commentaire des régimes d'assurance médicaments vise à guider les délibérations du Comité.</p>
<p>Les biosimilaires de l'adalimumab, de l'étanercept et de l'infliximab sont disponibles pour le traitement de cette affection et offrent des remises importantes aux provinces et aux territoires. Le brevet de l'ustékinumab est expiré et des biosimilaires sont actuellement en essais de phase III (p. ex. l'ABP 564 d'Amgen) dans le traitement de l'AP.</p> <p>Il est essentiel de disposer d'études comparant directement le guselkumab à des comparateurs dans le contexte à l'étude pour que les payeurs publics envisagent son inscription sur la liste des régimes d'assurance médicaments gouvernementaux.</p>	<p>Ce commentaire des régimes d'assurance médicaments vise à guider les délibérations du Comité.</p>
<b>Amorce du traitement</b>	
<p>Dans l'essai DISCOVER-1, seuls 30 % de la population d'étude ont déjà reçu jusqu'à 2 traitements anti-TNF; cependant, l'essai COSMOS exige que les patients n'aient pas répondu à 2 anti-TNF, voire à un seul, pour être recrutés.</p>	<p>Ce commentaire des régimes d'assurance médicaments vise à guider les délibérations du Comité.</p>
<p>Les patients des essais DISCOVER-1 et 2 doivent avoir répondu de manière inadéquate à des ARMM non biologiques, à l'aprémilast ou aux AINS. De plus, l'essai DISCOVER-1 inclut des patients ayant reçu des anti-TNF.</p>	<p>Ce commentaire des régimes d'assurance médicaments vise à guider les délibérations du Comité.</p>

Questions de mise en œuvre	Réponse
<p>Les critères d’amorce du traitement doivent préférablement concorder avec ceux des médicaments figurant actuellement sur les listes de médicaments assurés des différents régimes publics, ce qui inclut les anti-TNF et les inhibiteurs d’IL. Il serait également utile pour les régimes d’assurance médicaments que ces critères concordent avec les critères d’amorce d’un traitement par les inhibiteurs des JAK ayant fait l’objet d’une recommandation de remboursement favorable de l’ACMTS dans le traitement de l’AP.</p> <p>Les critères d’amorce d’un traitement de l’AP par les médicaments biologiques ou les inhibiteurs des JAK doivent-ils être appliqués au guselkumab?</p>	<p>Le CCEM et le clinicien expert estiment que les critères pour l’amorce du guselkumab devraient concorder avec ceux des autres médicaments biologiques.</p>
<b>Poursuite du traitement ou renouvellement du remboursement</b>	
<p>Il est souhaitable pour les régimes d’assurance médicaments que les critères de poursuite et de renouvellement du traitement concordent avec ceux des autres médicaments biologiques et des inhibiteurs des JAK remboursés dans ce domaine thérapeutique.</p> <p>Les critères de poursuite et de renouvellement des traitements biologiques de l’AP et des inhibiteurs des JAK doivent-ils être appliqués au guselkumab?</p>	<p>Comme le clinicien expert, le CCEM juge que les critères de renouvellement du guselkumab devraient concorder avec ceux des autres médicaments biologiques.</p>
<b>Cessation du traitement</b>	
<p>Il est préférable pour les régimes d’assurance médicaments que les critères d’arrêt du traitement concordent avec ceux des autres médicaments biologiques et des inhibiteurs des JAK.</p> <p>Les critères d’arrêt des médicaments biologiques de l’AP et des inhibiteurs des JAK doivent-ils être appliqués au guselkumab?</p>	<p>Le CCEM partage l’avis du clinicien expert selon lequel les critères d’arrêt du guselkumab devraient concorder avec ceux des autres médicaments biologiques.</p>
<b>Prescription</b>	
<p>En général, les patients sont limités à 1 médicament biologique à la fois et autorisés à changer de médicament biologique s’ils ont essayé le premier de manière appropriée, si leur affection n’a pas répondu à ce premier traitement, ou en cas d’effets indésirables graves ou de contre-indications. Les patients ne sont pas autorisés à reprendre un médicament biologique déjà essayé si l’on juge que leur maladie n’a pas répondu à ce premier traitement. Il n’existe aucune restriction quant à une combinaison avec des ARMM classiques.</p> <p>Les critères de combinaison des médicaments biologiques et des inhibiteurs des JAK dans le traitement de l’AP doivent-ils être appliqués au guselkumab?</p>	<p>Le CCEM et le clinicien expert estiment que le guselkumab peut être utilisé en combinaison avec des traitements à action générale non biologiques, mais pas avec d’autres médicaments biologiques.</p>
<p>Il est préférable que les critères d’amorce du guselkumab concordent avec ceux des autres médicaments biologiques et des inhibiteurs des JAK.</p> <p>Les critères d’amorce des médicaments biologiques et des inhibiteurs des JAK dans le traitement de l’AP doivent-ils être appliqués au guselkumab?</p>	<p>Le CCEM et le clinicien expert estiment que les critères pour l’amorce du guselkumab devraient concorder avec ceux des autres médicaments biologiques.</p>
<b>Aspects systémique et économique</b>	
<p>Dans ce domaine thérapeutique, un certain nombre d’autorités sanitaires ont mis en place des initiatives et des politiques relatives aux biosimilaires, qui comportent la suppression du médicament</p>	<p>Ce commentaire des régimes d’assurance médicaments vise à guider les délibérations du Comité.</p>

Questions de mise en œuvre	Réponse
<p>biologique original de la liste des traitements, au seul profit de la molécule biosimilaire.</p> <p>Quand l'analyse de l'impact budgétaire pancanadien est ajustée pour modéliser l'adoption par toutes les autorités sanitaires d'initiatives sur les biosimilaires concernant l'adalimumab, l'étanercept et l'infliximab, l'ajout du guselkumab augmente le cout différentiel de 2 millions de dollars (cout sur 3 ans sans politique sur les biosimilaires) à 10 millions de dollars (cout sur 3 ans avec politiques sur les biosimilaires). En conséquence, l'ajout du guselkumab aux listes de médicaments assurés des régimes publics d'assurance médicaments augmente le cout différentiel, en particulier dans les provinces et les territoires mettant déjà en œuvre une initiative sur les biosimilaires. Pour garantir la pérennité des régimes d'assurance médicaments, les valeurs négociées nécessitent une réduction de prix pour atteindre un prix comparable au prix confidentiel du biosimilaire le moins couteux.</p>	
<p>Un nombre important de médicaments biologiques ont fait l'objet de négociations de prix par l'APP pour le traitement de l'AP et ont été intégrés à la liste des régimes d'assurance médicaments gouvernementaux.</p> <p>Existe-t-il des données probantes appuyant le paiement par les régimes d'assurance médicaments d'un surcout pour le guselkumab par rapport à l'anti-TNF biosimilaire le moins cher?</p>	<p>Le CCEM et le clinicien expert estiment que le guselkumab offre une autre option thérapeutique aux Canadiens atteints d'AP, mais qu'il n'existe pas de donnée probante justifiant un surcout.</p>

AINS = antiinflammatoire non stéroïdien; AP = arthrite psoriasique; APP = Alliance pancanadienne pharmaceutique; ARMM = antirhumatismal modificateur de la maladie; CCEM = Comité canadien d'experts en examen; ECR = essai clinique randomisé; IL = interleukine; JAK = Janus kinase; TNF = facteur de nécrose tumorale

## Données probantes cliniques

### Essais pivots et essais de protocole acceptable

#### Description des essais

Trois ECR à double insu et contrôlés par placebo respectaient les critères d'inclusion de la revue systématique. Les essais pivots (DISCOVER-1 et 2) incluaient des patients atteints d'AP évolutive ayant répondu de manière inadéquate aux ARMM classiques, à l'aprémilast ou aux AINS. L'essai DISCOVER-1 (n = 381) a recruté une population mixte de patients n'ayant pas reçu de traitement biologique antérieur, et de patients – jusqu'à 30 % de cette population – ayant déjà reçu 1 ou 2 inhibiteurs du TNF alpha. Dans l'essai DISCOVER-2, tous les patients recrutés n'avaient jamais reçu de traitement biologique (n = 741). L'essai COSMOS a inclus des patients atteints d'AP évolutive qui étaient intolérants ou avaient répondu de manière inadéquate à 1 ou 2 inhibiteurs du TNF alpha (n = 285). Ces essais se sont principalement déroulés en Europe, quelques sites se situant par ailleurs en Asie, aux États-Unis, en Australie, en Israël et au Canada (essai DISCOVER-1 seulement).

Les patients étaient randomisés dans des groupes recevant soit un placebo ou 100 mg de guselkumab administrés par voie sous-cutanée aux semaines 0 et 4, puis toutes les 8 semaines pendant 24 semaines. Les essais DISCOVER-1 et DISCOVER-2 comportaient aussi un troisième groupe de traitement recevant 100 mg de guselkumab toutes les 4 semaines, ce qui ne respecte pas la posologie de guselkumab recommandée par Santé Canada; les résultats sur ce groupe n'ont donc pas été pris en compte dans ce rapport. Les

durées totales de ces essais étaient de 52 semaines (essai DISCOVER-1), de 100 semaines (essai DISCOVER-2) et de 48 semaines (essai COSMOS), les patients recevant un placebo pouvant éventuellement être intégrés au groupe guselkumab à partir de la semaine 24. Durant ces essais, les patients pouvaient continuer à recevoir du méthotrexate, du léflunomide, de l'hydroxychloroquine, de la sulfasalazine, des corticostéroïdes oraux ou des AINS, si les doses reçues étaient constantes et n'excédaient pas la dose maximale précisée par le protocole. Un traitement d'échappement précoce par ARMM classiques, corticostéroïdes ou AINS, ou le passage du groupe placebo au groupe guselkumab (dans l'essai COSMOS) était possible à la semaine 16 pour les patients dont le nombre d'articulations enflées et douloureuses s'était amélioré de moins de 5 %.

Le critère d'évaluation principal de tous les essais était la proportion de patients présentant à la semaine 24 une amélioration de 20 % du score du Collège américain de rhumatologie (ACR, pour *American College of Rheumatology*), notée ACR 20. Une réponse ACR 20 était définie comme une amélioration de 20 % ou plus du score de départ quant au nombre d'articulations enflées (66 articulations) et d'articulations présentant une sensibilité douloureuse (68 articulations), et une amélioration de 20 % ou plus relativement aux scores de départ de 3 des 5 évaluations suivantes : évaluation de la douleur par le patient, évaluation globale de l'activité de la maladie par le patient, évaluation globale de l'activité de la maladie par le médecin, score à l'HAQ-DI et dosage de la protéine C réactive. Parmi les autres résultats d'intérêt figuraient l'amélioration du score à l'HAQ-DI et de la PCS de l'échelle SF-36 relativement aux scores de départ, et les effets du traitement sur les plaques de psoriasis (mesure fondée sur les scores IGA et PASI).

L'âge moyen des patients recrutés s'échelonnait de 44,9 ans (écart-type [ÉT] = 11,9) à 49,1 ans (ÉT = 12,3) sur l'ensemble des groupes de traitement des trois essais. Les proportions de femmes étaient comprises entre 46 % et 55 % et la plupart des patients étaient blancs (89 % à 98 %; proportion non déclarée pour l'essai COSMOS). Le nombre moyen d'articulations enflées s'échelonnait de 9,0 (ÉT = 5,7) à 12,3 (ÉT = 6,9), et celui d'articulations présentant une sensibilité douloureuse de 18,2 (ÉT = 10,7) à 21,6 (ÉT = 13,1). Chez environ deux tiers des patients, le psoriasis touchait au moins 3 % de la surface corporelle. Deux tiers de patients signalaient une enthésite tandis qu'environ 40 % présentaient une dactylite au début de l'essai. La majorité des patients recevaient du méthotrexate au début de l'essai (54 % à 63 %), une moindre proportion de patients recevant les autres ARMM classiques autorisés (de 0 % à 7 %). Dans les essais DISCOVER, de 14 % à 20 % des patients recevaient au départ des corticostéroïdes oraux, comparativement à une proportion de 4 % à 5 % dans l'essai COSMOS.

### Efficacité

Dans l'essai DISCOVER-1, 52,0 % des patients du groupe recevant du guselkumab toutes les 8 semaines parviennent à une réponse ACR 20 à 24 semaines, comparativement à 22,2 % du groupe placebo. La différence absolue est de 29,8 % (IC à 95 % de 18,6 % à 41,1 %;  $P < 0,001$ ) en faveur du guselkumab toutes les 8 semaines par rapport au placebo. La proportion de patients parvenus à une amélioration d'au moins 50 % (ACR 50) est de 29,9 % par rapport à 8,7 % (différence absolue de 21,4 %; IC à 95 % de 12,1 % à 30,7 %), tandis que celle parvenue à une amélioration d'au moins 70 % (ACR 70) est de 11,8 % par rapport à 5,6 % (différence absolue de 6,4 %; IC à 95 % de -0,3 % à 13,1 %) en faveur du guselkumab toutes les 8 semaines par rapport au placebo. Cependant, les réponses ACR 50 et ACR 70 ne sont pas ajustées pour tenir compte des comparaisons multiples et les résultats à cet égard doivent donc être interprétés en prenant en compte le risque accru d'erreur de type I.

Parmi les patients n'ayant jamais reçu de traitement biologique (essai DISCOVER-2), 64,1 % et 32,9 % parviennent à une réponse ACR 20 à 24 semaines dans le groupe guselkumab toutes les 8 semaines et le groupe placebo, respectivement, avec une différence absolue de 31,2 % (IC à 95 % de 22,9 % à 39,5 %;  $P < 0,001$ ). La proportion de patients parvenus à une réponse ACR 50 est de 31,5 % par rapport à 14,2 % (différence absolue de 17,2 %; IC à 95 % de 10,0 % à 24,4 %), tandis que la proportion de patients parvenus à une réponse ACR 70 est de 18,5 % par rapport à 4,1 % (différence absolue de 14,5 %; IC à 95 % de 9,1 % à 19,9 %). Les réponses ACR 50 et ACR 70 ne sont pas ajustées pour tenir compte des comparaisons multiples (c.-à-d. que l'erreur de type I ne l'est pas non plus).

En ce qui concerne les patients ayant déjà reçu un traitement biologique et recrutés pour l'essai COSMOS, 44,4 % et 19,8 % d'entre eux parviennent à une réponse ACR 20 à la semaine 24 dans le groupe guselkumab toutes les 8 semaines et le groupe placebo, respectivement. La différence absolue entre les groupes, en faveur du guselkumab, est de 24,6 % (IC à 95 % de 14,1 % à 35,2 %;  $P < 0,001$ ). On note également une différence en faveur du guselkumab toutes les 8 semaines par rapport au placebo quant à la proportion de patients parvenus à une réponse ACR 50 (19,6 % par rapport à 5,2 %; différence absolue de 14,3 %; IC à 95 % de 7,2 % à 21,4 %;  $P < 0,001$ ). Une réponse ACR 70 est atteinte par 7,9 % des patients du groupe guselkumab toutes les 8 semaines par rapport à 1,0 % de ceux du groupe placebo, avec une différence absolue de 6,8 % (IC à 95 % de 2,6 % à 11,1 %). La réponse ACR 70 n'est pas ajustée pour tenir compte des comparaisons multiples.

Dans les essais DISCOVER, les rapports de cotes de la réponse ACR 20 concordent généralement d'un sous-groupe à l'autre si l'on se base sur l'utilisation antérieure d'un inhibiteur du TNF alpha et sur celle d'ARMM non biologiques, de corticostéroïdes oraux ou d'AINS en début d'essai, bien que les essais n'aient potentiellement pas la puissance nécessaire pour détecter les différences d'un sous-groupe à l'autre. L'essai COSMOS ne notifie aucune donnée pour un quelconque sous-groupe d'intérêt dans la perspective de cet examen.

L'incapacité a été évaluée sur l'HAQ-DI, instrument composé de 20 questions destinées au patient qui établissent le degré de difficulté qu'a une personne pour accomplir les tâches dans 8 domaines fonctionnels (s'habiller, se lever, manger, marcher, se laver, atteindre, prendre, et activités de la vie quotidienne). Le score global, moyenne des scores dans les 8 domaines d'intérêt, s'échelonne de 0 (pas d'incapacité) à 3 (incapacité totale). L'évolution du score à l'HAQ-DI entre le début de l'essai et la semaine 24 est en faveur du guselkumab toutes les 8 semaines par rapport au placebo dans tous les essais. La différence entre les moyennes des moindres carrés (MC) par rapport au groupe placebo est de -0,25 (IC à 95 % de -0,36 à -0,13;  $P < 0,001$ ) dans l'essai DISCOVER-1, de -0,24 (IC à 95 % de -0,32 à -0,15;  $P < 0,001$ ) dans l'essai DISCOVER-2, et de -0,17 (IC à 95 % de -0,28 à -0,06;  $P = 0,003$ ) dans l'essai COSMOS. D'un essai à l'autre, les différences entre les groupes et au sein des groupes n'excèdent pas la différence minimale importante (DMI) de 0,35 indiquée par le promoteur, à l'exception de la variation par rapport au début de l'essai dans le groupe guselkumab toutes les 8 semaines dans l'essai DISCOVER-2.

L'évolution, entre le début de l'essai et la semaine 24, de la PCS de l'échelle SF-36 est en faveur du guselkumab toutes les 8 semaines par rapport au placebo dans les trois essais. La différence entre les moyennes des MC est de 4,1 (IC à 95 % de 2,4 à 5,9;  $P < 0,001$ ) dans l'essai DISCOVER-1, de 4,0 (IC à 95 % de 2,7 à 5,2;  $P = 0,011$ ) dans l'essai DISCOVER-2 et de 3,9 (IC à 95 % de 2,5 à 5,4;  $P < 0,001$ ) dans l'essai COSMOS. Les rapports d'essai clinique définissaient comme cliniquement significative une augmentation d'au moins 5 points, mais une DMI de 3,74 points est également trouvée dans la littérature. Aucune différence

statistiquement significative n'est mise en évidence entre le groupe guselkumab toutes les 8 semaines et le groupe placebo en ce qui concerne l'évolution entre le début de l'essai et la semaine 24 de la composante mentale globale de l'échelle SF-36.

Dans tous les essais, les mesures des résultats obtenus sur le psoriasis sont analysées dans le sous-groupe de patients dont le psoriasis touche 3 % ou plus de la surface corporelle et dont le score IGA est égal ou supérieur à 2 en début d'essai (soit de 55 % à 74 % des patients selon le groupe de traitement). La gravité du psoriasis est analysée sur un ensemble composite d'évaluations faites par le médecin, soit les scores IGA et PASI. Pour le score de gravité IGA, les lésions psoriasiques peuvent être disparues (0), minimales (1), légères (2), modérées (3) ou graves (4). Pour ce score, la réponse est définie comme un score de 0 ou 1, avec une diminution d'au moins 2 points depuis le début de l'essai. Le score PASI est une cotation de l'étendue et de la gravité du psoriasis et s'échelonne de 0 à 72 points, un score PASI supérieur à 10 indiquant une forme grave de la maladie. Les patients présentant une amélioration de 90 % et de 100 % de leur score PASI correspondent respectivement aux critères de réponse PASI 90 et PASI 100.

La proportion de patients présentant une réponse au score IGA à la semaine 24 est plus élevée dans le groupe guselkumab toutes les 8 semaines que dans le groupe placebo dans l'essai DISCOVER-1 (57,3 % par rapport à 15,4 %; différence absolue de 42,0 %; IC à 95 % de 28,9 % à 55,1 %;  $P < 0,001$ ) et l'essai DISCOVER-2 (70,5 % par rapport à 19,1 %; différence absolue de 50,9 %; IC à 95 % de 42,2 % à 59,7 %;  $P < 0,001$ ). Dans l'essai COSMOS, 48,1 % des patients du groupe guselkumab toutes les 8 semaines par rapport à 9,4 % des patients du groupe placebo parviennent à une réponse IGA, soit une différence absolue de 38,8 % (IC à 95 % de 27,3 % à 50,4 %), mais la valeur de  $P$  n'est pas ajustée pour tenir compte des comparaisons multiples et ce résultat donc être interprété avec prudence du fait du risque accru d'erreur de type I. La réponse PASI 100 relevée à la semaine 24 est un résultat secondaire dans l'essai COSMOS. Dans le groupe guselkumab, 30,8 % des patients obtiennent cette réponse, comparativement à 3,8 % dans le groupe placebo (différence absolue de 27,4 %; IC à 95 % de 17,9 % à 36,8 %;  $P < 0,001$ ). Dans les essais DISCOVER, la proportion de patients parvenus à une réponse PASI 100 est en apparence plus élevée dans le groupe guselkumab que dans le groupe placebo; ces résultats ne sont cependant pas ajustés pour tenir compte des comparaisons multiples et doivent donc être interprétés en prenant en compte le risque accru d'erreur de type I.

Pour les patients présentant en début d'essai une enthésite ou une dactylite, les résultats des essais DISCOVER-2 et COSMOS laissent penser qu'il existe une amélioration de l'une et l'autre dans le groupe guselkumab toutes les 8 semaines relativement au groupe placebo, mais aucune différence statistiquement significative n'est mise en évidence entre les groupes dans l'essai DISCOVER-1. Selon l'analyse prévue de l'ensemble des données issues des essais DISCOVER, l'enthésite de 49,6 % du groupe guselkumab toutes les 8 semaines et de 29,4 % des patients du groupe placebo est résolue à la semaine 24, avec une différence entre les groupes de 20,1 % (IC à 95 % de 11,8 % à 28,5 %;  $P = 0,03$ ). La proportion de patients dont la dactylite est résolue à la semaine 24 est de 59,4 % dans le groupe guselkumab toutes les 8 semaines par rapport à 42,2 % dans le groupe placebo (différence entre les groupes = 18,0 %; IC à 95 % de 7,4 % à 28,6 %;  $P = 0,03$ ). Aucun des essais ne met en évidence une différence statistiquement significative entre le guselkumab administré toutes les 8 semaines et le placebo sur le plan de la proportion des patients indiquant une amélioration clinique importante de l'atteinte axiale selon l'indice BASDAI (*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*). Il est intéressant de noter que ces résultats sont recueillis dans des sous-groupes de patients traités qui peuvent ne pas être équilibrés pour ce qui est des



caractéristiques démographiques et pathologiques de départ en raison de l'absence de stratification lors de la randomisation.

Les symptômes de fatigue ont été évalués sur le questionnaire FACIT-Fatigue (*Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue*). Le score s'échelonne de 0 à 52, le score le plus faible correspondant à la fatigue la plus extrême. Les estimations de la DMI vont de 3,1 points à 4 points. L'essai DISCOVER-1 rapporte une différence entre les moyennes des MC de 3,4 points (IC à 95 % de 1,4 à 5,4), l'essai DISCOVER-2 une différence entre les moyennes des MC de 4,0 (IC à 95 % de 2,5 à 5,5) et l'essai COSMOS une différence entre les moyennes des MC de 3,6 (IC à 95 % de 1,7 à 5,4) pour le guselkumab toutes les 8 semaines par rapport au placebo. Ce résultat n'est pas ajusté pour tenir compte des comparaisons multiples (c.-à-d. que le risque d'erreur de type I ne l'est pas non plus).

L'évolution radiographique de la maladie est un résultat secondaire majeur dans l'essai DISCOVER-2. Cette évolution est évaluée à l'aide du score de van der Heijde-Sharp modifié, soit la somme du score d'érosion des articulations et du score de pincement articulaire, qui s'échelonne de 0 (le mieux) à 528 (le pire). À 24 semaines, l'essai ne permet pas de mettre en évidence une différence statistiquement significative entre le guselkumab toutes les 8 semaines et le placebo quant à l'évolution du score de van der Heijde-Sharp modifié depuis le début; cependant, la durée de cet essai est peut-être insuffisante pour permettre de détecter une telle différence.

### Innocuité

La fréquence des effets indésirables est en général semblable d'un groupe à l'autre dans tous les essais; on parle de 42 % à 54 % des patients dans les groupes guselkumab toutes les 8 semaines et de 41 % à 60 % des patients dans les groupes placebos rapportant un effet indésirable, ou plus, au cours des 24 semaines de traitement. Une nasopharyngite (4 % à 13 %), une infection du tractus respiratoire supérieur (2 % à 5 %) et une augmentation de l'alanine aminotransférase (2 % à 6 %) sont les effets indésirables les plus courants dans les groupes guselkumab toutes les 8 semaines, ces effets étant notifiés avec une fréquence comparable dans les groupes placebos. En général, la fréquence des infections est semblable dans les groupes guselkumab toutes les 8 semaines (16 % à 26 %) et placebo (18 % à 25 %) d'un essai à l'autre, et peu d'infections graves sont notifiées (0 % à 0,5 % dans les groupes guselkumab toutes les 8 semaines).

La fréquence des effets indésirables graves s'échelonne de 1 % à 4 % dans les groupes guselkumab toutes les 8 semaines et de 3 % à 4 % dans les groupes placebos. Il n'y a jamais plus de 1 patient par groupe de traitement qui rapporte un effet indésirable grave particulier. La fréquence des effets indésirables ayant entraîné l'arrêt du traitement est généralement faible et du même ordre d'un groupe de traitement à l'autre (1 % à 3 %). Dans l'essai DISCOVER-1, 1 patient du groupe placebo est décédé d'une insuffisance cardiaque. Aucun autre décès n'est notifié dans les 24 premières semaines des essais.

### Évaluation critique

Le risque de biais liés à la randomisation et à la dissimulation de l'affectation éventuelle au traitement d'intérêt a été évalué comme faible pour tous les essais et, en général, les caractéristiques des patients et les interventions thérapeutiques concomitantes sont apparues équilibrées entre les groupes au début des essais. Ceux-ci ont été menés en double insu et des mesures ont été prises afin de maintenir l'insu des patients comme celui des chercheurs. Un évaluateur indépendant, qui ne participait donc pas aux essais, a procédé

à des évaluations conjointes. De ce fait, le risque de biais lors des mesures de résultats est faible pour tous les essais. La fréquence de sorties d'essai étant faible et semblable dans tous les groupes, le risque de biais en raison de données de résultats manquantes est faible. Toutes les populations d'analyse, qui n'ont exclu qu'un seul patient randomisé dans l'essai DISCOVER-2, sont utilisées pour l'évaluation de tous les résultats d'efficacité; les analyses sont donc appropriées pour estimer les effets de l'affectation au traitement d'intérêt.

Dans tous les essais, l'indicateur principal et les autres indicateurs dichotomiques de résultat sont analysés à l'aide d'un test de Cochran-Mantel-Haenszel stratifié selon les facteurs de stratification de la randomisation, les données manquantes étant traitées comme une absence de réponse au traitement. Les essais DISCOVER utilisent un modèle ANCOVA ajusté, tandis que l'essai COSMOS utilise des modèles mixtes non ajustés comme modèles de mesures répétées visant à analyser les résultats continus. Les données manquantes sont traitées selon l'hypothèse de données manquantes aléatoires, ce qui ne correspond pas forcément à la réalité, mais n'est pas jugé comme constituant une source majeure de biais. Les analyses d'efficacité sont basées sur le paramètre composite, selon lequel tout patient qui répond aux critères d'échec thérapeutique est jugé comme non répondeur selon les critères binaires d'efficacité ou comme ne présentant pas d'amélioration clinique selon les mesures continues. Les critères d'échec thérapeutique incluent la sortie précoce de l'étude ou l'abandon du médicament étudié, ou encore l'amorce d'autres traitements de l'AP. L'évaluation de ce paramètre, qui envisage tout échec thérapeutique comme une évolution défavorable, peut entraîner une estimation plus prudente des effets du traitement. Il faut par ailleurs noter que 20 patients de l'essai COSMOS ont été incorrectement affectés à un traitement d'échappement précoce, alors qu'ils ne remplissaient pas les critères d'un échappement. Bien que le promoteur ait réalisé des analyses de sensibilité pour étudier les effets de cette erreur, ces analyses peuvent ne pas rendre pleinement compte des biais potentiels. Le taux d'erreur de type I est contrôlé dans tous les essais pour le résultat principal et pour certains résultats secondaires. Cependant, plusieurs résultats d'intérêt relativement à cet examen ne sont pas ajustés pour tenir compte des comparaisons multiples; les données correspondantes doivent donc être interprétées avec prudence du fait du risque accru d'erreur de type I. La randomisation n'est pas stratifiée selon l'existence d'un psoriasis, d'une enthésite, d'une dactylite ou d'une atteinte axiale; l'interprétation des résultats relatifs à ces localisations de la pathologie d'intérêt doit donc être nuancée par la possibilité de déséquilibres, sur le plan des caractéristiques démographiques et pathologiques de base, entre les groupes de traitement dans les sous-populations considérées. Le critère principal d'évaluation est la réponse ACR 20 mais, selon le clinicien expert, cette réponse constitue le niveau minimal d'amélioration pouvant présenter un intérêt chez ces patients. En pratique, l'objectif du traitement est d'obtenir des niveaux plus élevés de réponse.

Bien que les essais aient duré de 48 à 100 semaines, la période de comparaison a été limitée à 24 semaines de traitement de cette affection chronique. Pour des résultats comme l'évolution radiologique de la maladie, il se peut que la durée de traitement soit insuffisante pour détecter les effets du guselkumab. De plus, aucun des essais n'inclut de groupe témoin actif; il n'existe donc aucune donnée probante issue d'une comparaison directe du guselkumab à d'autres ARMM disponibles au Canada.

En ce qui concerne la validité externe, le clinicien expert n'a pas relevé de limite notable à une généralisabilité des résultats au vu de la population de patients recrutée. Le schéma posologique du guselkumab toutes les 8 semaines utilisé dans les essais est cohérent avec la posologie recommandée par Santé Canada, et l'expert déclare que l'emploi concomitant d'ARMM classiques est semblable à ce que l'on peut attendre dans la pratique. Il ne

mentionne pas que l'utilisation des corticostéroïdes oraux dans les essais DISCOVER est plus fréquente (14 % à 20 % des patients) que celle que l'on serait en droit de présumer au Canada. L'emploi d'un placebo comme comparateur en ajout aux ARMM classiques et aux AINS n'est pas cohérent avec les pratiques canadiennes chez les patients dont la maladie n'a pas répondu inadéquatement aux ARMM classiques ou aux ARMM biologiques. Les essais excluent les patients antérieurement traités par d'autres traitements biologiques, à l'exception des inhibiteurs du TNF; l'efficacité du traitement chez les patients présentant une intolérance ou une réponse inadéquate aux autres traitements biologiques, comme les inhibiteurs des JAK ou les autres inhibiteurs d'IL, n'est donc pas connue.

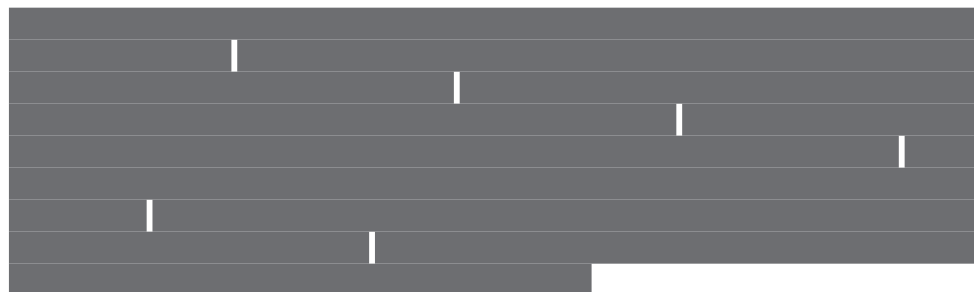
## Comparaisons indirectes

### Description des essais

Le promoteur a réalisé une MR des ECR qui évaluait en les comparant l'efficacité et l'innocuité du guselkumab et de 13 autres ARMM biologiques dans le traitement à court terme de l'AP aiguë. La comparaison indirecte était fondée sur une revue systématique de la littérature, et 34 ECR ont fourni des données pour contribuer à cette MR bayésienne. Les analyses étaient réalisées sur l'ensemble de la population atteinte d'AP, les seules analyses par sous-groupes réalisées ont trait aux antécédents de traitement par un médicament biologique (oui ou non). La durée de traitement était de 12 à 24 semaines.

Une autre MR a été trouvée par l'ACMTS lors d'une revue de la littérature. Réalisée par McInnes et coll. (2022), cette MR évaluait l'efficacité et l'innocuité d'ARMM biologiques autorisés ou non autorisés chez des patients présentant une AP évolutive. Au total, 46 ECR colligés grâce à une revue systématique de la littérature, sont inclus dans l'analyse bayésienne. La MR se penche sur 19 traitements biologiques, dont les résultats ont été évalués sur une durée de 12 à 26 semaines.

### Efficacité



Dans la MR de McInnes et coll. (2022), les taux de réponse ACR 20 et PASI 90 concordent essentiellement avec ceux de la MR soumise par le promoteur.

### Innocuité



Aucune donnée comparative d'innocuité n'est rapportée pour le guselkumab dans la MR de McInnes et coll. (2022).

## Évaluation critique

Bien que la comparaison indirecte soumise par le promoteur soit fondée sur une revue systématique de la littérature, ■ ECR sont exclus de la MR, et les critères de sélection des essais ou des résultats aux fins d'analyse ne sont pas déclarés. Une certaine hétérogénéité est mise en évidence quant aux caractéristiques des patients et des essais, et on ne sait pas bien si l'hypothèse de transitivité est satisfaite. Les auteurs de la MR ont essayé de tenir compte d'une possible variabilité des modificateurs d'effet en utilisant un modèle ajusté au risque de référence, mais on ne sait pas bien si ces modificateurs d'effet ont le même niveau d'effet dans les groupes recevant le traitement actif. Étant donné qu'on ne sait pas précisément dans quelle mesure la réponse au placebo est un substitut approprié pour des caractéristiques particulières ou des modificateurs d'effet donnés, ces analyses restent grevées d'une certaine incertitude. Des sous-groupes ont été créés en fonction d'une exposition antérieure à un traitement pour permettre l'analyse de populations plus homogènes de patients, mais certaines de ces analyses n'incluent les données que d'un nombre limité d'essais, et présentent souvent un niveau élevé d'incertitude, avec de larges intervalles de crédibilité. Aucun sous-groupe n'est étudié et aucune analyse de sensibilité n'est conduite pour étudier les effets potentiels de différences dans le délai d'évaluation des résultats, la durée de la maladie, les traitements de fond ou l'année de l'essai.

Les taux de réponse ACR et PASI sont analysés en utilisant un modèle ordinal, qui postule que les effets relatifs du traitement sont les mêmes pour tous les niveaux de réponse. De ce fait, bien que les données soient notifiées séparément pour chacun de ces niveaux, les déductions sont les mêmes pour chaque comparaison, que l'on envisage les réponses ACR 20, ACR 50, ACR 70 ou PASI. Du fait que les données sont regroupées aux différents temps de collecte, on ne sait pas précisément si cette hypothèse du modèle reflète la réalité (c.-à-d. si les effets relatifs du traitement sont cohérents d'un niveau de réponse à l'autre). Aucune analyse de sensibilité n'a été réalisée pour étudier les effets de cette hypothèse.

Dans la MR soumise par le promoteur, la capacité à établir la cohérence entre les données probantes directes et indirectes est limitée du fait qu'il existe peu de boucles fermées (seulement ■ études de comparaison directe), et que les tests statistiques de cohérence ne sont en général pas suffisamment puissants. De plus, la plupart des essais inclus dans la MR sont jugés à risque élevé ou mal défini de biais dans un domaine au moins.

D'autres limites de la MR de McInnes et coll. (2022) sont mises en évidence, parmi lesquelles des problèmes d'hétérogénéité sur le plan des caractéristiques des patients et des essais, une difficulté à établir une cohérence et des biais potentiels dans les ECR inclus.

Les données probantes indirectes se limitent à l'efficacité et à l'innocuité à long terme; de ce fait, les effets comparés à long terme restent grevés d'incertitude.

## Autres données probantes pertinentes

### Description des études

Les données d'efficacité et d'innocuité sont disponibles pour la phase de prolongation non contrôlée des essais DISCOVER-1 (52 semaines), DISCOVER-2 (100 semaines) et COSMOS (48 semaines). Les résultats relevés chez les patients ayant reçu le guselkumab à la posologie de 100 mg toutes les 8 semaines sont résumés à titre descriptif dans cette section, y compris ceux relevés chez les patients du groupe placebo de l'essai COSMOS qui ont rejoint dans un deuxième temps le groupe guselkumab toutes les 8 semaines.

## Efficacité

Les données de la phase de prolongation laissent penser que les effets thérapeutiques peuvent être maintenus chez les patients qui restent sous guselkumab toutes les 8 semaines durant 48 à 100 semaines. En effet, 76 des 112 patients (68 %) de l'essai DISCOVER-1 et 120 des 172 patients (70 %) de l'essai COSMOS atteignent une réponse ACR 20 aux semaines 48 ou 52. Dans l'essai DISCOVER-2, 85 des 234 (79 %) patients atteignent une réponse ACR 20 à la semaine 52, et 183 des 223 (82 %) à la semaine 100. Une réponse PASI 100 est indiquée par 36 des 75 (48 %) patients de l'essai DISCOVER-1 (semaine 52), 94 des 169 (57 %) patients de l'essai DISCOVER-2 (100 semaines) et 80 des 121 (66 %) patients de l'essai COSMOS (48 semaines).

## Innocuité

Au cours de la période de prolongation, de 31 % à 72 % des patients signalent un ou plusieurs effets indésirables, de 3 % à 9 % indiquent un effet indésirable grave, et de 1 % à 3 % arrêtent le traitement en raison d'effets indésirables. Aucun décès ne survient au cours de l'étude. Des infections sont signalées chez 43 % des patients de l'essai DISCOVER-1 et chez 29 % et 38 % des patients dans l'essai DISCOVER-2 aux semaines 52 et 100. Sur la période thérapeutique de 48 semaines de l'essai COSMOS, 22 % des patients recevant le guselkumab toutes les 8 semaines présentent une infection.

## Évaluation critique

Les limites de l'étude de prolongation comprennent le biais de sélection et l'absence de groupe témoin. Les données ne sont disponibles qu'en tant que statistiques descriptives et, comme il n'y a pas de groupe traité par un comparateur, l'interprétation des résultats est limitée. Les résultats sont fondés sur des données de cas sans imputation particulière des données manquantes, et témoignent des effets thérapeutiques chez les patients qui poursuivent le traitement. Ainsi, ces résultats peuvent surestimer la réponse au traitement dans la population au sens large, du fait que les patients qui sortent de l'essai sont plus susceptibles de présenter une évolution clinique défavorable ou une mauvaise tolérance au traitement.

## Données probantes économiques

### Cout et rapport cout/efficacité

**Tableau 3 : Résumé de l'évaluation économique**

Aspect	Description
Type d'évaluation économique	Analyse cout-utilité Modèle semi-markovien
Population cible	Adultes atteints d'une AP ayant présenté une réponse inadéquate aux traitements de référence, définis comme étant les ARMMc, l'aprémilast et les AINS. Le promoteur a également présenté des analyses de sous-groupes pour: <ul style="list-style-type: none"> <li>• les adultes atteints d'AP n'ayant jamais reçu de traitement biologique (ayant présenté une réponse inadéquate aux traitements de référence)</li> <li>• les adultes atteints d'AP ayant déjà reçu un traitement biologique (ayant présenté une réponse inadéquate ou une intolérance à ce type de traitement)</li> </ul>

Aspect	Description
Traitement	Guselkumab, seul ou combiné à un ARMMc
Schéma posologique	100 mg aux semaines 0 et 4, puis toutes les 8 semaines
Prix indiqué	3 059,74 \$ pour 100 mg/ml en seringue préremplie ou dans un dispositif d'injection contrôlable par le patient
Cout du traitement	21 418 \$ par patient les 52 premières semaines, puis 19 888 \$ par patient et par an
Comparateurs	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Populations confondues : adalimumab, aprémilast, certolizumab, étanercept, golimumab, infliximab, ixékizumab, sécukinumab, upadacitinib, ustékinumab, et TSO (soit ARMMc et traitement symptomatique ou palliatif)</li> <li>• Patients n'ayant jamais reçu de traitement biologique : adalimumab, aprémilast, étanercept, golimumab, infliximab, ixékizumab, sécukinumab, upadacitinib, ustékinumab, et TSO</li> <li>• Patients ayant déjà reçu un traitement biologique : ixékizumab, sécukinumab, upadacitinib, ustékinumab, et TSO</li> </ul>
Perspective	Système public de soins de santé au Canada.
Critère d'évaluation	AVAQ
Horizon temporel	Vie entière (53 ans)
Principales sources de données	Les essais DISCOVER-1, DISCOVER-2 et COSMOS éclairent l'efficacité du guselkumab. Les MR soumises par le promoteur pour chaque population de patients éclairent l'efficacité des comparateurs.
Principales limites	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Les effets relatifs du traitement sont incertains du fait que l'analyse toutes populations confondues regroupe des populations hétérogènes (ayant déjà reçu ou non un traitement biologique) sans prendre en compte leur prévalence ou leurs proportions dans les essais comparatifs. Comme le recommandent les lignes directrices économiques de l'ACMTS, quand une analyse stratifiée est réalisée, l'estimation adéquate du résultat global est déterminée par la pondération des estimations établies pour chaque sous-groupe en fonction de sa prévalence, plutôt que par le calcul du résultat moyen (c.-à-d. le RCED).</li> <li>• En raison de l'absence de données probantes directes et des limites de la MR soumise, les effets relatifs du traitement au sein de la classe des comparateurs biologiques sont incertains à court et à long termes.</li> <li>• Les taux modélisés d'arrêt du traitement à long terme sont fondés sur une comparaison naïve, et le recours au TSO en tant que seul traitement subséquent surestime l'impact de ces différences.</li> <li>• L'utilisation des ressources liée à la maladie est incertaine et nombre de ces ressources sont probablement comptabilisées deux fois, comme les consultations des professionnels de la santé et les tests de laboratoire dans certains cas de figure.</li> <li>• Les traitements modélisés ne témoignent pas des pratiques cliniques courantes en raison de l'inclusion de l'aprémilast et de l'exclusion de plusieurs comparateurs pertinents (soit les inhibiteurs du TNF) dans la population ayant déjà reçu un traitement biologique.</li> </ul>
Résultats de la réanalyse de l'ACMTS	<ul style="list-style-type: none"> <li>• La réanalyse de l'ACMTS présuppose que les taux d'arrêt de traitement sont égaux d'un comparateur biologique à l'autre, retire les doublons d'utilisation des ressources, supprime l'aprémilast comme comparateur et ne prend pas en compte l'analyse toutes populations confondues.</li> <li>• Les résultats de la réanalyse de l'ACMTS indiquent que le guselkumab a été dominé par (soit qu'il a été plus coûteux et moins efficace que) de multiples comparateurs, dans les populations n'ayant jamais reçu de traitement biologique comme dans les populations en ayant déjà reçu.</li> <li>• Selon la réanalyse de l'ACMTS utilisant les prix accessibles au public pour les comparateurs, une réduction de prix de 20 % à 42 % est nécessaire pour que le guselkumab atteigne le seuil de rentabilité.</li> </ul>

AINS = anti-inflammatoire non stéroïdien; AP = arthrite psoriasique; ARMMc = antirhumatismal modificateur de la maladie classique; AVAQ = année de vie ajustée sur la qualité; MR = méta-analyse en réseau; RCED = rapport coût/efficacité différentiel; TNF = facteur de nécrose tumorale; TSO = traitement symptomatique optimal

## Impact budgétaire

L'ACMTS a relevé d'importantes limites dans l'analyse du promoteur : cette analyse présuppose que seuls les patients susceptibles de recevoir un autre traitement biologique ont accès au guselkumab, ce qui sous-entend que le guselkumab est remboursé selon des modalités semblables à celles des autres traitements biologiques, la proportion de patients atteints d'AP ayant recours à des traitements biologiques est incertaine, l'adoption du guselkumab par le marché est incertaine, le recours aux biosimilaires est sous-estimé, le calcul de la population bénéficiant de services de santé non assurés n'est pas correct, et l'estimation des patients en phase d'induction des traitements biologiques n'est pas adéquate. La réanalyse de l'ACMTS présuppose 100 % de recours aux biosimilaires à l'issue de leur mise à disposition, corrige l'estimation de la population bénéficiant de services de santé non assurés et suppose que 100 % des patients incidents (nouveaux) et 16,5 % des patients prévalents (préexistants) sont en phase d'induction de leur traitement biologique lors de chaque année du modèle.

La réanalyse de l'ACMTS laisse penser que si le guselkumab est remboursé selon des modalités semblables à celles des autres produits biologiques dans le traitement de l'AP, ce remboursement serait associé à une augmentation budgétaire de 1 044 542 \$ la première année, 1 422 986 \$ la deuxième année et 2 244 168 \$ la troisième année, pour un coût différentiel sur 3 ans de 4 711 697 \$. Si le guselkumab est remboursé sans réserve au regard de l'indication de Santé Canada chez l'adulte atteint d'AP évolutive, l'impact budgétaire serait nettement plus élevé. En cas de réductions de prix de 20 % et de 42 %, telles qu'estimées pour les patients n'ayant jamais reçu de traitement biologique ou ceux ayant déjà reçu un tel traitement dans la réanalyse de coût/utilité de l'ACMTS, l'impact budgétaire différentiel sur 3 ans serait respectivement un coût de 874 960 \$ et une économie de 3 312 951 \$.

L'ACMTS n'a pu ni réviser le modèle pour intégrer la possibilité que la mise à disposition du guselkumab (dans l'indication de Santé Canada) élargisse le marché des produits biologiques contre AP, ni réviser l'adoption du guselkumab par le marché et l'évolution subséquente de ce dernier; de ce fait, l'impact budgétaire du remboursement du guselkumab est incertain. De plus, les prix actuellement payés pour les comparateurs par les régimes publics d'assurance médicaments ne sont pas connus.

## Comité canadien d'expertise sur les médicaments

### Membres du Comité

Les D<sup>rs</sup> James Silvius (président), Sally Bean, Alun Edwards, Ran Goldman, Allan Grill, Christine Leong, Kerry Mansell, Alicia McCallum, Srinivas Murthy, Danyaal Raza, Emily Reynen et Peter Zed, MM. Dan Dunsky et Bob Gagné, et M<sup>me</sup> Heather Neville.

**Date de la réunion :** Le 27 septembre 2022

**Absences :** Trois membres sont absents.

**Conflits d'intérêts :** Aucun.